

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnis der Screening-Untersuchung auf Helicobacter pylori-Status unter Verwendung des IgG-Antikörpertests und des C¹³-Harnstoffatemtests

Wie aus den Einschlusskriterien (vgl. Abschnitt 3.1.) zu ersehen ist, suchten wir für die Studie H.pylori-positive gesunde Männer. Mit Hilfe einer serologischen Bestimmung der IgG-Antikörper wurden 226 interessierte Freiwillige untersucht. Nach positivem serologischem Ergebnis führten wir zur Bestätigung der aktuellen Helicobacter-infektion anschließend ein C¹³-Harnstoffatemtest durch.

Insgesamt wurden 48 Männer durch die Titerbestimmung und durch C¹³-Harnstoffatemtest als H.pylori-positiv ermittelt. Bei einem bereits in die Studie eingeschlossenen Probanden stellte sich nachträglich heraus, daß der vom Labor bestimmte C¹³-Harnstoffatemtest falsch-positiv war, so daß der Proband aus der Studie ausgeschlossen werden mußte.

Bei 7 Männern zeigten sich erhöhte Antikörpertiter von > 1:500, bei denen der C¹³-Harnstoffatemtest negativ ausfiel. Bei sechs Freiwilligen (drei von sechs Freiwilligen wurden in die Studie eingeschlossen) zeigte sich eine Diskrepanz zwischen einem negativen H.pylori-Status bezogen auf den Antikörper-Titer (IgG-AK-Titer < 1:500) und einem positivem C¹³-Harnstoffatemtest („delta over baseline“ > 5‰). Ausschlaggebend für den positiven H.pylori-Status und somit auch für den Studieneinschluß, war nach Studienprotokoll das Ergebnis des C¹³-Harnstoffatemtestes (siehe Tabelle 5.2.).

Von den 226 Untersuchten ließen sich somit 40 H.pylori-infizierte Freiwillige identifizieren. 178 waren H.pylori-negativ. Von den 40 H.pylori-positiven Personen konnten ein Proband wegen eines Ulcus ventriculi und drei weitere aus privaten Gründen nicht an der Studie teilnehmen. Weitere 10 Probanden, deren Gründe im folgenden erläutert werden, schieden aus der Studie aus (siehe Tabelle 5.1.).

Die Probanden Nr. 10001, 10005 und Nr. 10023 konnten die pH-Sonden nicht tolerieren und die Studie nicht fortsetzen. Proband Nr. 10008 mußte im Verlauf der Studie wegen einer Konversion zum negativen Helicobacterstatus und Proband Nr.

10027 aufgrund eines falsch-positiven C¹³-Harnstoffatemtests ausgeschlossen werden. Proband Nr. 10015 wurde während der Studie mit einem Anti-Malaria-Medikament behandelt. Da dies jedoch mit den in der Studie verwendeten Pharmaka eine mögliche Interferenz hätte bewirken können, mußte der Proband nach dem dritten Behandlungszyklus ausgeschlossen werden. Die Probanden Nr. 10024, 10025 und 10031 gaben private Gründe für den Abbruch der Studie an, während Proband Nr. 10003 wegen der Unverträglichkeit der pH-Sonde nur am pharmakologischen Teil der Studie teilnehmen konnte; zur statistischen Auswertung wurden seine Werte nicht herangezogen. Es blieben somit nur noch 26 Personen übrig. Das pH-Profil des Probanden Nr. 10010 wurde nicht in die statistische Berechnung aufgenommen, da er während der Run-in-Phase in den morgendlichen Stunden rezidivierend erbrach. Die pH-Werte des Probanden Nr. 10033 wurden ebenfalls nicht zur statistischen Erhebung herangezogen, da er in der Run-in-pH-Metrie eine ausgeprägte Hypochlorhydrie aufwies. Es verblieben also insgesamt 24 Probanden für die statistische Berechnung. Bei Proband Nr. 10030 wurde ein neuer Termin angesetzt, um eine aus technischen Gründen nicht auswertbare pH-Metrie zu wiederholen.

Tabelle 5.1.: Rekrutierung von 24 Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden aus einer Gesamtzahl von 226 untersuchten Freiwilligen (100%)

	Anzahl	Anteil
H. pylori- neg.	n=178	79 %
H. pylori-pos.	n=48	21 %
Ausgeschlossene H.pylori-pos. Probanden		
°wegen falsch-positiver H.pylori-Tests	n=1	
° wegen Diskrepanz bezüglich des H.pylori-Status*	n=7	
° aus privaten Gründen	n=3	
° wegen Ulcus ventriculi	n=1	
° wegen unvollständiger Studienteilnahme	n=10	
° wegen unplausibler pH-Profile	n=2	
In die Studie eingeschlossene Probanden	n=24	11%

Anmerkung:

* Sieben Freiwillige hatten einen positiven IgG-Antikörper-Titer aber negatives C¹³-Harnstoffatemtestergebnis („delta over baseline“ > 5‰)

Tabelle 5.2.: Ergebnis der Screening-Untersuchung auf Helicobacterstatus unter Verwendung des IgG-Antikörpertests und des C¹³-Harnstoffatemtests der Helicobacter pylori-positiven Gesunden, die an allen Studientagen teilgenommen haben und zur statistischen Berechnung herangezogen wurden.

Probanden-Nr.:	IgG-Antikörper 1 :	20 min C ¹³ - Harnstoffatemtest (‰)	40 min C ¹³ - Harnstoffatemtest (‰)	Diskrepanz des H.pylori-Status
		„delta over baseline“	„delta over baseline“	
10002	685	35,2	38	nein
10004	1105	37,8	40,5	nein
10005	1117	17,8	23,9	nein
10006	4205	16,8	14,3	nein
10007	387	28,1	30,2	ja
10009	5103	7,6	7,9	nein
10011	2876	12,5	12,3	nein
10012	2186	13,3	10,2	nein
10013	1152	26,9	30,1	nein
10014	1635	29	25	nein
10016	3191	21	20,6	nein
10017	701	7,8	10,5	nein
10019	912	21,5	24,1	nein
10020	2233	17,4	18,2	nein
10021	699	33,9	18,8	nein
10022	4105	11,5	13,1	nein
10026	4810	16	20,4	nein
10028	358	11	11,7	ja
10029	3062	11,4	13,3	nein
10030	471	74,3	70,7	ja
10032	9305	15,4	17,2	nein
10034	4929	26,4	26	nein
10035	550	12,3	12,5	nein
10036	1455	11,1	12,3	nein
Mittelwert	2385	21,5	21,7	
Maximum	9305	7,6	7,9	
Minimum	358	74,3	70,7	

Anmerkung:

positiver H.pylori-Status = IgG-Antikörper-Titer > 1: 500

positiver H.pylori-Status = C¹³-Harnstoffatemtest > 5‰

5.2. Demographische Daten der Probanden

Die ethnische Verteilung, die biologischen Daten wie Alter, Größe, Gewicht, anamnestische Daten wie Alkohol- und Nikotinkonsum, der klinische Untersuchungsbefund und die Kreislaufparameter der in die Studie eingeschlossenen 24 Probanden werden im folgenden wiedergegeben.

Tabelle 5.3.: Ethnische Verteilung der 40 Helicobacter-pylori-positiven Probanden aus 226 untersuchten männlichen Freiwilligen

Land	Anzahl der H.pylori-positiven	Anzahl der Untersuchten
Türkei	4	7
Israel	1	2
Iran	10	19
Rußland	2	2
Ukraine	1	2
Tunesien	1	1
Polen	2	5
Bosnien	1	4
El Salvador	1	1
Spanien	3	3
Deutschland	14	180
Gesamt	40	226

Bei der ethnischen Darstellung der Probanden fällt auf, daß bei einer großen Anzahl von untersuchten deutschen Freiwilligen (180 von insg. 226 Untersuchten = 80%) nur ein geringer Prozentsatz (14 von 180 = 8%) H.-pylori-positiv waren. Wohingegen bei einer geringen Anzahl von Iranern (19 von insges. 229 Untersuchten = 8%) ein höherer prozentualer Anteil H.pylori-positiv waren (10 von 19 = 53%).

Tabelle 5.4.: Alter, Gewicht und Größe der 24 Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden

	Alter	Gewicht (in kg)	Größe (in cm)
Mittelwert	29,5	71,0	176,3
Standardabweichung	5,3	11,1	8,8
Median	29	69,8	174,5
Maximum	43,0	101,0	198,0
Minimum	20,0	55,0	163

Tabelle 5.5.: Alkohol- und Nikotingenuß sowie klinische Daten einschließlich körperlicher Befund der 24 Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden

	Ja	Nein
Alkoholgenuß (anamnestisch)	12	12
Nikotingenuß (anamnestisch)	9	15
Klinische Untersuchung ohne Befund	23	1*

Anmerkung:

* Proband Nr. 10019 litt an einem passageren eitrigen Infekt mit Rhinitis, Bronchitis und subfibrilen Temperaturen.

Kreislaufparameter:

Alle 24 Probanden wiesen einen normotensiven arteriellen systolischen und diastolischen Blutdruck auf. Die routinemäßig durchgeführten EKG's zeigten normfrequente Herzfrequenzen und unauffällige Erregungsabläufe.

5.3. Ergebnis der vor Beginn der Studie durchgeführten Ösophago-Gastro-Duodenoskopien

Bei den Endoskopien ergaben 15 Untersuchungen keinen pathologischen Befund. Die bei neun Probanden dokumentierten Befunde wurden als klinisch nicht relevant angesehen. Alle Probanden verneinten sowohl aktuelle als auch aus der Vergangenheit herrührende Symptome, die auf eine Magenanamnese hinwiesen.

Tabelle 5.6.: Endoskopiebefunde der 24 Helicobacter pylori-positiven männlichen Probanden

	Anzahl	Probandennummer
Ohne Befund	15	
Oberflächliche Gastritis	1	10019
Ösophagitis I (asymptomatisch)	1	10028
Oberflächliche Duodenitis	4	10026, 10034, 10035, 10036
Mallory-Weiss-Läsion	2	10009, 10011
Komplette Erosion	1	10020

5.4. Durchleuchtungszeit der 24 Probanden

Im folgenden werden die Durchleuchtungszeiten jedes Probanden für die einzelnen Visiten dargestellt.

Tabelle 5.7.: Durchleuchtungszeit der 24 Probanden (sec) während der Studie

Probandennummer	Visite 2 RÖ-Zeit (sec)	Visite 3 RÖ-Zeit (sec)	Visite 5 RÖ-Zeit (sec)	Visite 7 RÖ-Zeit (sec)
10002	1	1	3	3
10004	1	1	2	3
10005	7	2	3	5
10006	2	2	2	9
10007	2	3	2	2
10009	2	3	2	3
10011	3	7	3	3
10012	3	3	1	8
10013	3	4	3	4
10016	2	4	3	5
10017	3	1	2	3
10019	2	2	2	8
10020	5	1	2	4
10021	5	1	1	3
10022	3	3	3	3
10026	2	3	1	3
10028	2	1	1	2
10029	6	2	2	5
10030	7	2	3	4
10032	3	2	1	1
10034	3	1	2	1
10035	2	2	1	3
10036	2	6	1	2
Median	2	2	2	3
Minimum	1	1	1	1
Maximum	7	7	3	9

5.5. Darstellung der Laborwerte vor und nach der Studie

Die routinemäßigen Urin- und Blutuntersuchungen wurden in dem Zentrallabor des Klinikums am Urban unmittelbar vor und nach der Studie untersucht. Alle Laborbefunde, die vor und nach der Studie durchgeführt wurden, einschließlich der von den Referenzwerten geringfügigen Abweichungen der Blut- und Urinbefunde lagen in einem Bereich, die im Zusammenhang mit der erhobenen Anamnese keine klinisch manifeste Erkrankung aufwies, die zum Ausschluß des Probanden geführt hätte. Auch gab es keinen Grund für die Annahme, daß laborchemische Veränderungen auf direkte Nebenwirkungen der Medikamente zurückzuführen wären. Alle Laborwerte zeigten im Verlauf der Studie keine klinisch relevanten Veränderungen. Einige abweichende Laborparameter der Probanden werden im folgenden dargestellt. Der Proband Nr. 10019 zeigte bei der Eingangsvisite aufgrund einer passageren eitrigen Bronchitis eine Leukozytose von 17,2/nl. Auch Proband Nr. 10021 wies eine Leukozytose von 15,1/nl auf, da er zum Zeitpunkt der Blutabnahme an einem viralen Infekt mit eitriger Superinfektion des Respirationstraktes litt. Bei Proband Nr. 10030 wurde bei Visite 7 eine isolierte Bilirubinämie von 1,5 mg% ohne begleitende Enzymerhöhung der Transaminasen oder der alkalischen Phosphatase festgestellt. Auch der Kreatininwert war isoliert auf 1,4 mg% erhöht, d.h. ohne Erhöhung anderer Retentionswerte. Da sonst keine klinisch pathologischen Befunde erhoben werden konnten, wurden die Laborwerte dieses Probanden als klinisch nicht relevant gewertet. Bei 14 Probanden (10006, 10007, 10010, 10013, 10014, 10016, 10020, 10022, 10026, 1032, 1033, 10003, 10036) waren sowohl vor als auch nach den Behandlungszyklen Spuren von Protein im Urin zu finden, wobei die Nierenretentionswerte alle im Normbereich lagen und es somit klinisch wie auch laborchemisch keinen Hinweis auf eine Nierenerkrankung gab. Bei fünf weiteren Probanden (10002, 10004, 10009, 10012, 10028) waren nach den Behandlungszyklen Proteinspuren im Urin neu aufgetreten, obwohl laborchemisch keine weiteren pathologischen Veränderungen auf eine Nierenerkrankung hinwiesen. Bei Proband Nr. 10011 war Kokain im Urin nachzuweisen, wengleich es aber bei diesem Probanden keinen Hinweis auf einen chronischen Abusus gab, der die

Compliance des Probanden im Rahmen des Studienablaufes gestört hätte und somit der einmalige Nachweis von Kokain kein Ausschlußkriterium darstellte.

