

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg und des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Ein Beitrag zur Ätiologie peptischer Ulcera im Zeitalter der Eradikationsbehandlung von Helicobacter pylori

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich der gesamten Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Stefanie Tiedge
aus Bochum

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 19.01.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. R. Eissele

Korreferent: PD Dr. A. Zielke

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Gastroduodenale Ulcuskrankheit und ihre wichtigsten Risikofaktoren	1
1.2	Geschichte von Helicobacter pylori	2
1.2.1	Vorstellungen zur Entstehung von Ulcera vor der Entdeckung von Helicobacter pylori	2
1.2.2	Die Entdeckung von Helicobacter pylori	3
1.2.3	Epidemiologie	5
1.2.4	Übertragung	7
1.2.5	Eigenschaften	9
1.2.6	Helicobacter pylori-assoziierte Krankheiten und Therapie der Infektion	11
1.2.7	Therapie der Helicobacter pylori-Infektion	14
1.3	NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika)	16
1.3.1	Geschichtliches und Epidemiologie	16
1.3.2	Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	18
1.4	Andere Risikofaktoren	22
1.5	Ziel der Studie	23
2	MATERIAL UND METHODEN	25
2.1	Patientenkollektiv	25
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3	Untersuchungen im Rahmen der Studie	26
2.3.1	Endoskopische Untersuchung	26
2.3.2	Nachweis einer Infektion mit Helicobacter pylori	26
2.3.3	Gastrinbestimmung	27

2.4	Erhobene anamnestische Daten	27
2.5	Definitionen und Statistik	28
3	ERGEBNISSE	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Geschlechterverteilung und Alter	31
3.3	Komplikationen	32
3.4	Diagnostik der Helicobacter pylori-Infektion	33
3.4.1	Infektion mit Helicobacter pylori	33
3.4.2	Helicobacter pylori-Status und Lokalisation des Ulcus	34
3.4.3	Nachweis der Infektion	35
3.5	NSAR-Einnahme	36
3.5.1	Einnahme von NSAR	36
3.5.2	NSAR und Lokalisation des Ulcus	36
3.6	Helicobacter pylori-Infektion und NSAR-Einnahme	38
3.6.1	Allgemein	38
3.6.2	NSAR-Einnahme exklusive 100 mg Acetylsalicylsäure	39
3.6.3	Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure	40
3.7	Helicobacter pylori-negative, NSAR-negative Patienten	40
3.7.1	Patientenkollektiv	40
3.7.2	Vorerkrankungen dieser Patienten	41
3.7.3	Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren und Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vor Diagnose	42
3.7.4	Patienten ohne Säuresuppression vor Diagnose	44
3.7.5	Höhe des Gastrins im Serum bei den NSAR- und Helicobacter pylori-negativen Patienten	45
3.8	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	47
4	DISKUSSION	49

4.1	Epidemiologie	49
4.2	Komplikationen	50
4.3	Helicobacter pylori-Infektion	55
4.4	NSAR-Einnahme	56
4.5	Helicobacter pylori-negative Patienten und NSAR-Einnahme	58
4.6	Helicobacter pylori- und NSAR-negative Patienten	60
4.7	Säuresuppression	64
4.8	Zollinger-Ellison-Syndrom	67
4.9	Helicobacter pylori-negative, NSAR-negative Ulcera: Weitere mögliche ätiologische Faktoren	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	72
6	LITERATURVERZEICHNIS	74
7	TABELLENVERZEICHNIS	92
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	94
9	ANHANG	95
10	AKADEMISCHE LEHRER	99
11	DANKSAGUNG	100
12	LEBENS LAUF	101
13	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	102

1 Einleitung

1.1 Gastroduodenale Ulcuskrankheit und ihre wichtigsten Risikofaktoren

Ungefähr 5-10% der Bevölkerung entwickeln im Laufe ihres Lebens mindestens einmal ein peptisches Ulcus.^{1 2 3} Obgleich in den Industrieländern seit den 50er Jahren eine stetige Abnahme der Prävalenz von unkomplizierten peptischen Ulcera zu beobachten war,^{4 5} nahmen komplikationsreiche Fälle mit Blutungen und Perforationen vor allem bei älteren Menschen zu.^{6 7 8 9 10} So konnten in einer Studie ein Drittel aller akuten oberen gastrointestinalen Blutungen der peptischen Ulcuskrankheit zugeschrieben werden. Es fand sich dabei eine Mortalität von 12%, bei älteren Patienten und solchen mit Vorerkrankungen war sie sogar noch höher.¹¹

Als wichtigste Risikofaktoren der peptischen Ulcuskrankheit gelten das Bakterium *Helicobacter pylori* und die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika.¹²

¹ Kurata JH, Nogawa AN, Abbey DE, Petersen F. A prospective study of risk for peptic ulcer disease in seven-day adventists. *Gastroenterology* 1992; 102: 902.

² Rosenstock SJ, Jørgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish county- a prospective cohort study. *Gut* 1995; 36: 819.

³ Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health* 1996 Feb; 86(2): 200-205.

⁴ Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 289.

⁵ Munnangi S. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1489-1494.

⁶ Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 59: 460-464.

⁷ Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 289.

⁸ Munnangi S. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1489-1494.

⁹ Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 59: 460-464.

¹⁰ Bardhan KD, Williamson M, Royston C et al. Admission rates for peptic ulcer in the trent region, UK, 1972-2000. changing pattern, a changing disease? *Dig Liver Dis* 2004; 36(9): 577-588.

¹¹ Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 222-226.

¹² Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24 (1):2-17.

1.2 Geschichte von *Helicobacter pylori*

1.2.1 Vorstellungen zur Entstehung von Ulcera vor der Entdeckung von *Helicobacter pylori*

Vor der Entdeckung von *H.pylori* stand die Magensäure als pathogenetischer Faktor von peptischen Ulcera im Vordergrund. Das unausgewogene Verhältnis von defensiven und aggressiven Schleimhautfaktoren galt als entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung von Ulcera. Dies zeigt auch das Schwarz'sche Diktum „ohne Säure kein Ulcus“, welches den Stellenwert der Säure herausstreicht.¹³

Es konnte in Untersuchungen gezeigt werden, dass bei Patienten mit *Ulcus duodeni* das Duodenum im Vergleich zu Gesunden vermehrt säurebelastet ist. So konnten eine erhöhte basale und nächtliche Säuresekretion, eine gesteigerte maximale Säurestimulation durch Pentagastrin, eine vermehrte cephal-stimulierte Säuresekretion sowie eine erhöhte totale 24-Stunden-Säuresekretion bei diesen Patienten gezeigt werden.¹⁴

Bei den Vorstellungen zur Pathogenese des *Ulcus ventriculi* spielten außerdem noch Beeinträchtigungen der defensiven Faktoren, wie Durchblutung der Schleimhaut, Regeneration der Oberflächenepithelzellen, Synthese von Prostaglandinen sowie Sekretion von Bikarbonat, Schleim und Phospholipiden eine Rolle. Diese Faktoren nahmen vor allem bei der Entwicklung von so genannten „Stress-Ulcera“ bei Intensivpatienten und von nach Einnahme von NSAR auftretenden Ulcera eine wichtige Stellung ein.¹⁵

Die Beobachtung, dass Ulcera *ventriculi* bzw. *duodeni* unter säuresupprimierender Therapie abheilen bzw. die Rezidivrate unter langfristiger Säuresuppressionstherapie sehr gering ist, diente als wichtiger Hinweis auf die ätiologische Bedeutung der Säure.¹⁶

¹³ Schwarz K. Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. Beitr Klein Chir 1910; 67:96.

¹⁴ Grossman MI, Kirsner JB, Gillespie IE. Basal and histalog-stimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer. Gastroenterology 1963; 45:14.

¹⁵ Eissele R, Arnold R. Ulcus- eine Infektionskrankheit? Chirurg 1996; 67:1-6.

¹⁶ Armstrong D, Arnold R, Classen M, et al. RUDER- a prospective, two-year, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. Dig Dis Sci 1994; 39:1425.

Auch wenn die Entdeckung von *H.pylori* viele Veränderungen bei Diagnostik und Therapie von peptischen Ulcera herbeiführte, spielen auch jetzt noch die Säure und das Ungleichgewicht von defensiven und aggressiven Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese von peptischen Ulcera und hat das Schwarz'sche Diktum nicht an Bedeutung verloren.

1.2.2 Die Entdeckung von *Helicobacter pylori*

1983 beschrieben WARREN und MARSHALL in einem „letter to the editor“ im *Lancet* ein gekrümmtes Bakterium, welches die Magenschleimhaut besiedelte und zunächst noch nicht näher identifiziert werden konnte. Dieses Bakterium wurde in der Folge Objekt vieler Untersuchungen und Veröffentlichungen und führte zu einem Umdenken bei der Pathogenese der peptischen gastroduodenalen Ulcera.¹⁷

Schon 100 Jahre zuvor hatte der italienische Anatom Giulio BIZZOZERO über spiralförmige Organismen im Magen von Hunden berichtet und einen Beweis dafür geliefert, dass das Überleben von Bakterien im sauren Milieu des Magens möglich ist.¹⁸ Andere Untersucher bemerkten, dass in Mägen von fleischfressenden Tieren, wie Hunden und Katzen, Urease vorhanden ist,¹⁹ eine Entdeckung, die 1950 auch bei Menschen bestätigt werden konnte.²⁰ Es wurde angenommen, dass diese Entdeckungen nicht in Beziehung zueinander stünden und dass die Urease von den Magenschleimhautzellen ausgeschieden würde, bis Charles LIEBER 1959 zeigte, dass die Urease durch Tetrazykline unterdrückt werden kann.²¹ Darüber hinaus wies DELLUVA 1968 nach, dass keimfreie Tiere keine gastrale Urease produzieren.²² 1975 untersuchten STEER

¹⁷ Warren JR, Marshall BJ Unidentified bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273.

¹⁸ Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch Mikrosk Anat* 1893; 23: 82.

¹⁹ Luck JM, Seth TN. Gastric urease. *Biochem J* 1924; 18: 1227-1231.

²⁰ Fitzgerald O, Murphy P. Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. *Ir J Med Sci* 1950; 292: 97-159.

²¹ Lieber CS, Lefevre A. Ammonia as a source of gastric hypo-acidity in patients with uraemia. *J Clin Invest* 1959; 38: 1271-1277.

²² Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochim Biophys Acta* 1968; 151: 646-650.

und COLIN-JONES Magenbiopsien von Patienten mit Magengeschwüren und fanden in 80% der Fälle eine Gastritis in Verbindung mit Bakterien. Diese Ergebnisse konnten durch die Persistenz von Gastritis und Bakterien nach Abheilung der Geschwüre bestätigt werden.^{23 24}

1981 beobachteten WARREN und MARSHALL bei einem Patienten nach Gabe von Tetracyclin die Besserung seiner Gastritis und das Verschwinden der Bakterien, die zuvor seine Magenschleimhaut besiedelt hatten.²⁵ 1982 konnten diese Bakterien dann erstmals kultiviert und somit histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen zugänglich gemacht werden. 1983 wurden der Öffentlichkeit diese Ergebnisse durch den schon genannten „letter to the editor“ vorgestellt.^{26 27} Die KOCH'schen Postulate über Isolierung, Kultivierung und Reinfektion konnten bald darauf, u. a. durch eine Selbstinokulation durch MARSHALL, erfüllt werden und somit die infektiöse Genese der Gastritis bewiesen werden.²⁸

Das Bakterium erhielt zunächst den Namen *Campylobacter pyloridis*, da man aufgrund einiger Ähnlichkeiten davon ausging, dass es zum Genus *Campylobacter* zu rechnen war. Der grammatikalischen Korrektheit halber wurde es dann in *Campylobacter pylori* umbenannt.^{29 30} 1989 wurde das neue Genus *Helicobacter* für das Bakterium eingeführt, da DNA-Analysen ergeben

²³ Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-646.

²⁴ Steer HW, Collins-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16: 590-597.

²⁵ Marshall B. Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. in Mégraud F, Lamouillat H. eds *Helicobacter pylori*, Vol 1, Épidémiologie, Pathogénie, Diagnostic. Paris : Elsevier, 1996;35-43.

²⁶ Warren JR, Marshall BJ Unidentified bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273.

²⁷ Marshall BJ, Royce H, Annear DL et al. Original isolation of *Helicobacter pylori* of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbio Lett* 1984; 25: 83-85.

²⁸ Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie et al. Attempts to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436.

²⁹ Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-1315.

³⁰ Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J System Biol* 1987;37: 68.

hatten, dass es nicht zum Genus *Campylobacter* gehörte. Es erhielt schließlich den Namen *Helicobacter pylori*.³¹

1.2.3 Epidemiologie

Die Infektion mit *H.pylori* ist weltweit verbreitet, es wird davon ausgegangen, dass ungefähr 50% der Menschheit infiziert sind.³²

Es gibt allerdings Unterschiede in der Prävalenz je nach sozioökonomischem Stand des jeweiligen Landes.^{33 34} In den Staaten der dritten Welt ist die Durchseuchung wesentlich höher als in den USA und Westeuropa.^{35 36}

Untersuchungen zur Epidemiologie brachten in den letzten Jahre folgende Ergebnisse zutage: In den entwickelten Ländern ist die Prävalenz der Infektion bei Kindern niedrig, bei Erwachsenen hingegen sind z.B. in den USA etwa 40% infiziert.^{37 38} In Afrika hingegen zeigt sich die Prävalenz bei Erwachsenen mit zwischen 70 und 85% viel höher^{39 40} und schon im Kindesalter wurden in Entwicklungsländern Prävalenzen von bis zu 80% gefunden.⁴¹ So ist z. B. in Korea die Hälfte der Kinder unter 10 Jahren mit *H.pylori* infiziert.⁴²

³¹ Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405.

³² Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870.

³³ Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100; (suppl 5A): 12S- 16S.

³⁴ Wallis-Crespo MC, Crespo A. *Helicobacter pylori* infection in pediatric population: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Fetal Pediatr Pathol* 2004; 23(1): 11-28.

³⁵ Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.

³⁶ The Eurogast Study Group. Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.

³⁷ Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.

³⁸ Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *New Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.

³⁹ Henriksen TH. Peptic ulcer disease is strongly associated with *Helicobacter pylori* in east, west, central and South Africa. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 561-564.

⁴⁰ Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J et al. *H.pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 28-30.

⁴¹ Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870.

⁴² Malaty HM, Kim JG, Kim SC et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: Inverse relation to socio economic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 257-262.

Eine Verbindung zwischen sozialer Schichtzugehörigkeit und dem Risiko einer Ansteckung mit *H.pylori* wurde von PARSONNET beschrieben.⁴³ Es ergaben sich Einflussgrößen wie Einkommen, Bildungsstand und Leben auf beengtem Raum für die Prävalenz der Infektion.⁴⁴ So fand sich ebenfalls eine erhöhte Anzahl von Infektionen bei Erwachsenen in entwickelten Ländern, die unter unhygienischen Bedingungen (geringer Wohnraum, fehlendes fließendes warmes Wasser) gemeinsam mit vielen Menschen lebten.⁴⁵

Auch Unterschiede nach Zugehörigkeit zu einer Rasse existieren und scheinen auf einen genetischen Faktor hinzuweisen, der für eine *H.pylori*-Infektion prädisponiert.^{46 47} Dieses erhöhte Risiko in einigen ethnischen Gruppen zeigte sich unabhängig von Einkommen und sozialer Klasse. So fand sich in den USA bei Afroamerikanern und Hispanos eine im Durchschnitt um ein Drittel höhere Prävalenz der Infektion als bei der weißen Bevölkerung.⁴⁸

In den letzten 20 Jahren kam es zu einer auffälligen Abnahme der Prävalenz in einigen Ländern. So zeigte eine japanische Studie einen Rückgang der Prävalenz von 73% (1974) auf 39% (1994) bei einer Gruppe von gesunden Probanden zwischen null und 89 Jahren.⁴⁹ Eine andere Studie untersuchte asymptomatische Freiwillige in Japan auf Seropositivität für *H.pylori*, mit dem Ergebnis, dass ca. 75% der vor 1950 und ca. 21% der nach 1950 geborenen

⁴³ Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Alim Pharm Ther* 1995; 9: 45-51.

⁴⁴ Breuer T, Sudhop T, Hoch J et al. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 47-52.

⁴⁵ Webb PM, Knight T, Greaves S et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* 1994; 308: 750-753.

⁴⁶ Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.

⁴⁷ Malaty HM, Evans DG, Evans DJ jr. et al. *Helicobacter pylori* in Hispanics : comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813-816.

⁴⁸ Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.

⁴⁹ Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T et al. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2094-2099.

mit H.pylori infiziert sind.⁵⁰ In Dänemark konnte eine Abnahme der Prävalenz der Infektion bei Kindern von 21% (1978) auf 10% (1993) beobachtet werden.⁵¹ Diese Abnahme in entwickelten Ländern bei jüngeren Generationen im Gegensatz zu einer häufigeren Infektion mit H.pylori bei älteren Generationen wird als Kohortenphänomen gewertet.⁵² Dieses beschreibt den Umstand, dass vor 20 bis 30 Jahren die Infektion häufiger war und dass eine stufenweise Zunahme der Prävalenz mit zunehmenden Alter zu beobachten ist. Als wahrscheinliche Ursache dieses Phänomens wird eine Verbesserung der sozioökonomischen Verhältnisse, vor allem während der Kindheit, angesehen.⁵³ Ein weiterer Rückgang der Prävalenz in den Industrieländern wird für die nächsten Jahrzehnte erwartet. Im Gegensatz dazu stehen unterentwickelte Länder mit noch hoher Durchseuchung, bei denen aufgrund konstant schlechter hygienischer und sozialer Bedingungen und fehlender Eradikation der Infektion nicht mit einer Abnahme der Prävalenz in den nächsten Jahren gerechnet wird.⁵⁴

1.2.4 Übertragung

Die Frage nach der Übertragung von H.pylori ist noch nicht abschließend geklärt.

Nach heutigem Wissensstand findet sie hauptsächlich von Mensch zu Mensch, während der Kindheit und intrafamiliär statt.⁵⁵ Es konnte gezeigt werden, dass

⁵⁰ Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y et al. Attributable risk of H.pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H.pylori ulcers? Dig Dis Sci 2001; 46: 307-310.

⁵¹ Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. Am J Gastroenterol 1997; 92:1480-1482.

⁵² Treiber G, Opferkuch W. Die Epidemiologie von Helicobacter pylori, in Malfertheimer P. Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁵³ Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501.

⁵⁴ Treiber G, Opferkuch W. Die Epidemiologie von Helicobacter pylori, in Malfertheimer P. Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁵⁵ Wizla-Derambure N, Michaud L, Atego S et al. Familial and community environmental risk factors for Helicobacter pylori infection in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 58-63.

in Familien von seropositiven Kindern die Eltern und Geschwister signifikant häufiger infiziert waren als in Familien von seronegativen Kindern. Ein starker Zusammenhang zwischen einer seropositiven Mutter und der Infektion der Kinder konnte festgestellt werden.⁵⁶

Es gibt auch Hinweise darauf, dass Tiere als Reservoir für *H.pylori* dienen können.⁵⁷ Ebenso existieren Reservoirs in der Umwelt. Studien in Peru wiesen auf kontaminiertes Wasser als eine mögliche Infektionsquelle hin.^{58 59}

Gleichwohl scheint die direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch der häufigste Übertragungsweg in den meisten Teilen der Welt zu sein. Mit dem menschlichen Magen als Hauptreservoir werden vor allen Dingen eine oral-orale bzw. gastro-orale und fäkal-orale Übertragung postuliert.⁶⁰ Das Bakterium konnte im Speichel, Magensaft, Zahnplaque und Stuhl nachgewiesen werden.⁶¹

⁶² Es scheint auch Unterschiede zwischen Industrie- und Entwicklungsländern bezüglich des Übertragungsweges zu geben. Während in ersteren vorwiegend der oral-orale bzw. der gastro-orale Weg angenommen wird, wird in Entwicklungsländer vor allem die fäkal-orale Route aufgrund mangelnder hygienischer Verhältnisse postuliert.⁶³

⁵⁶ Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ et al. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 359-363.

⁵⁷ Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Alim Pharm Ther* 1995; 9: 105-110.

⁵⁸ Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastro* 1996; 110: 1031-1035.