Tabelle 5.8.: Laborwerte der klinischen Chemie und Haematologie vor und nach der Studie

	AP V1	AP V7	Bili V1	Bili V7	Na V1	Na V7
Einheit	U/l	U/l	mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l
Referenzbereich	(60-200)	(60-200)	< 1,0	< 1,0	(135-149)	(135-149)
Probanden Nr.						
10002	104	117	0,5	0,4	138	143
10004	131	155	0,5	0,4	139	140
10005	114	129	0,3	0,5	138	141
10006	83	105	0,7	0,3	140	141
10007	142	142	0,4	0,5	141	138
10009	103	121	0,4	0,3	141	135
10011	144	136	0,8	0,6	145	140
10012	136	176	0,6	0,3	139	141
10013	106	102	2	0,8	138	138
10014	136	139	0,4	0,4	145	140
10016	75	81	1,8	0,7	137	140
10017	113	114	1,6	0,9	139	141
10019	96	83	0,7	0,5	141	142
10020	119	100	1	0,7	142	142
10021	97	106	0,7	0,7	144	140
10022	127	132	0,6	0,3	139	140
10026	115	117	0,7	0,8	141	138
10028	160	141	0,3	0,4	139	137
10029	71	101	0,6	0,3	142	139
10030	102	106	0,9	1,5	143	140
10032	75	97	0,4	0,4	139	137
10034	87	98	1,1	1,4	144	138
10035	119	86	0,6	0,7	143	138
10036	142	139	0,3	0,3	138	137

Anmerkung:

V1 = vor der Studie

V7 = nach der Studie

Fortsetzung der Tabelle 5.8.: Laborwerte der klinischen Chemie und Haematologie vor und nach der Studie

	Krea V1	Krea V7	Hb V1	Hb V7	K V1	K V7	Gastrin V1
Einheit	mg/dl	mg/dl	g/dl	g/dl	mmol/l	mmol/l	pg/ml
Referenz-bereich	(0,6-1,1)	(0,6-1,1)	(14-18)	(14-18)	(3,6-5,5)	(3,6-5,5)	< 300
Probanden- Nr.							
10002	0,9	1,2	15,7	15,2	4,3	3,8	101
10004	0,8	0,9	13,9	13,4	4,1	4	149
10005	1	1	12,6	15,5	4,6	4,1	153
10006	1,1	1,1	14,8	15,4	3,5	3,5	175
10007	0,9	1	15	14,3	4,2	4,3	78
10009	1,3	1,1	13,9	15,3	3,9	3,8	66
10011	0,8	0,8	15,5	14,4	4,4	3,9	116
10012	1,1	1	15,2	14,4	4,1	4,1	161
10013	0,9	1	17,4	16,2	3,5	3,8	99
10014	0,9	0,9	15,7	14,6	4,2	4,2	215
10016	0,9	1	14,8	15,4	4	4	64
10017	0,9	1	15,6	14,3	4,1	4,1	28
10019	1,2	1,2	15,2	12,6	4	3,9	105
10020	1	1	15,8	16,5	4,3	4,4	79
10021	0,8	0,9	16,3	15,1	4,2	4,2	232
10022	0,9	1	14,7	13,5	4,3	3,9	66
10026	1,1	1,2	16	15,2	4,2	4	31
10028	0,9	1	15,7	13,7	4,1	3,9	30
10029	0,9	1	15,4	12,4	4,2	4,1	22
10030	1,2	1,4	16,9	15,6	4,7	3,9	82
10032	1	0,9	14,3	14,6	4,4	4,1	41
10034	1,1	1,2	15,4	14,1	4,3	3,9	31
10035	1,2	1	16,6	13,6	4,2	3,8	32
10036	1	1,1	16,2	15,1	4,4	4	30

Anmerkung:

V1 = vor der Studie

V7 = nach der Studie

Fortsetzung der Tabelle 5.8.: Laborwerte der klinischen Chemie und Haematologie vor und nach der Studie

	Leukoz. V1	Leukoz. V7	Thromboz. V1	Thromboz. V7	GOT V1	GOT V7	GPT V1	GPT V7
Einheit	/ nl	/ nl	/ nl	/ nl	U/l	U/l	U/l	U/l
Referenz- bereich	(4-10)	(4-10)	(140-400)	(140-400)	<18	<18	(5-22)	(5-22)
Probanden Nr								
10002	7,3	6,8	321	303	10	11	10	16
10004	6,7	5,7	303	251	9	9	11	9
10005	7	10,8	156	269	5	8	9	7
10006	8,4	9,9	277	249	10	8	8	6
10007	7,3	7,6	294	287	12	11	28	22
10009	3,1	4,5	267	270	8	9	8	11
10011	10,8	9	256	247	7	8	8	7
10012	6,6	5,6	258	220	17	12	10	10
10013	6,4	5,5	208	199	13	10	23	17
10014	4,9	4,9	436	463	6	10	19	14
10016	6,9	6,5	226	218	11	10	9	8
10017	4,5	5,3	321	242	11	12	10	8
10019	17,2	4,5	357	250	10	12	16	10
10020	7,4	7,7	257	205	28	10	15	6
10021	5,4	15,1	185	155	6	7	17	11
10022	9,1	11,8	277	291	10	11	10	13
10026	4,7	5,5	233	205	12	12	12	10
10028	5,7	6,1	266	157	19	27	20	22
10029	6,3	8,7	274	216	9	15	8	15
10030	5,7	6,6	133	128	7	8	7	6
10032	7,5	6,6	327	219	8	11	12	8
10034	6,6	7,8	222	167	8	9	12	9
10035	5,4	4,5	198	172	10	8	12	10
10036	9,5	9,5	232	244	13	12	34	22

Anmerkung:

V1 = vor der Studie

V7 = nach der Studie

5.6. Tabellarische Darstellung des Helicobacter pylori-Status vor und nach der Studie unter Verwendung des IgG-Antikörpertests und des C¹³-Harnstoffatemtests

Tabelle 5.9.: Helicobacter pylori-Status der Studienteilnehmer (n=24) unter Verwendung des IgG Antikörper-Titer (IgG-AK > 1:500 = positiver H.pylori-Status) und des C¹³-Harnstoffatemtests (Mittelwert der 20 min- und 40 min-Werte), gemessen in ‰ „delta over baseline“ (> 5‰ = positiver H.pylori-Status) vor und nach der Studie

Probanden-Nr.:	vor der Studie	nach der Studie	vor der Studie	vor der Studie	nach der Studie	nach der Studie
	IgG-AK	IgG-AK	20 min C ¹³ - Harnstoffatemtest	40 min C ¹³ - Harnstoffatemtest	20 min C ¹³ - Harnstoffatemtest	40 min C ¹³ - Harnstoffatemtest
10002	685	396	35,2	38	45,9	54,5
10004	1105	1013	37,8	40,5	23,6	23,8
10005	1117	647	17,8	23,9	23,2	22,5
10006	4205	1946	16,8	14,3	16,3	14,4
10007	387	237	28,1	30,2	24,1	16,6
10009	5103	3412	7,6	7,9	15,8	15,6
10011	2876	1197	12,5	12,3	20,5	20
10012	2186	1261	13,3	10,2	8,2	8,5
10013	1152	653	26,9	30,1	24,6	25,2
10014	1635	950	29	25	41,3	29,3
10016	3191	1946	21	20,6	10,2	13,9
10017	701	714	7,8	10,5	15,9	15,7
10019	912	842	21,5	24,1	27,7	32,7
10020	2233	1504	17,4	18,2	14	14,9
10021	699	557	33,9	18,8	49	22,9
10022	4105	2918	11,5	13,1	5,6	8,6
10026	4810	4340	16	20,4	16	9,5
10028	358	462	11	11,7	9,1	7,1
10029	3062	3324	11,4	13,3	9,5	11,1
10030	471	520	74,3	70,7	63	65
10032	9305	10904	15,4	17,2	12,8	17,9
10034	4929	4924	26,4	26	26,1	21,5
10035	550	645	12,3	12,5	16,5	9,3
10036	1455	775	11,1	12,3	9,3	8,5
Mittelwert	2385	1920	21,5	21,7	22	20,3
Maximum	9305	10904	74,3	70,7	49	54,5
Minimum	358	237	7,6	7,9	9,1	8,5

Anmerkung:

Bei Proband Nr: 10007, 10028 und 10030 waren IgG-Antikörper-Titer < 1:500 bei für die Studie aber relevanten positiven C¹³-Harnstoffatemtest > 5‰ „delta over baseline“.

5.7. Statistischer Vergleich der Helicobacter-pylori IgG-Antikörper-Titer vor und nach der Studie

Anhand der tabellarischen Übersicht (Tabelle 5.9), der Regressionsanalyse sowie der Student-t-Berechnung der IgG-Antikörper-Bestimmung vor und nach der Studie kann geschlossen werden, daß eine signifikante ($p = 0,03$) aber zu vernachlässigenden Tendenz des Abfalls des Antikörper-Titers vorliegt. Der Mittelwert der vor der Studie erhobenen Titerhöhe lag bei 1:2385, der nach der Studie ermittelte Mittelwert der Titerhöhe lag bei 1:1920. Der mittlere Titerabfall von 863 Einheiten zeigte sich bei zwei Dritteln der männlichen H.pylori-Gesunden. Ein Drittel der Probanden wies einen mittleren Anstieg des H.pylori-Titers um 277 Einheiten auf.

5.8. Tabellarische Darstellung des C¹³-Harnstoffatemtests nach den jeweiligen Behandlungszyklen

Tabelle 5.10.: Mittelwerte der 20 min- und 40 min- C¹³-Harnstoffatemtestwerte nach den jeweiligen Behandlungszyklen (Placebo, Amoxicillin, Omeprazol und Amoxicillin & Omeprazol) gemessen in ‰ „delta over baseline“.