⁵⁹ Klein PD, Graham DY, Gailour A et al. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.

⁶⁰ Sahay P, Axon ATR. Reservoirs of *Helicobacter pylori* and modes of transmission. *Helicobacter* 1996; 1: 175-182.

⁶¹ Kraiden S, Fuksa M, Andersen J et al. Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1397-1398.

⁶² Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 31: 2802-2804.

⁶³ Treiber G, Opferkuch W. Die Epidemiologie von *Helicobacter pylori*, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

1.2.5 Eigenschaften

H. pylori ist ein gramnegatives, einfach gebogenes oder spiralförmiges Bakterium, welches bevorzugt in mikroaerober Atmosphäre wächst. Es ist ausgestattet mit einem Bündel von sechs bis acht Geißeln an einem Pol, welche typischerweise von einer membranartigen Flagellenhülle umgeben sind.⁶⁴ Sie verleihen dem Bakterium seine Beweglichkeit und befähigen es, sich in der Mukusschicht fortzubewegen.

Man findet *H. pylori* in der Mukusschicht und an der Oberfläche der Magenmukosa, welche aber nicht durchbrochen wird. Es besiedelt das Magenepithel und dort vor allem die mukusproduzierenden Zellen des Antrums, wobei die kolonisierte Schleimhaut eine deutliche Reduktion der Mukusschicht aufweist, was durch die Produktion von extrazellulären Proteasen und Zytotoxinen verursacht sein könnte.^{65 66 67} Das Bakterium besitzt die Fähigkeit, große Mengen an Urease zu produzieren. Dies ist ein Enzym, das die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Bikarbonat katalysiert. Durch diese Umwandlung von Harnstoff im Magensaft ist *H. pylori* befähigt intrazellulär und in seiner Umgebung das Milieu zu neutralisieren.⁶⁸ Dadurch kann das Bakterium lange in der Magensäure überleben und die Magenschleimhaut besiedeln.⁶⁹

Nach der Besiedlung kann es die Epithelzelle entweder direkt durch die Produktion von Ammoniak oder aber durch das vakuolisierende Zytotoxin (VacA) schädigen. Dieses Toxin wird von den epithelialen Zellen aufgenommen

⁶⁴ Suerbaum S. Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori*- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁶⁵ Micots I, Augeron C, Laboisse CL et al. Mucin exocytosis : A major target for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1993; 46: 241-245.

⁶⁶ Sarosiek J, Slomian A, Slomian BL. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1998; Suppl 23: 585-590.

⁶⁷ Slomian BL, Slomian A. Mechanism of *Helicobacter* pathogenesis: Focus on mucus. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14 (Suppl 1): S114- S121.

⁶⁸ Melchers K, Herrmann L, Mauch F et al. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 643: 123-135.

⁶⁹ Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C et al. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99: 697-702.

und führt zu einer Vakuolisierung des Zytoplasmas.⁷⁰ Die Aktivierung des VacA erfolgt im sauren Milieu von ca. 5,5- 6.⁷¹

Ein weiterer wichtiger Pathogenitätsfaktor von *H.pylori* ist das zytotoxinassoziierte Antigen (CagA). Es befindet sich in einer Gruppe mit etwa 30 Genen, der so genannten *cag*- Pathogenitätsinsel. Ein Teil der Gene kodieren für eine Struktur, die einem „Typ IV“ Sekretionssystem entsprechen, einer Art Injektionsspritze, die das CagA- Protein in die Zelle einbringt.⁷² Dort angelangt wird das Protein phosphoryliert und führt letztendlich zu einer Störung der Epithelzelle, welche wahrscheinlich das Anheften und Überleben von benachbarten *H.pylori* erhöht.⁷³ Es konnte für CagA- positive Stämme nachgewiesen werden, dass sie eine stärkere Gastritis und wesentlich größere Freisetzung von Entzündungsmediatoren bewirken und weitaus häufiger mit peptischen Ulcera, Karzinomen und MALT- Lymphomen assoziiert sind als CagA- negative Stämme.⁷⁴ Als weitere schädigende Faktoren sind die Protease und die Lipase zu nennen, die von *H.pylori* produziert werden. Sie sind in der Lage, die Schleimschicht des Magens zu schädigen und die Phospholipidschicht auf der Oberfläche der Epithelzellen zu unterbrechen.^{75 76}

77

⁷⁰ Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Microbiol* 1999; 53: 353-387.

⁷¹ De Bernard M, Papini E, de Fillipis et al. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 270: 23937-23940.

⁷² Covacci A, Telford JL, Del Giudice et al. *Helicobacter* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333.

⁷³ Segal ED, Cha J, Lo J et al. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14559-14564.

⁷⁴ Suerbaum S. Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁷⁵ Mauch F, Bode G, Ditschuneit H et al. Demonstration of a phospholipid rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastro* 1993; 105: 1698-1704.

⁷⁶ Sarosiek J, Slomian A, Slomian BL. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1998; Suppl 23: 585-590.

⁷⁷ Slomian BL, Slomian A. Mechanism of *Helicobacter* pathogenesis: Focus on mucus. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14 (Suppl 1): S114- S121.

1.2.6 Helicobacter pylori-assoziierte Krankheiten und Therapie der Infektion

Die Wiederentdeckung von H.pylori ermöglichte es, erstmals die Gastritiden ätiopathogenetisch einzuteilen. So ist nach der ABC- Klassifikation die durch H.pylori verursachte B-Gastritis mit 80 - 90% die häufigste Gastritis weltweit. An zweiter Stelle steht mit ca. 7 - 15% die C-Gastritis, chemisch bedingt durch Medikamente oder Gallereflux. Mit 3 - 6% ist die Autoimmungastritis (A-Gastritis) der Fundus- und Korpusschleimhaut, bei der Autoantikörper gegen die Parietalzellen und den intrinsischen Faktor eine Schädigung hervorrufen, relativ selten. Mischformen kommen in ca. 3% der Fälle vor.⁷⁸

Der größte Teil der H.pylori-positiven Patienten bleibt sein Leben lang asymptomatisch.⁷⁹

Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob H.pylori-Gastritis und die funktionelle Dyspepsie in einem kausalen Zusammenhang stehen.⁸⁰

Die chronisch-aktive B-Gastritis gilt aber als Ausgangspunkt für die peptische Ulcuskrankheit und andere H.pylori-assoziierte Erkrankungen.⁸¹

Endoskopisches Screening von H.pylori-infizierten asymptomatischen Personen zeigte eine Rate von 1 - 6% an peptischen Ulcera. Das geschätzte Lebenszeitrisiko, bei Infektion mit H.pylori eine peptische Ulcuskrankheit zu entwickeln, liegt bei 10 - 20%, was vermutlich dem 4-10-fachen einer nicht infizierten Person entspricht.^{82 83} Dass nicht alle Patienten mit einer chronisch-aktiven B-Gastritis ein Ulcus entwickeln, könnte für Unterschiede in der Virulenz verschiedener H.pylori-Stämme und in der Prädisposition der Wirte sprechen.

⁷⁸ Stolte M. Morphologie der Helicobacter pylori Gastritis, in Malfertheimer P. Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁷⁹ Tytgat G, Noach L, Rauws E. Is gastroduodenitis a cause of chronic dyspepsia? Scand J Gastroenterol 1991; 26 Suppl 182: 33-39.

⁸⁰ Thomson ABR, Chiba N, Sinclair P. From bench to bedside and back- Helicobacter study group Xth international workshop on gastroduodenal pathology and Helicobacter pylori. Can J Gastroenterol 1998; 12 (6): 437- 446.

⁸¹ Price AB. The Sidney System: Histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 8: 209.

⁸² Kuipers EF, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2): 59-69.

⁸³ Rauws EJ, Tytgat GN. Helicobacter pylori in duodenal and gastric ulcer disease. Baillières Clin Gastroenterol 1995; 9: 529-547.

Ulcus duodeni

Die Ausprägung der chronisch-aktiven B-Gastritis bei *Ulcerata duodeni* ist charakteristischerweise vorwiegend antral. Bei diesen Patienten ist die Gastrinfreisetzung basal und nach Nahrungsstimulation erhöht, mit der Folge, dass auch die Magensäuresekretion stark erhöht ist. Daneben inaktiviert die Infektion im Antrum auch die normale nervale Autoregulation der Magenfunktion und es kommt zu einer verstärkten Säuresekretion und zur beschleunigten Magenentleerung. Die hohe Anflutung von Säure im Bulbus duodeni führt zur Schleimhautschädigung und Ausbildung einer gastralen Metaplasie. Diese wird wiederum vom Antrum her mit *H.pylori* besiedelt. Auf dem Boden der *H.pylori* kolonisierten gastralen Metaplasie entstehen *Ulcerata duodeni*.⁸⁴

Ulcus ventriculi

Auch schon vor der Entdeckung der Rolle von *H.pylori* war bekannt, dass das *Ulcus ventriculi* mit einer anderen Verteilung der Entzündung des Magens vergesellschaftet ist als das *Ulcus duodeni*. Es wird vorwiegend eine diffuse oder auf den Korpus konzentrierte Gastritis gefunden, verbunden mit einer niedrigen Säureproduktion und einer Atrophie der Magenschleimhaut.⁸⁵ Prädilektionsstelle für *Ulcerata ventriculi* ist der Übergang von Antrum zum Korpus, dort, wo die antrale Mukosa auf die säureproduzierende Mukosa des Korpus trifft. In dieser Region wird eine besonders dichte Besiedlung von *H.pylori* in Verbindung mit ausgeprägter Atrophie und intestinaler Metaplasie, vor allem bei Patienten mit niedriger Säureproduktion, gefunden. Ein Durchbrechen der Abwehr der Schleimhaut durch die starke Entzündung könnte die Ursache für die bevorzugte Lokalisation an dieser Übergangsstelle sein.⁸⁶

⁸⁴ Malfertheimer P. *Helicobacter pylori* in der Ulkuserkrankung, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

⁸⁵ Faber K. Chronic gastritis: Its relation to achylia and ulcer. *Lancet* 1927; 2: 902-907.

⁸⁶ Chan FK, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941.

Magenkarzinom

Auch beim Magenkarzinom spielt die Infektion mit *H.pylori* eine bedeutende Rolle. 0,1% der infizierten Patienten erkranken an dieser Krankheit.⁸⁷ Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein Magenkarzinom bei bestehender *H.pylori*-Gastritis um bis zum Achtfachen erhöht ist.^{88 89 90 91 92} So wurde der Keim auch von der WHO zu einem Karzinogen erklärt.⁹³

MALT-Lymphom

Eine andere Erkrankung, welche mit dem Bakterium assoziiert ist, ist das MALT-Lymphom des Magens (MALT= mucosa-associated lymphoid tissue). Die Kolonisation des Magens durch *H.pylori* stellt eine wichtige Bedingung für die Entwicklung dieses Lymphoms dar, da in der gesunden Schleimhaut nur vereinzelt Lymphfollikel vorliegen und es erst durch eine *H.pylori*-Gastritis zur vermehrten Anhäufung derselben kommt.^{94 95} Einen Zusammenhang zwischen den MALT-Lymphomen und der Infektion mit *H.pylori* wurde in Therapiestudien bewiesen. Bei niedrig malignen MALT-Lymphomen im begrenzten Stadium E11 können durch *Helicobacter* Eradikation in 70-80% komplette Remissionen erzeugt werden.⁹⁶

⁸⁷ Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, et al. Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 1996; 32: 392-401.

⁸⁸ Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ 2004; 157: 311-326.

⁸⁹ Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (suppl 1): 3-11.

⁹⁰ Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. Brit Med J 1991;302: 1302-1305.

⁹¹ Nomura AG, Stemmermann N, Ghyou et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among japans americans in Hawaii. N Engl J Med 1991; 325: 1132-1136.

⁹² Parsonett J, Friedmann GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.

⁹³ IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. WHO Publications 1994; 61; Geneva.

⁹⁴ Hauke C, Grabner W, Grosse M et al. Zur Frage nach der Lymphfollikelbildung und der Entstehung der intestinalen Metaplasie in der Antrumschleimhaut als Reaktion auf eine *Helicobacter pylori*-Besiedlung. Leber Magen Darm 1990; 4: 156-160.

⁹⁵ Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338:1175-1176.

⁹⁶ Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori*-infection. Lancet 1995; 345: 1591-1594.

Weitere mögliche Assoziationen von extra-gastralen Krankheiten mit H.pylori wurden diskutiert, vorwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen, aber ebenso Krankheiten der Leber und der Gallenwege sowie Hautkrankheiten.⁹⁷ Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Studien meist schlecht konzipiert und nicht kontrolliert waren und so nicht als aussagekräftig gelten konnten.⁹⁸ So bleibt es weiterhin unklar und gut entworfenen Studien vorbehalten, ob diese Erkrankungen mit einer H.pylori-Infektion in Verbindung stehen.

1.2.7 Therapie der Helicobacter pylori-Infektion

In den 80er Jahren bestand die Therapie gegen H.pylori aus einer Kombination von Wismutsalz, Tetrazyklin und Metronidazol und war mit bis zu 16 Tabletten pro Tag recht aufwendig.⁹⁹ Als UNGE et al. entdeckten, dass eine Säuresuppression im Magen durch einen Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI), in ihrem Falle Omeprazol, die Wirkung von Amoxicillin wesentlich verstärkte, brachte dies eine neue Strategie in der Eradikation von H.pylori mit sich.¹⁰⁰

Es wird heute von der Therapie gefordert, dass sie einfach, gut verträglich, leicht anwendbar und kosteneffektiv ist. So bestehen die Therapieschemata, die heute empfohlen werden, aus einer Tripletherapie, die sich aus einem PPI oder einem Ranitidin-Wismut-Zitrat und zwei Antibiotika, Clarithromycin und Amoxicillin bzw. Clarithromycin und Metronidazol, zusammensetzt und die in der Regel zweimal am Tag über eine Woche gegeben wird.¹⁰¹ Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Kombination mit Ranitidin-Wismut-Zitrat vergleichbar gute Eradikationsraten erzielte wie eine PPI-basierte

⁹⁷ De Koster E, De Bruyne I, Langlet P et al. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Belg 2000; 63: 388-392.

⁹⁸ Leonitiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med 1999; 159: 925-940.

⁹⁹ Borody TJ, Cole P, Noonan S et al. Recurrence of duodenal ulcer and Campylobacter pylori infection after eradication. Med J Aust 1989; 151: 431-435.

¹⁰⁰ Unge P, Gad A, Gnarpe H et al. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;167: 49-54.

¹⁰¹ Malfertheimer P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-180.

Therapie.^{102 103} Bei Versagen der Eradikation durch die Tripletherapie wird eine Quadrupletherapie, bestehend aus einem PPI, Wismutsalz, Metronidazol und Tetracyclin, empfohlen. Falls Wismutsalz nicht einsetzbar ist, wird eine Tripletherapie mit den übrigen genannten Medikamenten empfohlen.¹⁰⁴

Nach erfolgter Therapie sollte eine Überprüfung der Eradikation durchgeführt werden. Hierfür bietet sich der nicht invasive C13-Atemtest an,¹⁰⁵ als Alternative wird der Antigennachweis im Stuhl empfohlen.^{106 107} Zur Kontrolle nach Komplikationen einer H.pylori-assoziierten Erkrankung, wie z.B. bei Komplikationen der peptischen Ulcuskrankheit, MALT-Lymphom oder lokaler Resektion eines Magenfrühkarzinoms, bei denen klinisch eine Endoskopie indiziert ist, sollte die Sicherung der Eradikation durch Biopsien vorgenommen werden. Diese Überprüfung sollte jedoch frühestens vier Wochen nach Therapie und einer Unterbrechung der Säuresuppression von mindestens einer Woche erfolgen.¹⁰⁸ Die Eradikationsraten, definiert als die Abwesenheit von nachweisbaren H.pylori einen Monat nach erfolgter Therapie, liegen bei 80-90%. Der Therapieerfolg wird wesentlich von der Compliance der Patienten beeinflusst.^{109 110}

Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Eradikation der Infektion bei den meisten Patienten die Rezidivquoten drastisch reduziert und die begleitenden

¹⁰² Gisbert JP, Pajares JM, Valle J. Ranitidine bismuth citrate therapy regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Helicobacter* 1999; 4: 58-66.

¹⁰³ Pipkin GA, Williamsson R, Wood JR. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823-837.

¹⁰⁴ Malfertheimer P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.

¹⁰⁵ Mégraud F, Burette A, Glupczynski Y et al. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (6): 692-633.

¹⁰⁶ Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48 (3):287-289.

¹⁰⁷ Vaira D, Malfertheimer P, Mégraud F et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (4): 925-929.

¹⁰⁸ Malfertheimer P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.

¹⁰⁹ Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Metaanalysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.

¹¹⁰ Verdhuyn van Zanten SJ, Sherman PM. Indications for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. *CMAJ* 1994; 150: 189-198.

Symptome gelindert werden.^{111 112 113} Außerdem kann sie Rezidivblutungen aus Ulcera erfolgreich verhindern.^{114 115 116}

1.3 NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika)

1.3.1 Geschichtliches und Epidemiologie

1860 wurde in Deutschland erstmals Salizylsäure chemisch hergestellt und als Antiseptikum, als Antipyretikum und bei der Behandlung von Rheuma verwendet. Einige Jahre später wurde Felix Hoffmann, ein junger Chemiker bei den Bayer-Werken, von seinem rheumaerkrankten Vater gebeten, eine besser verträgliche Form der Salizylsäure zu entwickeln. Es entstand Acetylsalicylsäure, welches der damalige Leiter der Forschungsabteilung, Dr. Heinrich Dreser, 1899 unter dem Namen Aspirin auf dem pharmakologischen Markt einführte.¹¹⁷ Danach vergingen fast 40 Jahre, bevor Aspirin mit Schäden an der Magenschleimhaut in Verbindung gebracht wurde.¹¹⁸

Anfang der 70er Jahre wurden mehrere Medikamente mit ähnlicher Wirkung entwickelt, welche daraufhin „aspirin-like drugs“ oder auch nicht-steroidale Antirheumatika genannt wurden. Die wichtigsten therapeutischen Wirkungen der Medikamente sind: Analgesie, Antipyrexie und Entzündungshemmung durch Hemmung des Cyclooxygenase-Enzym-Systems.^{119 120}

¹¹¹ Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1441.

¹¹² Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.

¹¹³ Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997; 314: 565-568.

¹¹⁴ Borody TJ, Cole P, Noonan S et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989 Oct 16; 151(8):431-435.

¹¹⁵ Jaspersen D, Koerner T, Schorr W et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 5-7.

¹¹⁶ Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 1-4.

¹¹⁷ Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflügers Archiv* 1899;76: 306-318.

¹¹⁸ Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938; 2: 1222-1225.

¹¹⁹ Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971; 231:232-235.

¹²⁰ Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine* 1998;104: 2S-4S.

NSAR gehören auch heute noch zu den wichtigsten Bestandteilen der Therapie von entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie z.B. der Rheumatoiden Arthritis und zählen zu den meistverschriebenen Medikamenten der Welt: Bis zu 30 Millionen Menschen nehmen alleine in den USA täglich NSAR ein,¹²¹ darunter vor allem ältere Menschen.¹²²

Gastrointestinale Beschwerden sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei längerfristigem NSAR-Gebrauch auftreten.^{123 124} Es wird geschätzt, dass in den USA jährlich ca. 100 000 Krankenhausaufenthalte auf das Konto von NSAR-induzierten gastrointestinalen Komplikationen zu verbuchen sind.¹²⁵

10 - 60% der Patienten mit regelmäßiger NSAR-Einnahme entwickeln gastrointestinale Beschwerden.^{126 127 128} Die Symptome reichen von Abdominalschmerzen über Sodbrennen bis zu Änderungen des Stuhlverhaltens und führen nicht selten zu einem Therapieabbruch. Diese Symptome lassen aber nicht rückschließen auf endoskopische Läsionen oder nachfolgende Komplikationen.¹²⁹

Endoskopische Studien berichten von einer Prävalenz von 15% für Ulcera ventriculi und 10% für Ulcera duodeni bei NSAR-Patienten.¹³⁰ Daten einer Metaanalyse zeigten eine Rate von 8 bzw. 4% von Ulcera ventriculi bzw. duodeni nach einer vierwöchigen NSAR-Einnahme.¹³¹ Bei einer

¹²¹ McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *American Journal of Medicine* 1998; 105: 3S-9S.