Probanden Nr.:	20 min	40 min	20 min	40 min	20 min	40min	20 min	40 min
	<u>Placebo</u>	<u>Placebo</u>	<u>Amoxicillin & Omeprazol</u>		<u>Amoxicillin</u>		<u>Omeprazol</u>	
	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)
10002	35,2	38,0	45,9	54,5	37,7	29,6	48,8	47,5
10004	37,8	40,5	31,6	34,3	14,3	15,4	45,3	49,3
10005	17,8	23,9	13,9	11,5	23,6	23,8	23,2	22,5
10006	16,8	14,3	16,3	14,4	17,5	18,2	13,7	7,8
10007	28,1	30,2	24,2	16,6	15,3	9,9	22,2	25,2
10009	7,6	7,9	5,0	3,8	22,1	19,3	12,8	9,6
10011	12,5	12,3	59,6	49,4	15,8	15,6	20,5	20,0
10012	13,3	10,2	17,7	8,2	50,3	54,8	8,3	8,5
10013	26,9	30,1	11,4	11,9	23,9	17,8	24,6	25,2
10014	29,0	25,0	21,5	26,2	23,2	13,3	38,1	28,3
10016	21,0	20,6	41,4	29,3	26,5	36,1	10,2	13,9
10017	7,8	10,5	4,1	4,6	22,5	15,5	20,0	23,8
10019	21,5	24,1	12,7	9,8	12,4	10,9	24,6	33,7
10020	17,4	18,2	27,7	32,7	16,3	18,4	10,3	16,5
10021	33,9	18,8	10,3	12,2	15,9	15,7	37,2	34,4
10022	11,5	13,1	66,5	40,2	27,2	27,1	5,6	8,5
10026	16,0	20,4	7,2	9,4	14,0	14,9	13,0	10,9
10028	11,0	11,7	9,1	7,1	49,0	22,9	13,0	8,7
10029	11,4	13,3	8,8	9,1	14,0	16,4	10,3	13,4
10030	74,3	70,7	59,3	57,3	16,0	9,5	61,7	57,4
10032	15,4	17,2	12,8	18,9	13,5	15,7	23,0	22,4
10034	26,4	26,0	27,7	18,1	13,0	12,0	26,1	21,5
10035	12,3	12,5	21,3	20,3	63,7	65,0	22,1	15,0
10036	11,1	12,3	15,4	10,1	10,4	10,1	10,4	9,1
Mittelwert	21,5	21,7	23,8	21,2	23,2	21,1	22,7	22,2
Median	17,1	18,5	17,0	15,5	16,9	16,0	20,2	18,2
Std.Abw.	14,3	13,6	18,1	15,9	13,7	13,6	15,0	14,6
Minimum	7,6	7,9	4,1	3,8	10,4	9,5	8,3	7,8
Maximum	74,3	70,7	66,5	57,3	63,7	65,0	61,7	57,4

5.9. Analyse des Behandlungseffektes bezogen auf die 20 min- und 40 min-Harnstoffatemtestwerte (‰) als „delta over baseline“

In einem Vertrauensbereich von 95 Prozent wurde mit Hilfe des Student-t-Tests der Unterschied der Behandlungsmodi untereinander – bezogen auf die C¹³-Harnstoffatemwerte – berechnet. Aus den in Tabelle 5.11. aufgeführten Daten kann abgeleitet werden, daß es – bezogen auf eine Aktivitätsänderung von der Ureaseproduktion der H.pylori – keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen gibt.

Tabelle 5.11.: Analyse des Behandlungseffektes bezogen auf 20 min- und 40 min-Werte (‰) als "delta over baseline" des C¹³-Harnstoffatemtestes

20 min-Wert			
Behandlungsgruppe	p-Wert	t-Wert	Intervall
Amoxicillin/Placebo	0,843	0,20	(-6,638 bis 8,071)
Amoxicillin/Omeprazol	0,697	0,39	(-5,642 bis 8,329)
Amox (mono.)/Amox & Ome	0,833	-0,21	(-8,369 bis 6,792)
Ome (mono.)/Ome & Amox	0,522	0,65	(-4,592 bis 8,852)
Omeprazol/Placebo	0,693	0,40	(-3,838 bis 2,585)
Amox & Ome/Placebo	0,610	0,52	(-4,454 bis 7,461)
40 min-Wert			
Amoxicillin/Placebo	0,789	-0,27	(-8,287 bis 6,350)
Amoxicillin/Omeprazol	0,939	0,08	(-7,160 bis 7,724)
Amox (mono.)/Amox & Ome	0,914	0,11	(-6.652,00 bis 7,399)
Ome (mono.)/Ome & Amox	0,970	-0,04	(-4,986 bis 4,803)
Omeprazol/Placebo	0,434	-0,79	(-4,474 bis 1,974)
Amox & Ome/Placebo	0,555	-0,60	(-5,941 bis 3,257)

Im Verlauf der Studie konvertierten vier Probanden (10008, 10009, 10017 und 10034) von einem positiven H.pylori-Status zu einem negativen, wobei die C¹³-Harnstoffatemtestwerte bei einer Wiederholung nach vier Wochen bei den

Probanden Nr. 10009, 10017 und 10034 erneut > 5% waren und somit als weiterhin mit H.pylori positiven Status gewertet wurden. Proband Nr. 10008 blieb H.pylori-negativ und mußte deshalb aus der Studie ausgeschlossen werden. Es wurde angenommen, daß die Konversion des H.pylori-Status auf die Behandlungszyklen zurückzuführen ist und durch eine passagere Suppression der Keimzahl hervorgerufen wurde. Eine Eradikation des H.pylori-Keims fand aber nicht statt.

5.10. Auswertung der Ergebnisse der intragastralen pH-Metriem

Von jedem Datensatz der gespeicherten pH-Werte wurde der 22 h-Median (6.00 Uhr – 8.00 Uhr) und die prozentuale Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ berechnet. Darüber hinaus erfolgte eine Registrierung der Mediane am Tag (von 8.00 Uhr – 20.00 Uhr) sowie in der Nacht (von 20.00 Uhr – 6.00 Uhr).

Für die graphische Darstellung wurden konsekutive 10 min-Mediane von jeder dieser Registrierungen berechnet. Aus den Mittelwerten der 10 min-Mediane wurde dann für jede der vier Behandlungsgruppen eine 22 h-Registrierung vorgenommen. Für die Dauer von 22 h sowie zusätzlich über den Tag und über die Nacht wurde eine Kurve für jede Behandlungsgruppe à 24 Versuchspersonen erstellt. Wie schon erwähnt wurden nur pH-Messungen von Magenelektroden berücksichtigt, die einen pH-Drift < 0,3 pH-Einheiten aufwiesen. Die in dieser Studie gemessene pH-Drift für pH1 lag zwischen 0,5 und 0,25 pH-Einheiten für pH 7 zwischen 0 und 0,3-pH-Einheiten. Alle Versuchspersonen beendeten die Studie ohne Komplikationen. Mit Ausnahme einer Registrierung, die wegen eines technischen Defektes nicht aufgezeichnet werden konnte und deshalb wiederholt werden mußte, war es möglich, alle Registrierungen für die Auswertung uneingeschränkt heranzuziehen.

Die intragastralen Langzeit-pH-Metriem zeigen bei der Placebo-Behandlung einen Median von pH 1,6 mit einer Streuung von pH 1,2 bis 2,7 und bei der Amoxicillin-Behandlung einen Median von pH 1,8 mit einer Streuung von pH 1,2 bis 3,1. Der Median der über den Tag gemessenen pH-Metriem lag ebenfalls bei 1,6, wobei sich in der Nacht ein Median von 1,8 ergab. Bei der Amoxicillin-Behandlung konnte tagsüber ein medianes pH von 1,7 und nachts von 1,8 festgestellt werden. Während der Omeprazol-Behandlung stieg das intragastrale pH auf einen Median von pH 5,8,

der tagsüber und in der Nacht bei 5,6 lag. Die Ergebnisse, die unter der kombinierten Therapie mit Amoxicillin erzielt wurden, ergaben einen Median von pH 5,0 über 22 Stunden; tagsüber betrug der Median pH 5,2 und nachts pH 5,1. Bei der Langzeit-pH-Metrie ist eine kontinuierliche effektive Säuresuppression mit einem pH-Median $\text{pH} > 4$ von 93% während der Monotherapie von Omeprazol und 91% während der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin. Die visuelle Analyse der individuellen 22 h-Kurven läßt bereits erkennen, daß generell alle Aufzeichnungen unter Placebo- und unter Amoxicillin-Behandlung ein vergleichbares, fast überlappendes 22 h-Median-Profil aufweisen. Der zirkadiane Rhythmus des Magen-pH-Milieus mit wechselnden sauren und alkalischen Phasen war bei allen Probanden reproduzierbar. Der postprandiale pH-Anstieg und der anschließende langsame Abfall auf eine saure Basislinie zwischen pH 1 und pH 2 zeigte sich ebenfalls bei allen Probanden. In den frühen Morgenstunden (ca. 5.30 Uhr) kam es bei allen pH-Profilen zu Alkalisierung des intragastralen pH-Milieus auf einen pH um 4, was auf den physiologischen duodenogastralen Reflux und/oder auf die reduzierte Magensäuresekretion zurückzuführen ist. Die Langzeit-Median-Profile bei den Behandlungen mit Amoxicillin und mit Placebo weisen ein überwiegend überlappendes Profil auf und der pH-Median liegt bei der 22 h-Messung bei der Placebobehandlung bei 1,6 und bei der Amoxicillin bei 1,8. Betrachtet man die pH-Profile, die unter Säuresuppression mit und ohne Amoxicillin erstellt wurden, liegt der Verlauf der Mediane – wie erwartet – mit einer konstanten Säuresuppression auf einem pH-Niveau um 5.

Der Vergleich der intragastralen 22 h-Messungen von pH-Profilen von Omeprazol-Monotherapie und der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin zeigt einen deutlich sichtbaren Unterschied. Die kombinierte Behandlung wies einen signifikant ($p=0,0001$) niedrigeren pH-Median von 5,0 gegenüber der Monotherapie mit Omeprazol von 5,8 auf, (vergleiche Kapitel 5.11., 5.12., 5.13.).

Betrachtet man die pH-Profile der Omeprazol-Monotherapie und der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin von 17.00-22.00 Uhr (kurz vor der zweiten Medikamenteneinnahme um 20.00 Uhr) zeigt sich ein geringfügiger Einbruch des pH-Niveaus von pH 5,5 auf pH 4 ab. Die Erniedrigung des pH-Niveaus pendelte sich jedoch nach der abendlichen Einnahme der Medikamente wieder auf dem Niveau von 5 ein.

5.10.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des pH-Medians

In den folgenden Tabellen werden zunächst die Ergebnisse des pH-Medians und der prozentualen Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ für die jeweiligen Behandlungszyklen dargestellt.

Tabelle 5.12.: Ergebnisse des pH-Medians und der prozentualen Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ von intragastralen Langzeit-pH-Metriem bei der Placebo-Behandlung von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden Nr	pH	pH > 4 %
1	10002	2	18,7
2	10004	1,8	12,9
3	10005	1,4	5,6
4	10006	1,2	6,9
5	10007	1,2	6,7
6	10009	1,5	19,6
7	10011	1,4	2,2
8	10012	2,6	21,7
9	10013	1,8	19,7
10	10014	1,6	15,6
11	10016	1,8	14,7
12	10017	1,5	11,5
13	10019	1,3	11,7
14	10020	1,6	1,1
15	10021	2,1	31,3
16	10022	2	18,7
17	10026	1,7	16,4
18	10028	1,4	6,2
19	10029	2,3	22
20	10030	2,7	31,6
21	10032	2,7	32
22	10034	1,2	12,9
23	10035	1,6	22
24	10036	1,5	1,8
Mittelwert		1,75	15,1
Median		1,6	15,2
Standardabweichung		0,5	9,1
Maximum		2,7	32,0
Minimum		1,2	1,1

Tabelle 5.13.: Ergebnisse des pH-Medians und der prozentualen Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ von intragastralen Langzeit-pH-Metriren bei der Behandlung mit 2x750 mg Amoxicillin von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden Nr	pH	pH > 4%
1	10002	1,9	20
2	10004	1,8	12,2
3	10005	1,3	5,6
4	10006	1,7	9,9
5	10007	1,6	14,3
6	10009	1,8	4,1
7	10011	1,2	5,2
8	10012	2,2	25,6
9	10013	1,4	9,8
10	10014	3	33,2
11	10016	2	33,7
12	10017	1,5	4,9
13	10019	1,6	9,3
14	10020	1,9	10,4
15	10021	1,7	10,2
16	10022	1,8	11,5
17	10026	2	20,9
18	10028	1,6	12
19	10029	2,8	16,7
20	10030	3,1	37,1
21	10032	1,6	7,4
22	10034	1,8	18,9
23	10035	1,6	10,3
24	10036	2,1	14,8
Mittelwert		1,9	14,9
Median		1,8	11,8
Standardabweichung		0,5	9,3
Maximum		3,1	37,1
Minimum		1,2	4,1

Tabelle 5.14.: Ergebnisse des pH-Medians und der prozentualen Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ von intragastralen Langzeit-pH-Metriren bei Behandlung mit 2x40 mg Omeprazol von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden Nr	pH	pH > 4 %
1	10002	5,6	99,7
2	10004	5,8	99,2
3	10005	5,9	97,8
4	10006	6,2	96,0
5	10007	5,8	85,4
6	10009	5,8	98,3
7	10011	4,3	55,2
8	10012	6,3	97,5
9	10013	6,4	99,7
10	10014	4,9	88,2
11	10016	5,0	88,2
12	10017	5,5	96,1
13	10019	5,6	97,1
14	10020	5,7	99,7
15	10021	5,9	95,0
16	10022	5,5	92,3
17	10026	5,8	99,8
18	10028	5,2	96,2
19	10029	6,2	99,9
20	10030	5,8	94,5
21	10032	4,6	94,1
22	10034	6,4	91,1
23	10035	5,6	92,7
24	10036	5,0	98,7
Mittelwert		5,6	93,9
Median		5,8	96,2
Standardabw.		0,5	9,2
Maximum		6,4	99,9
Minimum		4,3	55,2

Tabelle 5.15.: Ergebnisse des pH-Medians und der prozentualen Zeiteinheit von $\text{pH} \geq 4$ von intragastralen Langzeit-pH-Metriren bei der Behandlung mit 2x40 mg Omeprazol und 2x750 mg von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden Nr	pH	pH > 4 %
1	10002	5,7	97,3
2	10004	5,0	96,9
3	10005	5,0	81,4
4	10006	6,0	97,0
5	10007	4,9	77,3
6	10009	4,5	76,0
7	10011	4,2	55,2
8	10012	5,2	78,7
9	10013	5,3	80,8
10	10014	4,6	94,3
11	10016	4,2	65,3
12	10017	5,5	92,8
13	10019	4,9	98,6
14	10020	5,4	99,2
15	10021	5,5	92,7
16	10022	5,0	88,2
17	10026	5,5	96,3
18	10028	5,7	98,6
19	10029	5,8	94,3
20	10030	6,0	98,0
21	10032	4,9	89,8
22	10034	5,0	80,2
23	10035	5,0	90,0
24	10036	4,4	67,2
Mittelwert		5,1	86,9
Median		5,0	91,4
Standardabw.		0,5	12,1
Maximum		6,0	99,2
Minimum		4,2	55,2

Tabelle 5.16.: Vergleich der pH-Mediane der intragastralen Langzeit-pH-Metriken (22h), am Tage (t) und in der Nacht (n) für die jeweiligen Behandlungen (A=Amoxicillin, O=Omeprazol, A/O=Amoxicillin&Omeprazol, P=Placebo)

Probanden Nr.:	22 h (P)	t (P)	n (P)	22h (A)	t (A)	n (A)	22h (O)	t (O)	n (O)	22h (A/O)	t (A/O)	n (A/O)
10002	2	1,8	1,8	1,9	1,9	2,1	5,6	5,6	5,5	5,7	5,3	5,7
10004	1,8	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	5,8	5,6	5,9	5	5	5
10005	1,4	1,2	1,3	1,3	1,2	1,2	5,9	5,9	5,9	5	5	5,1
10006	1,2	1,3	1,4	1,7	1,8	1,9	6,2	5,8	6,2	6	5,7	6
10007	1,2	1,3	1,3	1,6	1,4	1,5	5,8	5,6	5,7	4,9	4,9	5,3
10009	1,5	1,3	1,2	1,8	1,7	1,8	5,8	5,7	5,8	4,5	4,5	4,7
10011	1,4	1,4	1,4	1,2	1,4	1,4	4,3	4,3	5,2	4,2	4,2	4,6
10012	2,6	2,7	2,9	2,2	2,1	2,2	6,3	6	6,3	5,2	5,8	5
10013	1,8	1,5	1,5	1,4	1,3	1,4	6,4	6,2	6,2	5,3	5,2	5,3
10014	1,6	1,6	1,7	3	3,2	3,5	4,9	4,8	5	4,6	5,4	4,6
10016	1,8	2,4	2,7	2	1,4	1,4	5	5,2	5,4	4,2	4,9	4,2
10017	1,5	1,6	1,8	1,5	1,5	1,6	5,5	5,6	5,6	5,5	5,3	5,5
10019	1,3	1,4	1,6	1,6	1,8	1,9	5,6	5,6	5,5	4,9	4,7	4,9
10020	1,6	1,6	1,8	1,9	2,3	2,6	5,7	5,6	5,5	5,4	5,5	5,4
10021	2,1	2,2	2,7	1,7	1,6	1,6	5,9	5,7	5,5	5,5	5,1	5,5
10022	2	1,9	2	1,8	1,7	1,8	5,5	5,5	5,5	5	5,2	5
10026	1,7	1,6	1,8	2	2	2	5,8	5,8	5,8	5,5	5,5	5,5
10028	1,4	1,6	1,7	1,6	1,7	1,8	5,2	5,4	5,2	5,7	5,7	5
10029	2,3	2	2,6	2,8	2,2	2,7	6,2	6,2	6	5,8	5,8	5,2
10030	2,7	2,6	2,7	3,1	3	2,7	5,8	5,4	5,8	6	5,5	6
10032	2,7	2,3	2,5	1,6	1,6	1,8	4,6	4,6	4,6	4,9	5,3	4,9
10034	1,2	1,2	1,2	1,8	1,7	1,7	6,4	5,8	6,4	5	4,7	5
10035	1,6	1,8	2,3	1,6	1,7	1,9	5,6	5,4	5,5	5	5	5,4
10036	1,5	1,6	1,6	2,1	2,1	1,9	5	4,9	5	4,4	4,6	4,4
Mittelwert	1,75	1,73	1,89	1,88	1,84	1,93	5,62	5,51	5,63	5,13	5,16	5,13
Median	1,6	1,6	1,8	1,8	1,7	1,8	5,75	5,6	5,55	5,0	5,2	5,05
St.Abw.	0,46	0,43	0,54	0,49	0,48	0,52	0,55	0,47	0,44	0,52	0,43	0,46
Maximum	2,7	2,7	2,9	3,1	3,2	3,5	6,4	6,2	6,4	6,0	5,8	6
Minimum	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	4,3	4,3	4,6	4,2	4,2	4,2
Spanne	1,5	1,5	1,7	1,9	2	2,3	2,1	1,9	1,8	1,8	1,6	1,8

5.10.2. Graphische Darstellung der intragastralen pH-Metriem

Abbildung 5.1.: 22-stündiges intragastrales pH-Profil (angegeben als Median mit gepunktetem Bereich zwischen 1. und 3. Quartil) während Placebo-Behandlung von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)

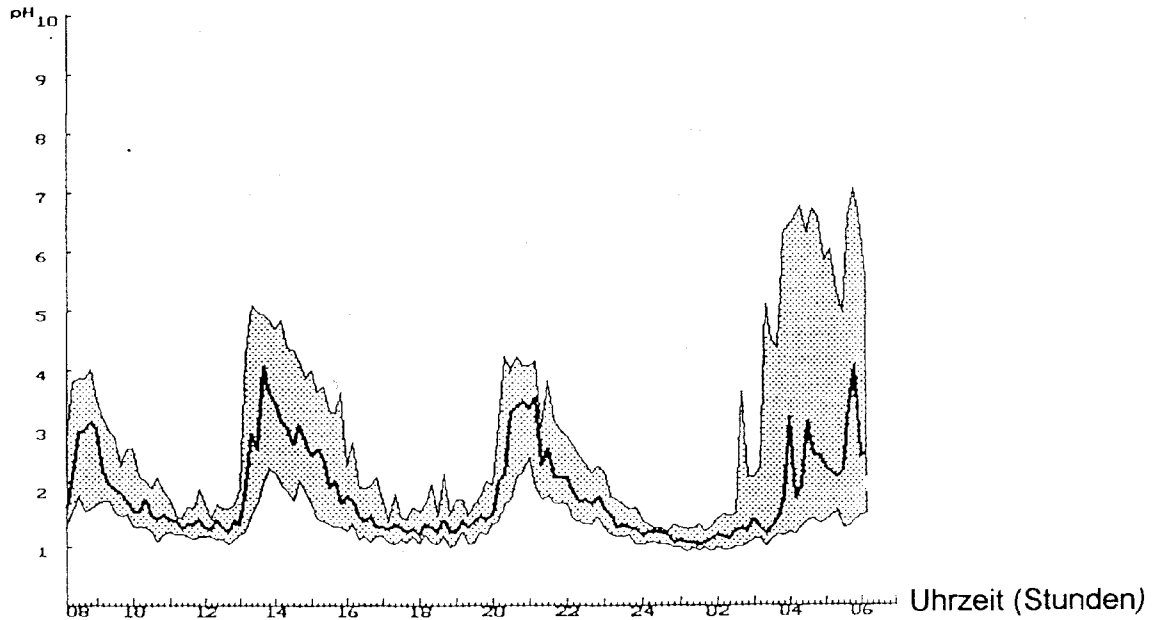


Abbildung 5.2.: 22-stündiges intragastrales pH-Profil (angegeben als Median mit gepunktetem Bereich zwischen 1. und 3. Quartil) während Behandlung mit 2x750 mg Amoxicillin plus Omeprazol-Placebo von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)

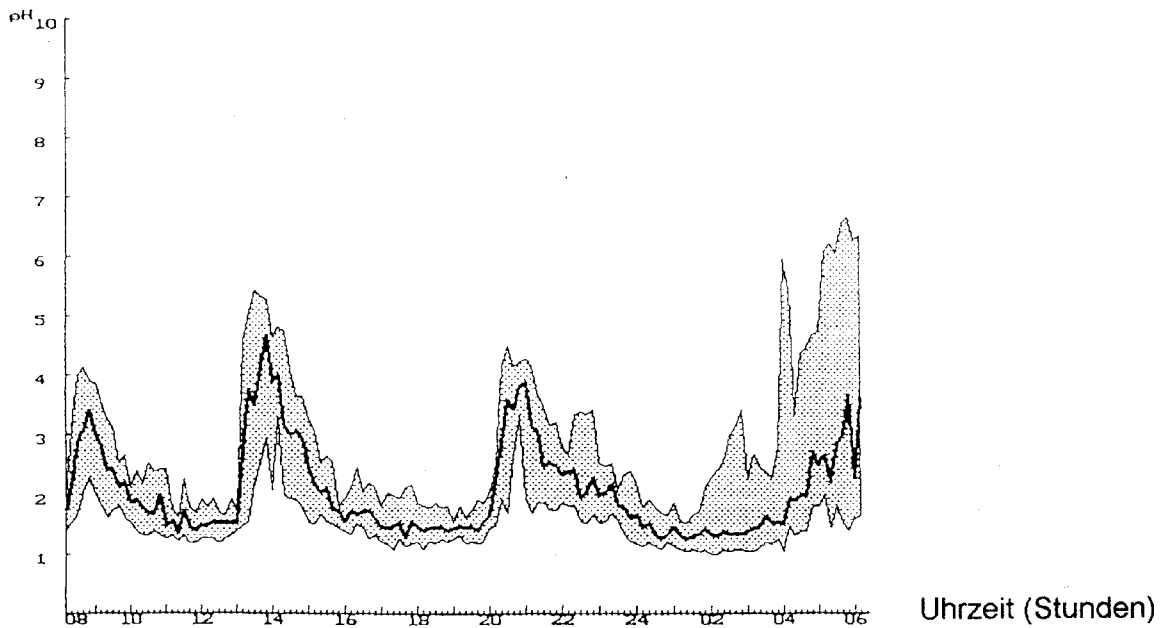


Abbildung 5.3.: 22-stündiges intragastrales pH-Profil (angegeben als Median mit gepunktetem Bereich zwischen 1. und 3. Quartil) während Behandlung mit 2X40 mg Omeprazol plus Amoxicillin-Placebo von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)