¹²² Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *American Journal of Medicine* 1998; 104: 23S-29S.

¹²³ Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2:1277-1280.

¹²⁴ Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28:527-532.

¹²⁵ Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.

¹²⁶ Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.

¹²⁷ Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD et al. Dyspepsia in NSAID users : the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:158-162.

¹²⁸ Coles LS, Fries JF, Kraines RG et al. From experiment to experience : side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983; 74: 820-828.

¹²⁹ Bjorkman DJ, Kimmey MB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig Dis* 1995; 13: 119-129.

¹³⁰ Bernersen B, Johnsen R, Straume B et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990; 31: 989-992.

¹³¹ Koch M, Dezi A, Ferrario F et al. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156: 2321-2332.

Langzeittherapie mit NSAR konnten in 20 bis 25% Ulcera gefunden werden. Diese waren jedoch meist asymptomatisch und äußerten sich nicht in einem klinisch relevanten Ereignis. Bei 2-4% der Patienten pro Jahr traten, abhängig von der Studienpopulation und dem eingenommenen NSAR, Komplikationen auf.¹³² Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass das Risiko für Ulcusblutungen, Perforationen und Tod bei älteren Patienten, welche „nonaspirin“ NSAR einnahmen, bis um das Vierfache erhöht ist.^{133 134 135}

In verschiedenen Studien konnte überdies gezeigt werden, dass 15-35% aller Komplikationen der peptischen Ulcuskrankheit dem Gebrauch von NSAR zuzuschreiben sind.^{136 137 138 139 140 141 142}

1.3.2 Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Es ist noch nicht abschließend erforscht, auf welche Art und Weise NSAR die Magenschleimhaut schädigen. Es ist aber allgemein anerkannt, dass sie zu Ulcerationen führen können, einerseits durch eine direkte Schädigung des Epithels¹⁴³ und andererseits durch eine systemische Hemmung der

¹³² Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Medical progress: gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-1899.

¹³³ Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):497-506.

¹³⁴ Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. Facts and figures multiply, but do they add up? *BMJ* 1990; 300:278-284.

¹³⁵ Weil J, Langman MJS, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46:27-31.

¹³⁶ Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.

¹³⁷ Somerville K, Faulkner G, Langmen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; 1:462-464.

¹³⁸ Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding and perforation in Saskatchewan: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1994; 3: S63.

¹³⁹ Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109:359-363.

¹⁴⁰ Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:1075-1078.

¹⁴¹ Henry D, Dobson A, Turner C et al. NSAIDs and risk of upper gastrointestinal bleedin. *Lancet* 1991; 337:730.

¹⁴² Laporte J, Carné X, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337:85-89.

¹⁴³ Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L et al. Histological findings in gastric mucosa patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Clinical Pathology* 1995; 48: 553-555.

Cyclooxygenase, welche die zytoprotektive Rolle der Prostaglandinsynthese beeinträchtigt.¹⁴⁴

Die topische Schädigung der Schleimhaut durch Aspirin und andere NSAR ergibt sich aus ihrer Eigenschaft als Säure. Aufgrund ihrer niedrigen Dissoziationskonstante, die bei unterschiedlichen Substanzen variiert, bleiben diese schwachen Säuren in einer nicht-ionisierten, lipophilen Form und haben so den Vorteil, leichter durch die Mukusschicht und in die Zellen des Oberflächenepithels des Magens zu diffundieren. Dort dissoziieren sie in ihre ionisierte Form, nehmen so Wasserstoffionen auf, so dass anschließend die intrazelluläre Konzentration der NSAR höher ist als die extrazelluläre.¹⁴⁵ Weiterhin können NSAR die Schleimhaut schädigen, indem sie die Hydrophobie der Mukusschicht herabsetzen und so der Magensäure und Pepsin ermöglichen, die Mukosa zu schädigen.¹⁴⁶ Von einigen Autoren wurde außerdem postuliert, dass NSAR in der Mukosazelle in der Lage sind, die Immunantwort dahingehend zu verändern, dass Leukozyten sich gegen die Magenschleimhaut richten und so eine weitere Schädigung bewirken.¹⁴⁷ Wichtiger scheinen jedoch die systemischen Effekte für die Entwicklung von gastroduodenalen Schleimhautschädigungen zu sein.^{148 149 150} Eine parenterale¹⁵¹ oder rektale¹⁵² Gabe von NSAR kann die Entwicklung von Läsionen an der Mukosa gleichermaßen hervorrufen und schon geringe

¹⁴⁴ Rainsford KD. Mechanism of gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989; 24 (supplement 163): 9-16.

¹⁴⁵ Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.

¹⁴⁶ Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1707-1715.

¹⁴⁷ Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. A double blind, placebo-controlled endoscopic study comparing the mucosal injury seen with orally and parenterally administered nonsteroidal analgesic ketorolac tromethamine at therapeutic and suprathreshold doses. *Am J Gastroenterol* 1987; 83: 939.

¹⁴⁸ Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.

¹⁴⁹ Soll AH, Weinstein WM, Kurata J et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.

¹⁵⁰ Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 Suppl 49: 6-8.

¹⁵¹ Maliekal J, Elboim CM. Gastrointestinal complications associated with intramuscular ketorolac tromethamine therapy in the elderly. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 698-701.

¹⁵² Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-1088.

Mengen wie 30 mg Aspirin reichen aus um die Prostaglandinsynthese der Magenschleimhaut zu unterdrücken.¹⁵³

Im Mittelpunkt scheint dabei vor allem die verminderte Synthese mukosaler Prostaglandine zu stehen.¹⁵⁴ Aufgrund des hemmenden Effektes von NSAR auf die Cyclooxygenaseenzyme kann Arachidonsäure nicht in Prostaglandine umgewandelt werden. Dabei haben die beiden Unterenzyme der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, unterschiedliche Funktionen: Während COX-1 die normale gastrointestinale Funktion unterhält, wird COX-2 im Falle von Entzündungen induziert.¹⁵⁵

Nach Einnahme von NSAR finden sich schon nach Minuten ultrastrukturelle Schäden auf der Oberfläche des Magenschleimhautepithels und nach einigen Stunden lassen sich endoskopisch Hämorrhagien und Erosionen nachweisen.¹⁵⁶ Bei den meisten Patienten findet aber bei Langzeittherapie mit Aspirin eine Besserung durch eine Art Adaptation der Schleimhaut statt.^{157 158} Obgleich keine Region des Magens resistent gegen NSAR ist, kommt es doch am häufigsten und ausgeprägtesten im Antrum zu Schädigungen.¹⁵⁹ Schäden der Schleimhaut durch NSAR treten im Duodenum seltener auf als im Magen, jedoch ist die Häufigkeit von Ulcuskomplifikationen bei beiden fast gleich.^{160 161}

Aufgrund der Häufigkeit und Schwere der gastrointestinalen Nebenwirkungen von NSAR gibt es viele Bemühungen diesen durch verschiedene Maßnahmen vorzubeugen. Der einfachste Weg ist, den Gebrauch von NSAR zu vermeiden. Dies ist aber häufig nicht möglich. Somit bleiben zwei verschiedene

¹⁵³ Lee M, Cryer B, Feldman M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med* 1994; 120: 184-189.

¹⁵⁴ Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136-138.

¹⁵⁵ Vane JR, Mitchell JA, Appellon I et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric acid synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2046-2050.

¹⁵⁶ Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med* 1986; 104: 390-398.

¹⁵⁷ Berkowitz JM, Rogenes PR, Sharp JT et al. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2137-2139.

¹⁵⁸ Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W et al. Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated man. *Gut* 1986; 27: 1450-1456.

¹⁵⁹ Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med* 1986; 104: 390-398.

¹⁶⁰ Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7384-7388.

¹⁶¹ Langman MJS. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96 (Suppl): 640-646.

Ansatzpunkte, um Schleimhautschäden zu verringern: Die Schleimhautprotektion durch ein entsprechendes Medikament oder die Entwicklung von antiinflammatorischen Substanzen mit weniger Nebenwirkungen.

Schleimhautprotektion

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die gleichzeitige Einnahme von PPI während einer Therapie mit NSAR die Häufigkeit von Ulcera signifikant vermindert.^{162 163 164} YEOMANS et al. verglichen die präventive Funktion von Omeprazol und Ranitidin, einem Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten, und konnten die Überlegenheit des PPI demonstrieren.¹⁶⁵

Für Misoprostol, einen Prostaglandinanalogen, konnte ebenfalls eine schleimhautprotektive Funktion bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR festgestellt werden. In ihren Studien präsentierten GRAHAM et al. , dass die Einnahme von Misoprostol sowohl die Häufigkeit von Ulcera duodeni als auch von Ulcera ventriculi unter NSAR-Therapie senkte.^{166 167} Nachteil und damit limitierender Faktor für die Anwendung sind die gravierenden Nebenwirkungen, wie z.B. Diarrhö und Abdominalschmerzen, bei Dosen, die für eine protektive Wirkung benötigt werden.

NSAR mit geringeren Nebenwirkungen

Da man davon ausging, dass die beiden Isoformen der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, unterschiedliche Funktionen innehaben, versuchte man sich dies bei der Entwicklung von nebenwirkungsärmeren Substanzen zunutze zu machen. Während für die COX-1 postuliert wurde, dass sie verantwortlich für die Katalyse der Synthese von gastroprotektiven Prostaglandinen sei und somit

¹⁶² Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338: 719-726.

¹⁶³ Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcer associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338: 727-734.

¹⁶⁴ Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs- nice or necessary? Rev Gastroenterol Disord. 2004; 4 Suppl 4:S33-41.

¹⁶⁵ Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338: 719-726

¹⁶⁶ Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988; 2: 1277-1280.