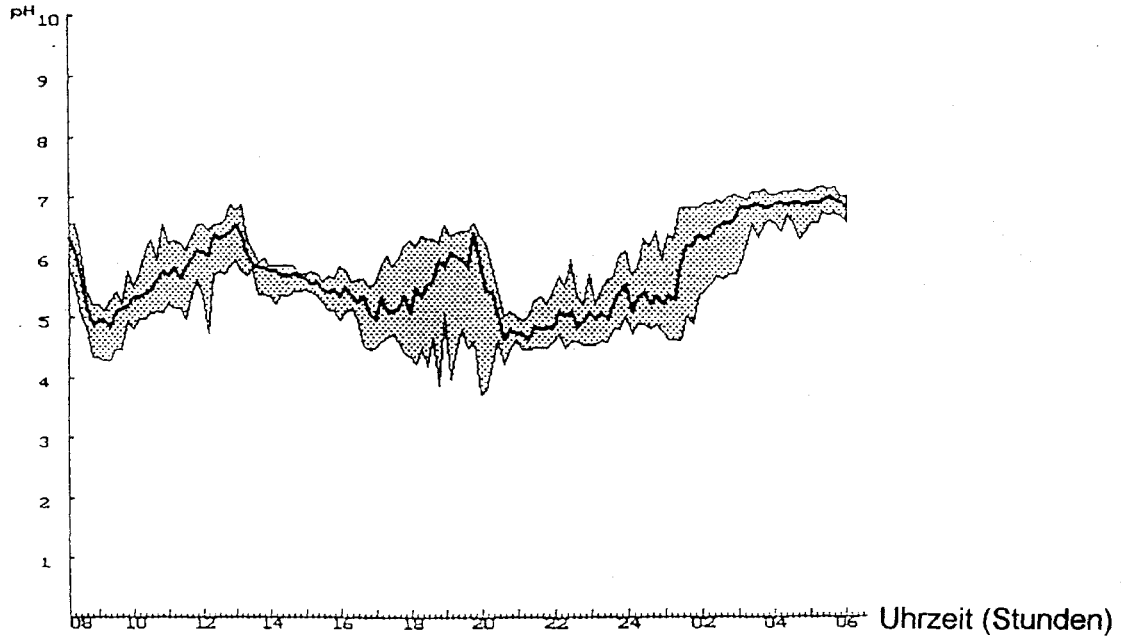


Abbildung 5.4.: 22-stündiges intragastrales pH-Profil (angegeben als Median mit gepunktetem Bereich zwischen 1. und 3. Quartil) während Behandlung mit 2X40 mg Omeprazol und 2X750 mg Amoxicillin von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)

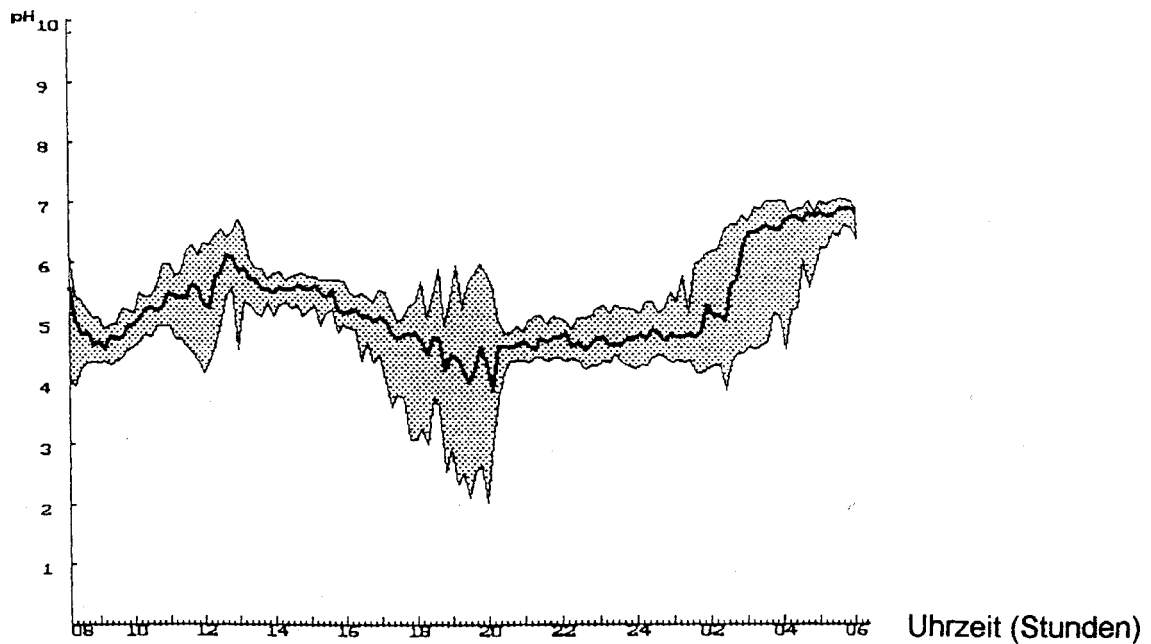


Abbildung 5.5.: Vergleich der Median-Profile intragastraler Langzeit-pH-Metriem (8.00-6.00 Uhr) unter 2x750 mg Amoxicillin - (dicke Linie) und Placebo-Behandlung (dünne Linie) von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)

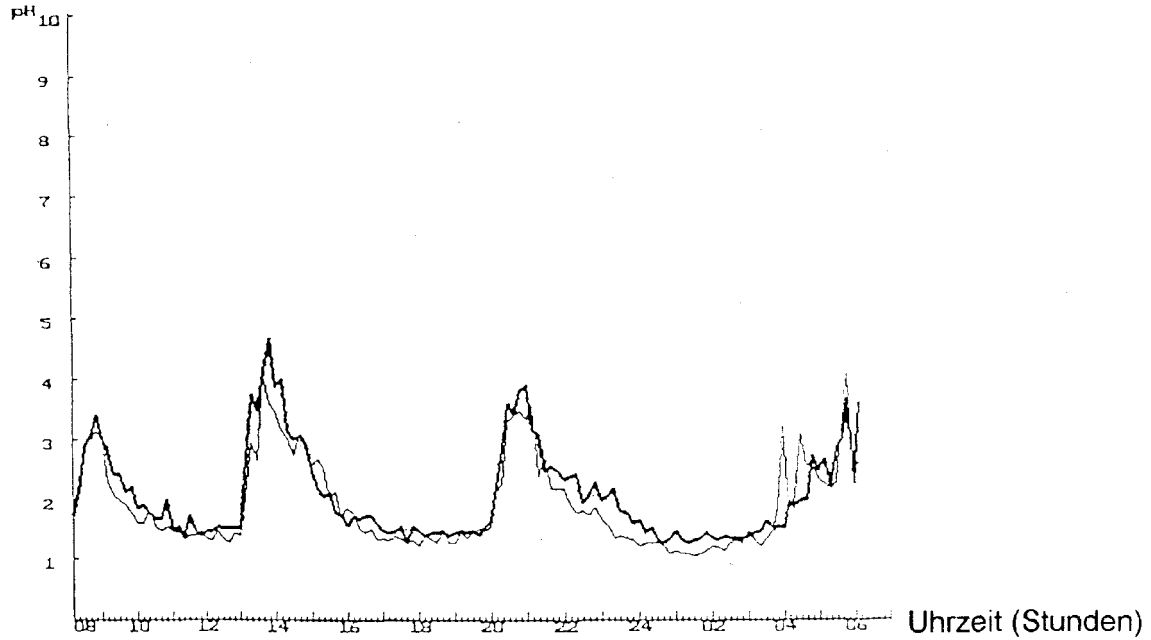
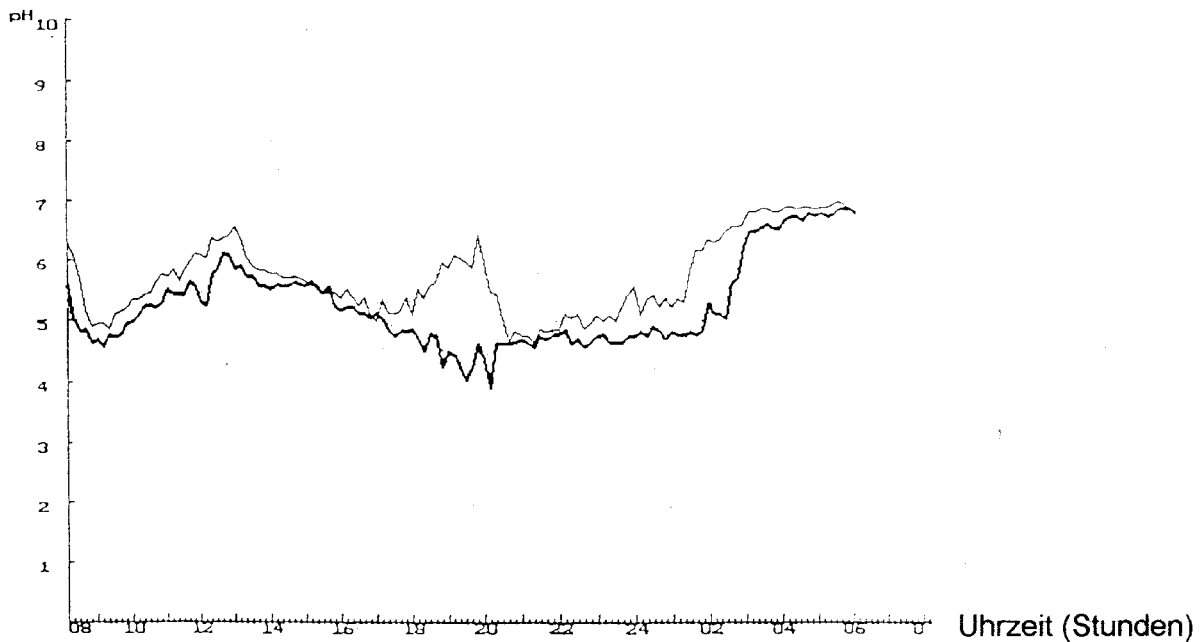


Abbildung 5.6.: Vergleich der Median-Profile intragastraler Langzeit-pH-Metriem (8.00-6.00 Uhr) der Monotherapie mit 2x40 mg Omeprazol plus Amoxicillin-Placebo (dünne Linie) und der kombinierten Behandlung mit 2x40 mg Omeprazol plus 2x750 mg Amoxicillin (dicke Linie) von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24)



5.11. Statistische Analyse der Mediane der intragastralen Langzeit-pH-Metriem (22h)

In einem Vertrauensbereich von 95 Prozent lag der Schätzwert für die Differenz der pH-Mediane der Placebo- und Amoxicillinbehandlung bei $-0,129$ (von $-0,332$ bis $+0,0741$) auf einem Signifikanzniveau von $p=0,2$. Das heißt, es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der pH-Mediane zwischen der Placebo-Behandlung und der Behandlung mit Amoxicillin. Die intragastralen Langzeit-pH-Metriem zeigen unter der Monotherapie mit Omeprazol einen Median von $5,8$ mit einer Streuung von $4,3$ bis $6,4$ und bei der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin einen Median von $5,0$ mit einer Streuung von $4,2$ bis $6,0$. In einem Vertrauensbereich von 95 Prozent lag der Schätzwert für die Differenz des pH-Medians bei $0,519$ (von $0,27$ bis $0,769$) auf einem Signifikanzniveau von $p=0,0001$. Dieses Ergebnis bedeutet, daß in bezug auf den pH-Median ein signifikanter Unterschied zwischen der Monotherapie mit Omeprazol und der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin besteht.

5.12. Statistische Analyse der während des Tages ermittelten pH- Mediane der intragastralen pH-Metriem (10h)

In einem Vertrauensintervall von 95 Prozent zeigten sich im Student-t-Test die folgenden Ergebnisse: Ein Vergleich der Amoxicillin-Behandlung mit der Placebo-Behandlung (bezogen auf den intragastralen pH-Median von 8.00-20.00 Uhr) ergab keinen signifikanten Unterschied in den beiden Behandlungsmodi mit einem p-Wert von $0,169$. Bei der Untersuchung der beiden Behandlungen mit Omeprazol (mit und ohne Amoxicillin) konnte ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $0,0001$ festgestellt werden.

5.13. Statistische Analyse der während der Nacht ermittelten pH-Mediane der intragastralen pH-Metriem (10h)

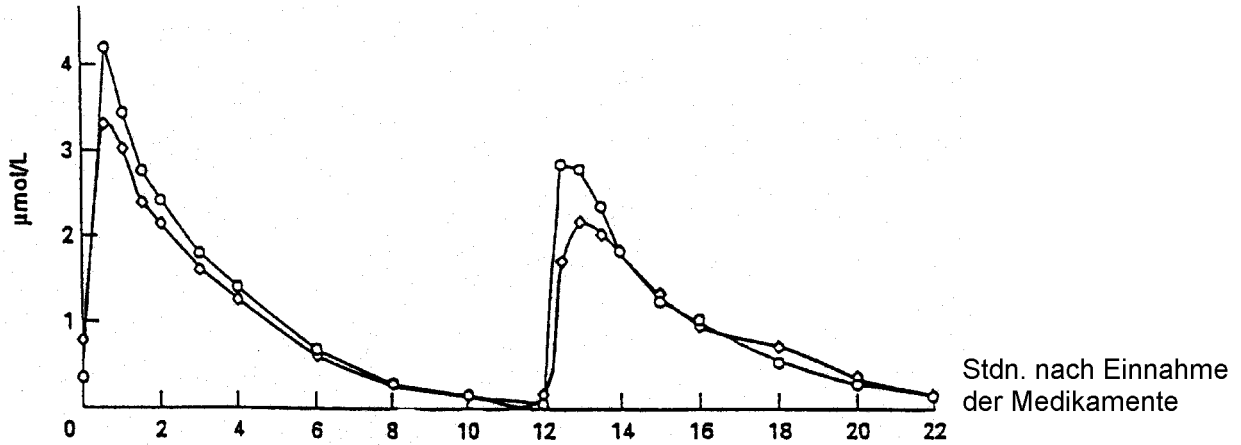
Auch hier ergab der Student-t-Test bei einem Vertrauensbereich von 95 Prozent keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit Placebo bzw. Amoxicillin behandelten Gruppen ($p=0,511$). Ein Vergleich der beiden Gruppen, die mit Omeprazol bzw. mit der Kombination Omeprazol/Amoxicillin behandelt wurden, ergab – bezogen auf den pH-Median (20.00–6.00 Uhr) – einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0001.

5.14. Ergebnisse der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Parameter

5.14.1. Graphische Darstellung der pharmakologischen Serumprofile

Betrachtet man die Serumprofile der mittleren Serumkonzentrationen von Amoxicillin während der Monotherapie und der kombinierten Behandlung mit Omeprazol, so zeigt die Graphik eine fast vollkommene Überlappung der beiden Kurven (Monotherapie versus kombinierte Therapie, vgl. Abb.5.7.). Es gibt keinen statistisch signifikanten pharmakokinetischen Effekt von Omeprazol auf Amoxicillin. Die Bioverfügbarkeit des Amoxicillins zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der morgendlichen und abendlichen Medikation. Betrachtet man nun die Serumprofile der mittleren Serumkonzentrationen von Omeprazol während der Monotherapie und der kombinierten Behandlung mit Amoxicillin, so besteht hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in den sich fast komplett überlappenden Serumkurven. Sowohl für die Monotherapie als auch für die kombinierte Behandlung ist aber ein Unterschied zwischen den morgendlichen und abendlichen Serumkurven des Omeprazols deutlich erkennbar. Die statistische Berechnung (Tag versus Nacht) bestätigt es für beide Behandlungsgruppen (Omeprazol / Monotherapie $p=0,004$, Omeprazol / kombinierte Behandlung $p=0,03$, vgl.Tab.5.33.).

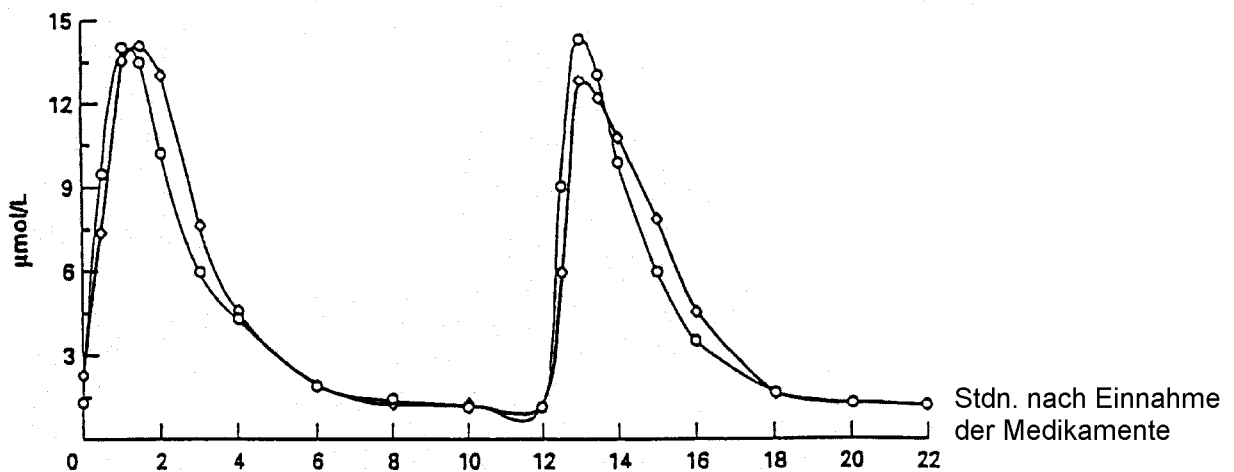
Abbildung 5.7.: Mittlere Serumkonzentration von **Omeprazol** am fünften Behandlungstag bei 24 *H.pylori*-positiven männlichen Probanden



-◇- zweimal täglich 40 mg Omeprazol und zweimal täglich 750 mg Amoxicillin

-○- zweimal täglich 40 mg Omeprazol und zweimal täglich Placebo

Abbildung 5.8.: Mittlere Serumkonzentration von **Amoxicillin** am fünften Behandlungstag bei 24 *H.pylori*-positiven männlichen Probanden



-◇- zweimal täglich 750 mg Amoxicillin und zweimal täglich 40 mg Omeprazol

-○- zweimal täglich 750 mg Amoxicillin und zweimal täglich Placebo

5.14.2. Deskriptive Statistik der pharmakologischen Parameter (C_{max} und t_{max})

Tabelle 5.17.: C_{max} und t_{max} (angegeben als Mittelwert und Standardabweichung) von Omeprazol und Amoxicillin bei Monotherapie sowie bei kombinierter Anwendung bei Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

	C_{max} 8.00–18.00 Uhr ($\mu\text{mol/l}$)	C_{max} 20.00–6.00 Uhr ($\mu\text{mol/l}$)	t_{max} 8.00–18.00 Uhr (h)	t_{max} 20.00–6.00 Uhr (h)
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Amoxicillin mono.	16,1 ± 4,20	15,9 ± 5,5	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,3
Amoxicillin komb.	16,3 ± 4,50	16,6 ± 5,5	1,4 ± 0,6	1,41 ± 0,5
Omeprazol mono.	5,0 ± 2,5	3,7 ± 2,5	1,4 ± 1,4	1,5 ± 1,4
Omeprazol komb.	4,2 ± 2,00	3,2 ± 1,7	1,6 ± 1,7	2,0 ± 1,7

5.14.3. Statistische Analyse der maximalen Konzentration (C_{max})

Tabelle 5.18.: Darstellung des geschätzten Behandlungseffektes bezogen auf C_{max} am Tage und in der Nacht bei H.pylori-positiven männlichen Probanden (n=24)

Zyklus	Substanz	Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum
Tag	Amoxicillin	mono.	6,6202	5,9475	7,3689
Tag	Amoxicillin	komb.	6,7120	6,0301	7,4711
Tag	Omeprazol	mono.	4.341,1000	3.338,1000	5.645,3000
Tag	Omeprazol	komb.	3.601,9000	2.769,7000	4.684,1000
Nacht	Amoxicillin	mono.	6,4102	5,0214	8,1831
Nacht	Amoxicillin	komb.	5,5295	4,3315	7,0588
Nacht	Omeprazol	mono.	2.832,6000	2.191,2000	3.661,5000
Nacht	Omeprazol	komb.	2.797,4000	2.156,3000	3.603,2000

Tabelle 5.19.: Analyse des während des Tages ermittelten maximalen Konzentration bei 24 H.pylori-positiven männlichen Probanden (n=24)

Behandlung	Ratio der Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Amoxicillin	mono./komb.	0,9863	0,8862	1,0978	0,8268
Omeprazol	mono./komb.	1,2052	0,9491	1,5304	0,1932

Anhand der vorliegenden Werte aus Tabelle 5.18. ist zu erkennen, daß C_{max} von Amoxicillin als Monotherapie – bezogen auf den Tag – dem C_{max} von Amoxicillin bei der kombinierten Behandlung mit Omeprazol vergleichbar ist, wohingegen sich keine Vergleichbarkeit von C_{max} bei Omeprazol zeigt. Im Student-t-Test wurde jedoch weder für Amoxicillin noch für Omeprazol ein signifikanter Unterschied zwischen der Monotherapie und der kombinierten Behandlung mit beiden Medikamenten errechnet. Der p-Wert bei der Amoxicillinbehandlung lag bei 0,8268, der p-Wert für die Omeprazolbehandlung lag bei 0,1932.

Tabelle 5.20.: Analyse der während der Nacht ermittelten maximalen Konzentration (C_{max}) bei H.pylori-positiven männlichen Probanden (n=24)

Behandlung	Ratio der Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Amoxicillin	mono./komb.	1,1592	0,8968	1,4985	0,3331
Omeprazol	mono./komb.	1,0162	0,8374	1,2332	0,8876

Wir sehen aus Tabelle 5.20., daß - bezogen auf die Nacht - C_{max} von Amoxicillin als Monotherapie mit C_{max} von Amoxicillin in kombinierter Behandlung nicht vergleichbar ist (Ratio: 1,1592), während sich eine Vergleichbarkeit von C_{max} bei Omeprazol zeigte (Ratio: 1,0162). Durch den Student-t-Test konnte aber keine signifikante Bestätigung der oben genannten Behandlungsvergleiche errechnet werden (p=0,33 für Amoxicillin, p=0,89 für Omeprazol). Das heißt, es besteht sowohl für die Amoxicillin- als auch für die Omeprazolbehandlung kein signifikanter Unterschied in der maximalen Serumkonzentration zwischen der Monotherapie und der kombinierten Behandlung beider Medikamente.

5.14.4. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse von AUC

*Tabelle 5.21.: Tabellarische Darstellung der **AUC für 22 h** von *Helicobacter pylori*-positiven männlichen Gesunden (n=24) für **Amoxicillin (A)** bei der **Monotherapie (mono)** mit 2x750 mg Amoxicillin und der **kombinierten Behandlung (komb)** mit 2x750 mg Amoxicillin und 2x40 mg Omeprazol.*

Anzahl	Probanden-Nr.:	AUC 22h A		AUC 22h A	
		nmol*h/l	ug*h/ml	nmol*h/l	ug*h/ml
1	10002	75644	31,73	105091	44,08
2	10004	104673	43,91	88162	36,98
3	10005	112005	46,98	109561	45,96
4	10006	88937	37,31	104196	43,71
5	10007	83393	34,98	102349	42,93
6	10009	126609	53,11	121602	51,01
7	10011	83751	35,13	95196	39,93
8	10012	75584	31,70	60563	25,40
9	10013	85718	35,96	93944	39,41
10	10014	61278	25,70	85002	35,65
11	10016	67120	28,15	71352	29,93
12	10017	76717	32,18	86254	36,18
13	10019	93288	39,13	47210	19,80
14	10020	84227	35,33	111707	46,86
15	10021	90069	37,78	92871	38,96
16	10022	86612	36,33	86135	36,13
17	10026	77313	32,43	92752	38,91
18	10028	66822	28,03	75584	31,70
19	10029	76180	31,95	85718	35,96
20	10030	179483	75,29	96149	40,33
21	10032	79280	33,25	95255	39,96
22	10034	126729	53,16	90367	37,91
23	10035	78922	33,10	52039	21,83
24	10036	85598	35,90	105150	44,11
Mittelwert		90248,00	37,86	89758,71	37,65
Median		83989,00	35,23	92811,50	38,93
Standardabweichung		25227,03	10,58	18125,32	7,60
Maximum		179483,00	75,29	121602,00	51,01
Minimum		61278,00	25,70	47210,00	19,80

Tabelle 5.22.: Tabellarische Darstellung der AUC für 22 h von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24) für Omeprazol (O) bei der Monotherapie (mono) mit 2x40 mg Omeprazol und der kombinierten Behandlung (komb) mit 2x40 mg Omeprazol und 2x750 mg Amoxicillin