¹⁶⁷ Graham DY, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Ann Intern Med 1993; 119: 257-262.

ihre Hemmung zu Schäden an der Schleimhaut führe, wurde angenommen, dass die Hemmung der COX-2 für die antiinflammatorische und analgetische Wirkung der NSAR bestimmend sei. So wurden COX-2-selektive Hemmer entwickelt, da man davon ausging, dass eine Hemmung lediglich der Isoform, die bei Entzündungen verantwortlich ist, zu der gleichen therapeutischen Wirkung mit jedoch deutlich reduzierter gastrointestinaler Toxizität bei wegfallender Hemmung der COX-1, führen würde.¹⁶⁸ Diese Hypothese konnte inzwischen durch zahlreiche Studien für die COX-2-Hemmer Celecoxib und Rofecoxib belegt werden^{169 170} und im Vergleich mit traditionellen NSAR die geringere gastrointestinale Nebenwirkungsrate belegt werden.¹⁷¹

1.4 Andere Risikofaktoren

Ein seltene Ursache für peptische Ulcera ist das Zollinger-Ellison-Syndrom.¹⁷²
^{173 174} Dabei kommt es durch einen Tumor der G-Zellen, meist lokalisiert im Pankreas, zu einer deutlich überhöhten Produktion von Gastrin und darauf folgend zu einer permanent erhöhten Ausschüttung von Magensäure. Im Verlauf dieser Erkrankung entstehen häufig schwerwiegend verlaufende Ulcerationen, oft kompliziert durch eine Blutung oder Perforation.

¹⁶⁸ Hawkey CJ, Jackson L, Harper SE et al. The gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1-9.

¹⁶⁹ Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978-987.

¹⁷⁰ Day R, Morrison B, Luza M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs. ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/ Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-1787.

¹⁷¹ Hawkey CJ, Laine L, Simon T et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003; 52:820-826.

¹⁷² McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

¹⁷³ Borody TJ, George LL, Brandl S et al. *Helicobacter pylori*- negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.

¹⁷⁴ Fich A, Talley NJ, Shorter RG et al. Zollinger- Ellison syndrome: relation to *Helicobacter pylori*- associated chronic gastritis and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 10-14.

Eine andere seltene Ursache ist der Morbus Crohn.^{175 176} Bei betroffenen Patienten treten häufig Ulcerationen auf, bestehend aus vielen kleinen Läsionen, die sich bis ins distale Duodenum ausbreiten.

1.5 Ziel der Studie

Während der 80er und Anfang der 90er Jahre konnte bei mehr als 90% der Patienten mit *Ulcus duodeni* und bei 70% der Patienten mit *Ulcus ventriculi* eine *H.pylori*-Infektion diagnostiziert werden.¹⁷⁷ Als Konsequenz wurde regelmäßig eine Eradikation des Bakteriums empfohlen und durchgeführt.

Dies könnte zu einer Abnahme der *H.pylori*-positiven *Ulcerata* geführt haben. In der gleichen Richtung könnte sich längerfristig das Kohortenphänomen mit einer Abnahme der *Helicobacter*-Infektion bei jüngeren Menschen auswirken. Demgegenüber steht der zunehmende Verbrauch von NSAR in der Bevölkerung. In den letzten Jahren wurden einige Arbeiten publiziert, dass die *H.pylori*- und NSAR-negativen *Ulcerata* an relativer Häufigkeit zunehmen.^{178 179}

¹⁸⁰ Insofern könnte sich das Spektrum an Einflussfaktoren für die Entstehung peptischer *Ulcerata* gewandelt haben.

Dies veranlasste uns, eine Studie durchzuführen, die die Situation der peptischen *Ulcus*krankheit nach über 10 Jahren Eradikationstherapie in einem deutschen Universitätskrankenhaus aufzeigt.

Ziel unserer Studie war vor allem die Beantwortung folgender Fragen:

Wie viele peptische *Ulcerata* werden insgesamt noch diagnostiziert?

¹⁷⁵ McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

¹⁷⁶ Borody TJ, George LL, Brandl S et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.

¹⁷⁷ Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-443.

¹⁷⁸ Xia HH-X, Phung N, Kalantar J et al. Demographic and endoscopic characteristics of patients with *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust* 2000; 173: 515-519.

¹⁷⁹ Meucci G, Di Battista R, Abbiati C et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-47.

¹⁸⁰ Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-1840.

Wie viele dieser Ulcera sind mit einer Infektion mit H.pylori oder der Einnahme von NSAR zu erklären?

Bei wie vielen der Patienten liegt weder eine H.pylori-Infektion vor, noch haben sie eine Einnahme von NSAR in ihrer Anamnese (H.pylori- und NSAR-negative Patienten)?

Welche anderen Risikofaktoren oder zusätzlichen Grunderkrankungen mit möglichem Einfluss auf eine Ulcusentstehung lassen sich erkennen? Gibt es Zusammenhänge?

Inwieweit hat sich die Ätiologie nach über 10 Jahren Eradikation von H.pylori verändert?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Erfassung der Patienten wurde in einem vorher festgelegten zeitlichen Rahmen von 12 Monaten durchgeführt. Sie erfolgte in dem Zeitraum von Juni 2000 bis Mai 2001. Es wurden dabei diejenigen Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen im Rahmen einer gastrokopischen Untersuchung im Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik Marburg, ein Ulcus duodeni oder ein Ulcus ventriculi oder beides diagnostiziert wurde. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte prospektiv und konsekutiv. Insgesamt wurden 198 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Marburg geprüft und genehmigt.

Die Geschlechterverteilung war mit 104 männlichen zu 94 weiblichen Patienten annähernd ausgeglichen, das Durchschnittsalter betrug 62,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 16,2 Jahren.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 65,6 Jahren (21-93 Jahre) mit einer Standardabweichung von 16,6 Jahren, bei den männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 59,3 Jahre (16-88 Jahre), die Standardabweichung lag bei 15,2 Jahren.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die stationär in die Universitätsklinik Marburg aufgenommen wurden oder sich der medizinischen Poliklinik vorstellten und bei denen aufgrund entsprechender Symptome bzw. Befunde die Indikation zu einer Endoskopie des oberen Verdauungstraktes gestellt wurde. Patienten mit einem Ulcus ventriculi und/oder einem Ulcus duodeni wurden fortlaufend erfasst.

Patienten, die eine Erfassung ihrer Daten bzw. ihre anonyme Veröffentlichung ablehnten, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden diejenigen Patienten

nicht in die Studie aufgenommen, bei denen aufgrund einer schwerwiegenden zerebralen Erkrankung eine Anamneseerhebung nicht möglich war.

2.3 Untersuchungen im Rahmen der Studie

2.3.1 Endoskopische Untersuchung

Bei allen Patienten der Studie wurde eine oesophago-gastroduodenale endoskopische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl sowie die Lokalisation der Ulcera dokumentiert. Ein Ulcus wurde als umschriebener Defekt der Magen- bzw. Duodenumwand über die Mukosa hinausgehend definiert.

Die Diagnose wurde von erfahrenen Untersuchern der Universitätsklinik Marburg gestellt. Im Rahmen der endoskopischen Untersuchung wurden bei 159 Patienten Biopsien der Magenschleimhaut zur Bestimmung des H.pylori-Status entnommen.

2.3.2 Nachweis einer Infektion mit Helicobacter pylori

Bei den Patienten wurde die Diagnose einer H.pylori-Infektion durch eine histologische Gewebeuntersuchung und/oder einen Ureasetest gestellt.

- Histologie: Die Entnahme zweier Biopsate aus der Antrumschleimhaut mit anschließender Standardfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE), Methylen-Blau oder modifizierter Giemsa-Färbung ist Standard in der histologischen Gewebeuntersuchung zum Nachweis einer H.pylori-Infektion.

- Ureasetest: Das Prinzip des Tests beruht auf der ausgeprägten Eigenschaft von H.pylori, die Umwandlung von Harnstoff in Ammoniak zu katalysieren, welches mit einer Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich einhergeht. Die Anwesenheit von H.pylori kann so durch die Aktivierung eines Farbindikators nachgewiesen

werden. In der Regel führt man den Test jeweils an einer Biopsie aus Antrum und Korpus durch, die man einem harnstoffreichen Medium zuführt (z.B. HUT-Test).

Bei 159 Patienten wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt. Ein Ureasetest kam bei 145 Patienten zur Anwendung, wobei die gleichzeitige Verwendung beider Methoden möglich war.

2.3.3 Gastrinbestimmung

Gastrin im Serum wurde durch einen kompetitiven Radioimmunassay unter Verwendung eines Kaninchen-Antiserums gegen ein Gastrin 6-13 Albuminkonjugat gemessen. Das Gastrin des Standards und der Proben konkurriert mit ¹²⁵I markiertem Gastrin-17 um die Bindungsstelle am Antikörper. ¹²⁵I-Gastrin bindet im umgekehrten Verhältnis zur Konzentration von Gastrin. Antikörpergebundenes ¹²⁵I-Gastrin wird von der ungebundenen Fraktion unter Anwendung der Doppel-Antikörper-Polyethylen-Glykol-Präzipitationstechnik getrennt. Die Radioaktivität des Präzipitates wird gemessen. Das verwendete Antiserum dieses Tests geht eine Kreuzreaktion mit Gastrin-34 und den sulfatierten Formen von Gastrin-17 und Gastrin-34 ein.

2.4 Erhobene anamnestische Daten

Vor Beginn der Studie wurde festgelegt, welche Daten von den in die Studie eingeschlossenen Patienten erhoben werden sollten.

Zunächst wurden die allgemeinen Patientendaten wie Initialen, Alter und Geschlecht erfasst.

Die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung in Bezug auf *Ulcus ventriculi* und/oder *Ulcus duodeni* samt möglicher Komplikationen wie Blutung oder nachfolgender Operation wurden festgehalten. Außerdem wurde dokumentiert, ob die Untersuchung ambulant oder an einem stationär aufgenommenen

Patienten, auch im Hinblick auf ein Stress-Ulcus bei Intensivpatienten, vorgenommen worden war.

Im Anschluss daran wurde der H.pylori-Status des Patienten erfasst.

Von Bedeutung war zudem, welche Medikamente die Patienten vor Diagnosestellung eingenommen hatten. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Einnahme von NSAR und die Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure einerseits, sowie eine Vortherapie mit säuresupprimierenden Medikamenten wie PPI oder Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten andererseits gelegt.

Des Weiteren fragten wir nach möglichen Vorerkrankungen, insbesondere nach einer bestehenden Herz- oder Niereninsuffizienz, einer Koronaren Herzkrankheit oder einer malignen Erkrankung. Darüber hinaus wurden ein bestehender Alkoholabusus und eine bestehende Leberzirrhose dokumentiert sowie das Vorliegen eines Morbus Crohn festgehalten.