Anzahl	Probanden-Nr.:	AUC 22h O		AUC 22h O	
		nmol*h/l	mono ug*h/ml	nmol*h/l	komb ug*h/ml
1	10002	43531	15,04	27445	9,48
2	10004	36874	12,74	32114	11,09
3	10005	8744	3,02	15512	5,36
4	10006	14269	4,93	10414	3,60
5	10007	17127	5,92	12152	4,20
6	10009	26272	9,07	31027	10,72
7	10011	11272	3,89	14986	5,18
8	10012	7402	2,56	10867	3,75
9	10013	27970	9,66	22973	7,93
10	10014	5824	2,01	9590	3,31
11	10016	10035	3,47	5450	1,88
12	10017	16004	5,53	23533	8,13
13	10019	34931	12,07	33715	11,65
14	10020	91765	31,70	53783	18,58
15	10021	21458	7,41	37619	12,99
16	10022	7758	2,68	7944	2,74
17	10026	32880	11,36	30742	10,62
18	10028	27747	9,58	25769	8,90
19	10029	22945	7,93	24208	8,36
20	10030	18164	6,27	19527	6,74
21	10032	15816	5,46	16272	5,62
22	10034	12295	4,25	12439	4,30
23	10035	29296	10,12	28261	9,76
24	10036	29048	10,03	8362	2,89
Mittelwert		23726,13	8,20	21446,00	7,41
Median		19811,00	6,84	21250,00	7,34
Standardabweichung		17858,44	6,17	11653,85	4,03
Maximum		91765,00	31,70	53783,00	18,58
Minimum		5824,00	2,01	5450,00	1,88

Tabelle 5.23.: Tabellarische Darstellung der AUC_{0-10h} , für Amoxicillin (A) bei der Monotherapie (mono) mit 2x750 mg Amoxicillin am Tage (t) und in der Nacht (n) von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden-Nr	AUC_{0-10h} A mono (t)		AUC_{0-10h} A mono (n)	
		nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$	nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$
1	10002	52992,37	22,23	50190,74	21,05
2	10004	61456,84	25,78	41309,01	17,33
3	10005	65748,68	27,58	44349,07	18,60
4	10006	38447,78	16,13	48581,30	20,38
5	10007	45123,98	18,93	36361,47	15,25
6	10009	60562,70	25,40	64139,24	26,90
7	10011	34811,63	14,60	47031,47	19,73
8	10012	47627,56	19,98	26049,12	10,93
9	10013	38030,52	15,95	45779,68	19,20
10	10014	31831,18	13,35	27539,34	11,55
11	10016	38567,00	16,18	26645,21	11,18
12	10017	39043,87	16,38	35765,38	15,00
13	10019	46137,34	19,35	45243,20	18,98
14	10020	45243,20	18,98	37076,77	15,55
15	10021	47150,69	19,78	41010,96	17,20
16	10022	45600,85	19,13	39103,48	16,40
17	10026	28314,26	11,88	47091,08	19,75
18	10028	32129,23	13,48	32784,93	13,75
19	10029	40534,09	17,00	33738,67	14,15
20	10030	50786,83	21,30	43454,93	18,23
21	10032	39938,00	16,75	37434,43	15,70
22	10034	64616,11	27,10	60205,05	25,25
23	10035	44468,28	18,65	32546,49	13,65
24	10036	39282,38	16,48	44408,68	18,63
Mittelwert		44935	18,85	41160	17,26
Median		44796	18,79	41160	17,26
Standardabweichung		10230	4,29	9491	3,98
Maximum		65749	27,58	64139	26,90
Minimum		28314	11,88	26049	10,93

Tabelle 5.24.: Tabellarische Darstellung der AUC_{0-10h} für Amoxicillin (A) bei der kombinierten Behandlung (komb) mit 2x40 mg Omeprazol und 2x750 mg Amoxicillin am Tage (t) und in der Nacht (n) von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden-Nr	AUC_{0-10h} A komb (t)		AUC_{0-10h} A komb (n)	
		nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$	nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$
1	10002	42620,41	17,88	31115,88	13,05
2	10004	47746,78	20,03	38507,39	16,15
3	10005	61218,40	25,68	46435,38	19,48
4	10006	49952,31	20,95	52336,67	21,95
5	10007	48581,30	20,38	51859,80	21,75
6	10009	6849,70	2,87	51204,10	21,48
7	10011	50965,66	21,38	42322,36	17,75
8	10012	32367,67	13,58	26287,55	11,03
9	10013	44587,50	18,70	47448,73	19,90
10	10014	49296,61	20,68	33798,28	14,18
11	10016	33321,41	13,98	36123,03	15,15
12	10017	36599,90	15,35	47746,78	20,03
13	10019	27896,99	11,70	17405,82	7,30
14	10020	73199,80	30,70	35169,29	14,75
15	10021	39401,52	16,53	51561,75	21,63
16	10022	51502,14	21,60	32725,32	13,73
17	10026	41070,57	17,23	49773,48	20,88
18	10028	36123,03	15,15	37553,64	15,75
19	10029	47448,73	19,90	36361,47	15,25
20	10030	105507,80	44,26	102885,00	43,16
21	10032	44647,11	18,73	48700,52	20,43
22	10034	40414,88	16,95	48044,82	20,15
23	10035	40593,70	17,03	9537,43	4,00
24	10036	50727,23	21,28	52515,49	22,03
Mittelwert		45943	19,27	42809	17,96
Median		44617	18,72	44379	18,62
Standardabweichung		17650	7,40	17104	7,17
Maximum		105508	44,26	102885	43,16
Minimum		6850	2,87	9537	4,00

Tabelle 5.25.: Tabellarische Darstellung der AUC_{0-10h} für Omeprazol bei der Monotherapie (mono) mit 2x40 mg Omeprazol am Tage (t) und in der Nacht (n) von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden-Nr	AUC _{0-10h} O mono (t)		AUC _{0-10h} O mono (n)	
		nmol*h/l	µg*h/ml	nmol*h/l	µg*h/ml
1	10002	30572,00	10,56	12631,75	4,36301
2	10004	18422,00	6,36	18283	6,31495
3	10005	3720,50	1,29	4977	1,71906
4	10006	7752,00	2,68	6517	2,25097
5	10007	10344,50	3,57	6602,5	2,2805
6	10009	17264,25	5,96	8892,25	3,07138
7	10011	5604,25	1,94	5667,75	1,95764
8	10012	5713,25	1,97	1688,5	0,58321
9	10013	17594,00	6,08	10334,5	3,56954
10	10014	2885,50	1,00	2938,5	1,01496
11	10016	5160,25	1,78	4874,5	1,68365
12	10017	8621,25	2,98	7382,5	2,54992
13	10019	19345,25	6,68	15280,75	5,27797
14	10020	46370,00	16,02	32532,5	11,2367
15	10021	14935,25	5,16	6204,75	2,14312
16	10022	4867,75	1,68	2889,75	0,99812
17	10026	13657,50	4,72	19044,25	6,57788
18	10028	16096,00	5,56	11406,5	3,93981
19	10029	12205,25	4,22	10740	3,7096
20	10030	7164,00	2,47	10963	3,78662
21	10032	9026,25	3,12	6790	2,34527
22	10034	6874,00	2,37	5421	1,87241
23	10035	16237,00	5,61	13015	4,49538
24	10036	15479,25	5,35	12195	4,21215
Mittelwert		13163	4,55	9886	3,41
Median		11275	3,89	8137	2,81
Standardabweichung		9616	3,32	6683	2,31
Maximum		46370	16,02	32533	11,24
Minimum		2886	1,00	1689	0,58

Tabelle 5.26.: Tabellarische Darstellung der AUC_{0-10h} für Omeprazol bei der kombinierten Behandlung(komb) mit 2x40 mg Omeprazol und 2x750 mg Amoxicillin am Tage (t) und in der Nacht (n) von Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Anzahl	Probanden Nr	AUC_{0-10h} O komb (t)		AUC_{0-10h} O komb (n)	
		nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$	nmol*h/l	$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$
1	10002	18256,75	6,31	8996,5	3,11
2	10004	18198,00	6,29	13808,75	4,77
3	10005	8974,25	3,10	6537,5	2,26
4	10006	5691,00	1,97	4722,75	1,63
5	10007	5766,00	1,99	6385,5	2,21
6	10009	19226,50	6,64	11642,25	4,02
7	10011	6897,25	2,38	8089	2,79
8	10012	5618,50	1,94	5220	1,80
9	10013	13180,00	4,55	9792,5	3,38
10	10014	4666,25	1,61	4570	1,58
11	10016	2570,75	0,89	2879,25	0,99
12	10017	13721,75	4,74	9773,5	3,38
13	10019	19014,00	6,57	14503,25	5,01
14	10020	19440,00	6,71	29772,5	10,28
15	10021	19826,75	6,85	17336,5	5,99
16	10022	4462,25	1,54	3482	1,20
17	10026	14930,75	5,16	15720,75	5,43
18	10028	17067,75	5,90	8446	2,92
19	10029	13416,00	4,63	10764	3,72
20	10030	7759,00	2,68	7361	2,54
21	10032	11267,00	3,89	5004,5	1,73
22	10034	6301,50	2,18	6137	2,12
23	10035	17798,50	6,15	10183,75	3,52
24	10036	4070,00	1,41	4242,5	1,47
Mittelwert		11588,35	4,00	9390,47	3,24
Median		12223,50	4,22	8267,50	2,86
Standardabweichung		6020,83	2,08	5869,12	2,03
Maximum		19826,75	6,85	29772,50	10,28
Minimum		2570,75	0,89	2879,25	0,99

5.14.5. Deskriptive Statistik der AUC_{0-22h}

Tabelle 5.27: Mittelwerte und Standardabweichung (Minimum und Maximum) der AUC für 22 Stunden von 24 H.pylori positiven gesunden Männern für Amoxicillin und Omeprazol der Monotherapie (mono.) und kombinierten Behandlung (komb.)

	AUC 22 h µmol*h/l
	Mittelwert +/- Standardabw.
Amoxicillin komb.	89,8 ± 18,1
Minimum -Maximum	(47,2 - 121,6)
Amoxicillin mono.	90,3 ± 25,3
Minimum - Maximum	(61,3 - 179,5)
Omeprazol komb.	21,5 ± 11,7
Minimum - Maximum	(5,5 - 53,8)
Omeprazol mono.	23,7 ± 17,9
Minimum - Maximum	(5,8 - 91,7)

5.14.6. Statistische Analyse der AUC_{0-22h}

Bezogen auf die AUC_{0-22h}, wurde das wahre Verhältnis der Behandlung unter der Monotherapie mit Amoxicillin und Omeprazol und unter der kombinierten Behandlung als Schätzwert angegeben und bei einem Vertrauensbereich von 95 Prozent berechnet. Das Vertrauensintervall liegt im Bereich von 0,80 und 1,25 und bedeutet – bezogen auf die zu untersuchende Substanz (variabel) – eine Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsmodi. Dieses Modell und dessen Analyse stellen eine Standardmethode dar, mit der die Null-Hypothese bestätigt werden kann. Die Null-Hypothese ist in diesem Falle, daß bei zwei Behandlungsmodi die Pharmakokinetik der zu untersuchenden Substanz vergleichbar ist. Die Schätzwerte liegen hier innerhalb des oben angegebenen Intervalls. Zur Ergänzung wurde darüber hinaus ein Student-t-Test erstellt, um die o.a. Null-Hypothese zu verifizieren. Errechnet sich

– bei einem Vertrauensbereich von 95 Prozent – ein p-Wert > 0,05, wird die Null-Hypothese bestätigt. Ist der p-Wert hingegen < 0,05, liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen vor.

Tabelle 5.28.: Ergebnis der Analyse der AUC_{0-22h}-Bestimmungen bei H.pylori-positiven Probanden (n=24) für die Monotherapie und kombinierten Behandlung von Omeprazol und Amoxicillin

Substanz	Ratio	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Omeprazol	Ome/komb.	1,03	0,89	1,20	0,7284
Amoxicillin	Amox/komb.	1,01	0,92	1,11	0,8481

Anhand der Tabellen 5.21., 5.22. und 5.28. sowie auf der Grundlage der statistischen Ergebnisse der 22h-AUC-Berechnung für Omeprazol und Amoxicillin und ihrer kombinierten Anwendung im Vergleich können folgende Aussagen getroffen werden:

Der Vergleich der Bioverfügbarkeit für *Amoxicillin als Monotherapie* und als kombinierte Behandlung mit Omeprazol wird über die Ratio der AUC_{0-22h}-Werte von 89,8 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ zu 90,3 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ = 1,01 dargestellt (siehe oben Tabelle: 5.28.). Die statistische Berechnung bei einem Vertrauensbereich von 95 Prozent wies bezüglich der AUC eine Vergleichbarkeit in den Behandlungsgruppen auf. Der Student-t-Test bestätigte die Vergleichbarkeit der oben genannten Behandlungsgruppen. Der Student-t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in der Größe der AUC_{0-22h} für die alleinige Behandlung mit Amoxicillin oder in Kombination mit Omeprazol (p=0,85).