2.5 Definitionen und Statistik

Als mit H.pylori infiziert wurden diejenigen Patienten erfasst, bei denen der Ureasetest und/oder die histologische Gewebeuntersuchung positiv gewertet wurden.

Diejenigen Patienten, bei denen Nachweistests für H.pylori negativ ausfielen, wurden als nicht mit dem Bakterium infiziert definiert.

Als eine regelmäßige NSAR-Einnahme wurde eine Einnahme jeglicher Art von NSAR, einschließlich 100 mg Acetylsalicylsäure, bezeichnet, wenn sie mindestens einmal täglich und mindestens über eine Woche vor Diagnose der Ulcera erfolgte.

Als H.pylori-negativ und NSAR-negativ wurden die Patienten definiert, bei denen keine Infektion mit dem Bakterium diagnostiziert wurde und deren Anamnese keine NSAR-Einnahme aufwies.

Als Patienten mit einer Hypergastrinämie als mögliche Ursache der Ulcera wurden diejenigen Patienten gewertet, die ohne Therapie eines PPI einen Gastrinwert im Serum von mehr als 150 pg/ml oder unter Therapie von mehr als 200 pg/ml aufwiesen.

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel für Windows XP (Microsoft, Seattle, WA) erfasst und anschließend mit diesem Programm ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dem vor Studienbeginn festgesetzten Zeitraum von einem Jahr, vom 1. Juni 2000 bis zum 31. Mai 2001, wurden in der endoskopischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Marburg insgesamt 2443 endoskopische Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt.

Bei 206 dieser 2443 Patienten (8,43%) wurde ein *Ulcus ventriculi*, ein *Ulcus duodeni* oder beides diagnostiziert. 99 der 206 (48,06%) Patienten präsentierten ein *Ulcus ventriculi*, 84 von 206 (40,78%) ein *Ulcus duodeni* und 23 von 206 (11,17%) der Patienten beides.

Auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen, das in dem Zeitraum endoskopierte wurde, ergab sich somit eine Prävalenz von 4,05% *Ulcerata ventriculi*, 3,44% *Ulcerata duodeni* und 0,94% kombinierte *Ulcerata ventriculi* und *duodeni*.

198 dieser Patienten wurden konsekutiv und prospektiv in die Studie aufgenommen. Die übrigen Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie einbezogen.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten präsentierten 96 von 198 (48,48%) Patienten ein *Ulcus ventriculi*, 80 von 198 (40,40%) der Patienten ein *Ulcus duodeni* und 22 von 198 (11,11%) der Patienten sowohl ein *Ulcus ventriculi* als auch ein *Ulcus duodeni*. (Vgl. Tab. 1)

Tabelle 1 Verteilung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* im Patientenkollektiv

	Anzahl	v.H.
Gesamt	198	100%
<i>Ulcus ventriculi</i>	96	48,48%
<i>Ulcus duodeni</i>	80	40,40%
<i>Ulcus ventriculi</i> und <i>Ulcus duodeni</i>	22	11,11%

26 von 96 (27,08%) der Patienten mit *Ulcus ventriculi* zeigten mehrere *Ulcerata*, bei den Patienten mit *Ulcus duodeni* waren es 32 von 80 (40%) der Patienten. In der Gruppe der Patienten, bei denen sowohl ein *Ulcus ventriculi* als auch ein

Ulcus duodeni diagnostiziert wurde, hatten 7 von 22 (31,82%) der Patienten von beiden mehrere Ulcera, 5 von 22 (22,73%) präsentierten nur mehrere Ulcera ventriculi und ein Patient von 22 (4,55%) ausschließlich mehrere Ulcera duodeni. (Vgl. Tab. 2)

Tabelle 2 Verteilung der Patienten mit zwei oder mehr Ulcera hinsichtlich Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni oder beidem

Gesamtzahl der Patienten mit Ulcus ventriculi	96
- davon mehrere Ulcera	26 (27,08%)
Gesamtzahl der Patienten mit Ulcus duodeni	80
- davon mehrere Ulcera	32 (40%)
Gesamtzahl der Patienten mit U. ventriculi und U. duodeni	22
- davon mehrere U. ventriculi und U. duodeni	7 (31,82%)
- davon mehrere U. ventriculi	5 (22,73%)
- davon mehrere U. duodeni	1 (4,55%)

Die endoskopische Untersuchung wurde bei 34 von 198 (17,17%) der Patienten ambulant durchgeführt, wohingegen bei 164 von 198 (82,83%) der Patienten die Untersuchung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfolgte.

3.2 Geschlechterverteilung und Alter

Das Patientenkollektiv unterteilte sich in 104 (52,52%) männliche und 94 (47,47%) weibliche Patienten, die Geschlechterverteilung war somit annähernd ausgeglichen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62,3 Jahre (16-93 Jahre) mit einer Standardabweichung von 16,2 Jahren.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 65,6 Jahren (21-93 Jahre) mit einer Standardabweichung von 16,6 Jahren, bei den männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 59,3 Jahre (16-88 Jahre), die Standardabweichung lag bei 15,2 Jahren.

3.3 Komplikationen

Bei 87 der 198 Patienten (43,94%) wurde eine Blutung diagnostiziert, dabei blutete in 38 Fällen ein Ulcus duodeni, in 47 Fällen ein Ulcus ventriculi und in zwei Fällen kam es gleichzeitig zu einer Blutung des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi.

Die Gruppe bestand aus 45 (51,72%) männlichen und 42 (48,28%) weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 68,2 Jahre (37-93 Jahre) mit einer Standardabweichung von 13,0 Jahren.

Der H.pylori-Status lag bei 69 (79,31%) dieser Patienten vor. 28 von ihnen waren mit dem Bakterium infiziert, 11 mit Ulcus duodeni und 17 mit Ulcus ventriculi. Bei 41 Patienten konnte keine Infektion nachgewiesen werden, von ihnen hatten 17 ein Ulcus duodeni, 22 ein Ulcus ventriculi und zwei beides.

Angaben über die Einnahme von NSAR lagen von 85 (97,70%) Patienten dieser Gruppe vor. 30 Patienten hatten vor Diagnose keine NSAR eingenommen, sie teilten sich in 13 mit einem Ulcus duodeni und 17 mit einem Ulcus ventriculi. Die restlichen 55 Patienten hatten in ihrer Anamnese einen NSAR-Gebrauch. Von ihnen präsentierten 25 eine Ulcus duodeni, 28 ein Ulcus ventriculi und zwei beides.

Nahm man H.pylori-Status und NSAR-Einnahme zusammen, kam man bei den 69 Patienten mit vollständigen Angaben auf folgende Ergebnisse: 14 (20,29%) Patienten waren H.pylori-positiv und verneinten eine Einnahme von NSAR (6 Ulcus duodeni, 8 Ulcus ventriculi). 14 (20,29%) Patienten waren infiziert und nahmen NSAR ein (5 Ulcus duodeni, 9 Ulcus ventriculi). Keine Infektion mit H.pylori noch eine Einnahme von NSAR wiesen 13 (18,84%) Patienten auf (5 Ulcus duodeni, 8 Ulcus ventriculi). 28 (40,58%) Patienten waren nicht infiziert, hatten aber NSAR eingenommen (12 Ulcus duodeni, 14 Ulcus ventriculi, 2 beides). Das heißt, dass von den 41 H.pylori-negativen Patienten 28 (68,29%) eine NSAR-Einnahme in der Anamnese hatten.

Acht der 198 Patienten (4,04%) wurden operiert, vier davon mit einem Ulcus duodeni und vier mit einem Ulcus ventriculi. Drei der acht Patienten wurden aufgrund einer endoskopisch nicht zu stillenden Blutung operiert, bei vieren lag

eine Perforation vor, in einem Fall in Kombination mit einer Penetration in das Pankreaskorpus und das Ligamentum hepatoduodenale. Ein Patient präsentierte eine Penetration des Ulcus in das Pankreas, den linken Leberlappen und den Truncus coeliacus. (Vgl. Tab. 3)

Tabelle 3 Komplikationsrate der Ulcera im Patientenkollektiv

	Anzahl	v.H.
Gesamt	198	100%
Patienten mit Blutung	87	43,94%
Patienten mit Operation aufgrund einer Komplikation	8	4,04%
- davon mit freier Perforation	4	50,00%
- davon mit gedeckter Perforation	1	12,50%
- davon mit unstillbarer Blutung	3	37,50%

3.4 Diagnostik der *Helicobacter pylori*- Infektion

3.4.1 Infektion mit *Helicobacter pylori*

Bei 70 von 170 Patienten (41,18%) wurde eine Infektion mit *H.pylori* diagnostiziert. 100 von 170 Patienten (58,82%) waren nicht mit dem Bakterium infiziert. (Vgl. Tab. 4)

Tabelle 4 Infektion mit *H.pylori*: Verteilung im Patientenkollektiv

	Anzahl	v.H.
Gesamt (mit bekanntem <i>H.pylori</i> Status)	170	100%
Infektion mit <i>H.pylori</i>	70	41,18%
<i>H.pylori</i> -negativ	100	58,82%

Bei den übrigen 28 von 198 (14,14%) Patienten wurden weder Biopsien für einen Ureasetest noch für eine histologische Untersuchung genommen, da entweder eine erhöhte Blutungsgefahr bestand, weil sie sich unter antikoagulativer Therapie befanden, oder sie aufgrund einer Komplikation ihrer Ulcuskrankheit sofort operiert wurden. Somit liegen von diesen Patienten keine Information über eine Infektion mit dem Bakterium vor.