Der Vergleich der Bioverfügbarkeit für *Omeprazol als Monotherapie* und seiner kombinierten Behandlung mit Amoxicillin wird über die Ratio der AUC_{0-22 h}-Werte von 23,7 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ zu 21,4 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ = 1,03 dargestellt (siehe oben Tabelle: 5.28.).

Auch hier wurde eine Vergleichbarkeit der biologischen Verfügbarkeit für Omeprazol als Monotherapie und als kombinierte Behandlung mit Amoxicillin nachgewiesen (p=0,73).

5.14.7. Deskriptive Statistik der AUC_{0-10h} am Tage und in der Nacht

Tabelle 5.29.: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der AUC für Amoxicillin und Omeprazol bei der Monotherapie (mono) und der kombinierten Behandlung (komb.) am Tage und in der Nacht (jeweils 10 h) bei Helicobacter pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

	AUC	AUC
	8.00-18.00 Uhr ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	20.00-6.00 Uhr ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)
	Mittelwert	Mittelwert
Amoxicillin (komb.)	45,9	42,8
Standardabweichung	$\pm 17,6$	$\pm 17,1$
Minimum bis Maximum	(6,8 - 105,6)	(9,5 - 102,9)
Amoxicillin (mono.)	44,9	41,2
Standardabweichung	$\pm 10,2$	$\pm 9,5$
Minimum bis Maximum	(28,3 - 65,7)	(26,1 - 64,2)
Omeprazol (komb.)	11,6	9,39
Standardabweichung	± 6	$\pm 5,9$
Minimum bis Maximum	(2,6 - 19,8)	(2,9 - 29,8)
Omeprazol (mono.)	13,2	9,9
Standardabweichung	$\pm 9,6$	$\pm 6,7$
Minimum bis Maximum	(2,9 - 46,4)	(1,7 - 32,5)

5.14.8. Statistische Analyse der AUC_{0-10h} während des Tages und der Nacht

Die Berechnungen der AUC_{0-10h} tagsüber und in der Nacht zeigen, daß die Monotherapie gegenüber der kombinierten Behandlung sowohl für Amoxicillin als auch für Omeprazol vergleichbar ist.

Tabelle 5.30.: Analyse der während des Tages ermittelten AUC bei der Monotherapie und der kombinierten Behandlung von Amoxicillin und Omeprazol bei H.pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Substanz	Ratio der Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Amoxicillin	mono./komb.	0,9494	0,8608	1,0470	0,3713
Omeprazol	mono./komb.	1,0665	0,8984	1,2660	0,5253

Die Ergebnisse der AUC_{0-10h} für Amoxicillin und Omeprazol während des Tages zeigen, daß eine vergleichbare Bioverfügbarkeit bei der Monotherapie und der kombinierten Behandlung beider Medikamente vorhanden ist (Ratio: 0,95 für Amoxicillin und Ratio: 1,07 für Omeprazol). Dieses Ergebnis wurde durch den Student-t-Test verifiziert (p=0,37 für Amoxicillin und p=0,53 für Omeprazol).

Tabelle 5.31.: Analyse der während der Nacht ermittelten AUC bei der Monotherapie und der kombinierten Behandlung von Amoxicillin und Omeprazol bei H.pylori-positiven männlichen Gesunden (n=24)

Substanz	Ratio der Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Amoxicillin	mono./komb.	0,9501	0,8516	1,0599	0,4291
Omeprazol	mono./komb.	0,9859	0,8413	1,1554	0,8791

Tabelle 5.31. vergleicht die Bioverfügbarkeit der Monotherapie über die AUC_{0-10h} während der Nacht für Amoxicillin und für Omeprazol gegenüber der kombinierten Behandlung beider Medikamente. Die Ratio mono./komb. für Amoxicillin und Omeprazol sind nahezu bei 1 (0,95 für Amoxicillin und 0,98 für Omeprazol), das heißt in beiden Behandlungen weist Amoxicillin und Omeprazol die gleiche Bioverfügbarkeit auf. Der Student-t-Test bestätigt diese Annahme (p=0,43 für

Amoxicillin und $p=0,88$ für Omeprazol) dadurch, daß keine signifikanten Unterschiede für Amoxicillin und für Omeprazol in beiden Behandlungsmodi errechnet wurden.

*Tabelle 5.32: Geschätzter Behandlungseffekt bezogen auf AUC_{0-10h} am Tage und in der Nacht (8.00–18.00 Uhr und 20.00–6.00 Uhr) bei *H.pylori*-positiven männlichen Gesunden ($n=24$)*

Zyklus	Substanz	Ratio der Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum
Tag	Amoxicillin	mono.	18,761	16,679	21,103
Tag	Amoxicillin	komb.	19,762	17,569	21,228
Tag	Omeprazol	mono.	10.016,000	7.843,100	12.791,000
Tag	Omeprazol	komb.	9.391,800	7.354,100	11.994,000
Nacht	Amoxicillin	mono.	17,356	15,127	19,914
Nacht	Amoxicillin	komb.	18,268	15,866	21,033
Nacht	Omeprazol	mono.	7.644,600	614,200	9.511,300
Nacht	Omeprazol	komb.	7.753,900	6.232,000	9.647,300

*Tabelle 5.33.: Analyse des für den Tag und die Nacht geschätzten Behandlungseffektes bezogen auf die AUC_{0-10h} für die Monotherapie und für die kombinierte Behandlung mit Omeprazol und Amoxicillin bei *H.pylori*-positiven männlichen Gesunden ($n=24$)*

Substanz	Behandlung	Schätzwert	Minimum	Maximum	p-Wert
Amoxicillin	mono.	1,0843	0,9830	1,1960	0,17340
Amoxicillin	komb.	1,0985	0,9945	1,2134	0,11990
Omeprazol	mono.	1,3078	1,1273	1,5172	0,00360
Omeprazol	komb.	1,2240	1,0551	1,4200	0,02640

Anmerkung:

Der kleinste quadratische Fehler der Ratio von Tag und Nacht liegt bei einem Vertrauensbereich von 90 Prozent auf dem oben angegebenen Signifikanzniveau (p-Wert). Dieses Verhältnis wird als Tag/Nacht errechnet.

In der Tabelle 5.32. und 5.33. wird der geschätzte Behandlungseffekt - bezogen auf AUC_{0-10h} am Tage und in der Nacht dargestellt. Der Vergleich der AUC_{0-10h} -Werte für Amoxicillin während des Tages und der Nachtverordnung zeigt beim Student-t-Test

weder für die Monotherapie noch für die kombinierte Behandlung einen signifikanten Unterschied (für die Monotherapie (mono): $p=0,17$ für die kombinierte Therapie (komb): $p=0,12$). Ein signifikanter Unterschied wurde hingegen in der Tages- und Nachtverordnung von AUC_{0-10h} für Omeprazol errechnet; sowohl in der Mono- als auch in der kombinierten Behandlung (für die Monotherapie (mono): $p=0,0036$ und für die kombinierte Therapie (komb): $p=0,0264$).

5.15. Compliance der Probanden

Die Compliance der Probanden im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme wurde über den an den jeweiligen Studientagen vorgenommenen „mouth-check“ überprüft, wobei die Einnahme der Medikamente vier Tage vor dem stationären Untersuchungstag über die Rückgabe der Medikamentenverpackung kontrolliert und dokumentiert wurde. Alle zur Auswertung herangezogenen Probanden ($n=24$) versicherten, daß die Medikamente regelgerecht eingenommen wurden.

Die Compliance bei der Einnahme der Medikamente war zudem am Studientag objektivierbar durch die regelgerecht durchgeführten Messungen der Pharmakaserumspiegel. Den Probanden wurden jeweils 14 Tabletten und 14 Kapseln für den nächsten Behandlungszyklus mitgegeben. Zehn Kapseln und zehn Tabletten waren für den jeweiligen Behandlungszyklus notwendig und vier Kapseln und vier Tabletten waren als Ersatzmedikation verfügbar, falls eine Tablette z.B. verloren geht. Anhand der fehlenden und der zurückgebrachten Tabletten und Kapseln der Medikamentenverpackung wurden die vorraussichtlich eingenommenen Medikamente errechnet. Wie aus unten dargestellter Tabelle 5.34 zu erkennen ist, haben vier Probanden jeweils eine Kapsel und eine Tablette nicht eingenommen. (4 von 24 Probanden = 16%). Das heißt von jeweils 10 Tabletten und 10 gleichzeitig einzunehmenden Kapseln wurden von 4 Probanden vor dem Studientag jeweils eine Tablette und eine Kapsel nicht eingenommen. (1 von 10 = 10%). Bei 16% der Probanden lag eine 90%ige Compliance vor. 84% der Probanden zeigten eine Compliance von 100%.

Tabelle 5.34.: Kontrolle der Compliance der vier Behandlungsperioden bei Helicobacter pylori-positiven Probanden (n=24)

Probanden-Nr.:	Viste 2 (run-in)	Visite 3	Visite 5	Visite 7
	Tabl / Kaps	Tabl / Kaps	Tabl / Kaps	Tabl / Kaps
10002	10/10	10/10	10/10	10/10
10004	10/10	10/10	9/9	10/10
10005	10/10	10/10	10/10	10/10
10006	10/10	10/10	10/10	10/10
10007	10/10	10/10	10/10	10/10
10009	10/10	10/10	9/9	10/10
10011	10/10	10/10	10/10	10/10
10012	10/10	10/10	10/10	10/10
10013	10/10	10/10	10/10	10/10
10014	10/10	10/10	10/10	10/10
10016	10/10	10/10	10/10	10/10
10017	10/10	10/10	10/10	10/10
10019	10/10	10/10	10/10	10/10
10020	10/10	10/10	10/10	10/10
10021	10/10	10/10	10/10	10/10
10022	10/10	10/10	10/10	10/10
10026	10/10	10/10	10/10	10/10
10028	10/10	10/10	10/10	10/10
10029	10/10	10/10	10/10	10/10
10030	10/10	10/10	10/10	10/10
10032	10/10	10/10	10/10	10/10
10034	10/10	10/10	10/10	10/10
10035	10/10	9/9	10/10	10/10
10036	10/10	9/9	10/10	10/10

5.16. Verträglichkeit der Studienmedikamente

Die häufigste Nebenwirkung stellte die „milde Diarrhoe“ und die „Cephalgie“ dar. Im folgenden werden die bei der Behandlung mit Amoxicillin, Omeprazol sowie mit der kombinierten Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch dargestellt. Ein auffälliger Unterschied zwischen Mono- und kombinierten Therapie war nicht erkennbar.

Tabelle 5.35.: Beschwerden von 24 H.pylori-positiven Probanden unter fünftägiger Amoxicillin-Behandlung (2x750 mg täglich)

Anzahl	Beschwerden
1	allgemeines unspezifisches Schwächegefühl
2	milde Diarrhoe
1	Singultus
1	diffuse Sensibilitätsstörungen

Tabelle 5.36.: Beschwerden von 24 H.pylori-positiven Probanden unter fünftägiger Omeprazol-Behandlung (2x40 mg täglich)

Anzahl	Beschwerden
3	milde, unspezifische Cephalgien
1	Flatulenz
4	milde Diarrhoe
1	brennende Mißempfindung im Gesicht
1	Rhinitis, Bronchitis, Fieber
1	Diarrhoe, Fieber, Schüttelfrost

Tabelle 5.37.: Beschwerden von 24 H.pylori-positiven Probanden unter fünftägiger kombinierter Behandlung mit Amoxicillin (2x750 mg täglich) und Omeprazol (2x40 mg täglich)

Anzahl	Beschwerden
2	Cephalgien
1	Singultus
1	Konzentrationsschwäche
1	Flatulenz