3.4.2 Helicobacter pylori-Status und Lokalisation des Ulcus

Von den 70 mit H.pylori-infizierten Patienten präsentierten 37 von 70 (52,86%) ein Ulcus ventriculi, 26 von 70 (37,14%) ein Ulcus duodeni und 7 von 70 (10%) beides. Die 100 nicht infizierten Patienten teilten sich in 50/100 (50%) Patienten mit Ulcus ventriculi, 37/100 (37%) mit Ulcus duodeni und 13/100 (13%) mit beidem. (Vgl. Tab. 5)

Tabelle 5 H.pylori-Status und Lokalisation des Ulcus

Gesamtzahl der H.pylori-positiven Patienten	70
- davon mit U. ventriculi	37 (52,86%)
- davon mit U. duodeni	26 (37,14%)
- davon mit beidem	7 (10%)
Gesamtzahl der H.pylori-negativen Patienten	100
- davon mit U. ventriculi	50 (50%)
- davon mit U. duodeni	37 (37%)
- davon mit beidem	13 (13%)

Bei 87 (51,18%) der 170 getesteten Patienten konnte ein Ulcus ventriculi diagnostiziert werden. Hiervon waren 37 (42,52%) Patienten mit dem Bakterium infiziert, 50 (57,47%) Patienten waren H.pylori-negativ. 63 (37,06%) der 170 Patienten wiesen ein Ulcus duodeni auf. 26 (41,27%) der Patienten waren H.pylori-positiv, 37 (58,73%) der Patienten H.pylori-negativ. Bei 20 (11,76%) Patienten wurden beide Ulcera gleichzeitig gefunden, 7 (35%) dieser Patienten waren mit H.pylori infiziert im Gegensatz zu 13 (65%) die keine Infektion aufwiesen. (Vgl. Tab. 6)

Tabelle 6 Lokalisation des Ulcus und H.pylori-Status

	Anzahl	v.H.
Gesamtzahl der Patienten mit bekanntem H.pylori-Status	170	100%
Ulcus ventriculi	87	51,18%
- davon H.pylori-positiv	- 37	- 42,52%
- davon H.pylori-negativ	- 50	- 57,47%
Ulcus duodeni	63	37,06%
- davon H.pylori-positiv	- 26	- 41,27%
- davon H.pylori-negativ	- 37	- 58,73%
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	20	11,76%
- davon H.pylori-positiv	- 7	- 35%
- davon H.pylori-negativ	-13	- 65%

3.4.3 Nachweis der Infektion

Zur Diagnostik der H.pylori-Infektion wurde bei 134 von 170 (78,82%) der Patienten sowohl eine histologische Untersuchung als auch ein Urease-Schnelltest durchgeführt.

Bei 75 von 134 (55,97%) dieser Patienten wiesen beide Untersuchungen keine Infektion durch H.pylori nach, eine Infektion wurde bei 51 von 134 (38,06%) der Patienten durch beide Tests diagnostiziert. Damit stimmten beide Tests zur H.pylori-Infektion bei 126 von 134 (94,03%) der Patienten überein. Bei 8 von 134 (5,97%) der Patienten gab es unterschiedliche Ergebnisse der zwei Tests. Sechs dieser acht Patienten präsentierten eine Infektion in der histologischen Untersuchung und einen negativen Urease-Schnelltest, bei zwei der acht Patienten ergab sich die umgekehrte Situation mit einem positivem Urease-Schnelltest und einer negativen Histologie. Da laut unserer Definition jeder Patient, bei dem entweder die histologische Untersuchung und/oder der Urease-Schnelltest eine Infektion mit H.pylori nachweisen, als mit dem Bakterium infiziert angenommen wurde, galten auch diese acht Patienten als infiziert.

Bei 36 von 170 (21,18%) der Patienten wurde für die Diagnose der Infektion mit dem Bakterium nur eine der zwei Methoden durchgeführt. Hierbei ergaben sich folgende Ergebnisse: 18 von 36 (50%) der Patienten präsentierten eine H.pylori-negative, 7 von 36 (19,44%) eine H.pylori-positive Histologie. Der Ureasetest zeigte bei 4 von 36 (11,11%) ein H.pylori-positives, bei 7 von 36 (19,44%) ein H.pylori-negative Ergebnis.

Bei 28 von 198 (14,14%) der Patienten wurde keiner der beiden Tests durchgeführt (s. o.), so dass eine Aussage über den Status einer H.pylori-Infektion nicht möglich war.

3.5 NSAR-Einnahme

3.5.1 Einnahme von NSAR

Zu 187 der 198 (94,44%) Patienten lagen verlässliche Informationen über eine Einnahme von NSAR vor. 101 der 187 (54,01%) Patienten gaben an, im Vorfeld der Diagnose ihrer gastroduodenalen Ulcera regelmäßig NSAR eingenommen zu haben, wobei hierzu auch die low dose Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure gezählt wurde. Die übrigen 86 der 187 (45,99%) Patienten verneinten die Frage nach einer NSAR-Einnahme. (Vgl. Tab. 7)

Tabelle 7 Regelmäßige Einnahme von NSAR im Patientenkollektiv

	Anzahl	v.H.
Gesamt (Patienten mit bekanntem NSAR-Status)	187	100%
Patienten mit regelmäßiger NSAR-Einnahme	101	54,01%
Patienten ohne regelmäßige NSAR-Einnahme	86	45,99%

3.5.2 NSAR und Lokalisation des Ulcus

Bei den NSAR-positiven Patienten war bei 51 von 101 (50,50%) Patienten ein Ulcus ventriculi diagnostiziert worden, bei 40 von 101 (39,60%) Patienten ein

Ulcus duodeni und bei zehn von 101 (9,90%) Patienten sowohl ein Ulcus ventriculi als auch ein Ulcus duodeni. (Vgl. Tab .8)

Tabelle 8 NSAR-positive Patienten und Lokalisation des Ulcus

	Anzahl	v.H.
Gesamt (Patienten mit regelmäßiger NSAR-Einnahme)	101	100%
Ulcus ventriculi	51	50,50%
Ulcus duodeni	40	39,60%
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	10	9,90%

Die 86 NSAR-negativen Patienten teilten sich in 40 der 86 (46,51%) Patienten mit Ulcus ventriculi, 37 der 86 (43,02%) Patienten mit Ulcus duodeni und neun der 86 (10,47%) Patienten, bei denen beides vorlag. (Vgl. Tab. 9)

Tabelle 9 NSAR-negative Patienten und Lokalisation des Ulcus

	Anzahl	v.H.
Gesamt (Patienten ohne NSAR-Einnahme)	86	100%
Ulcus ventriculi	40	46,51%
Ulcus duodeni	37	43,02%
Ulcus ventriculi und duodeni	9	10,47%

Von den 187 Patienten mit verlässlicher Angabe über eine Annahme von NSAR, wiesen 91 (48,66%) ein Ulcus ventriculi auf. 51 (56,04%) dieser Patienten hatten NSAR eingenommen, 40 (43,96%) hingegen nicht. Bei 77 (41,18%) der 187 Patienten wurde ein Ulcus duodeni diagnostiziert. 40 (51,95%) dieser Patienten hatten eine positive, 37 (48,05%) eine negative NSAR-Anamnese. Sowohl ein Ulcus ventriculi als auch ein Ulcus duodeni wurde bei 19 (10,16%) Patienten festgestellt. 10 (52,63%) der Patienten hatten NSAR eingenommen im Gegensatz zu 9 (47,37%) Patienten, die keine entsprechende Medikation vorwiesen. (Vgl. Tab. 10)

Tabelle 10 Lokalisation des Ulcus und Einnahme von NSAR

	Anzahl	v.H.
Gesamtzahl der Patienten mit verlässlicher Angabe über die Einnahme von NSAR	187	100%
Ulcus ventriculi	91	48,66%
- davon NSAR-positiv	- 51	- 56,04%
- davon NSAR-negativ	- 40	- 43,96%
Ulcus duodeni	77	41,18%
- davon NSAR-positiv	- 40	- 51,95%
- davon NSAR-negativ	- 37	- 48,05%
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	19	10,16%
- davon NSAR-positiv	- 10	- 52,63%
- davon NSAR-negativ	- 9	- 47,37%

3.6 *Helicobacter pylori*- Infektion und NSAR-Einnahme

3.6.1 Allgemein

Von den 170 Patienten bei denen der H.pylori-Status bekannt war, konnte von 162 Patienten die Information in Bezug auf eine regelmäßige NSAR-Einnahme erhoben werden, wobei hierzu auch die regelmäßige Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure gezählt wurde. Es ergaben sich folgende Werte: 34 von 162 (20,99%) Patienten wiesen eine Infektion mit dem Bakterium auf und gaben an, NSAR regelmäßig eingenommen zu haben. 31 von 162 (19,25%) Patienten waren ebenfalls infiziert, verneinten jedoch eine NSAR-Einnahme.

Die übrigen Patienten, bei denen keine H.pylori-Infektion festgestellt worden war, teilten sich auf in 50 von 162 (30,86%) Patienten, die NSAR genommen hatten, und 47 von 162 (29,01%) Patienten, deren Anamnese keine NSAR-Einnahme aufwies. (Vgl. Tab. 11)

12 von 162 (7,41%) Patienten gaben an, sowohl 100 mg Acetylsalicylsäure als auch andere NSAR regelmäßig zu nehmen, von diesen zwölf Patienten waren vier Patienten mit H.pylori infiziert, die übrigen acht Patienten nicht infiziert diagnostiziert worden.

Tabelle 11 H.pylori-Infektion und Einnahme von NSAR

	Anzahl	v.H.
Gesamt	162	100%
H.pylori-positiv, NSAR-positiv	34	20,98%
H.pylori-positiv, NSAR-negativ	31	19,14%
H.pylori-negativ, NSAR-positiv	50	30,86%
H.pylori-negativ, NSAR-negativ	47	29,01%

Insgesamt waren 97 Patienten dieser Gruppe negativ auf H.pylori getestet worden, davon hatten 50 (51,55%) Patienten NSAR eingenommen im Gegensatz zu 47 (48,45%) Patienten, die keinen NSAR-Gebrauch in ihrer Anamnese hatten.

3.6.2 NSAR-Einnahme exklusive 100 mg Acetylsalicylsäure

Untersuchte man die Einnahme von NSAR ohne die Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure, kam man auf folgende Zahlen: 15 von 162 (9,26%) Patienten präsentierten eine H.pylori-Infektion und eine positive NSAR-Anamnese, wohingegen 50 von 162 (30,86%) Patienten ebenfalls infiziert waren, aber keine NSAR eingenommen hatten. Von den restlichen 97 Patienten, die als nicht infiziert diagnostiziert wurden, gaben 23 von 162 (14,20%) Patienten an, NSAR genommen zu haben, im Gegensatz zu 74 von 162 (45,67%) Patienten, die eine Einnahme verneinten. (Vgl. Tab. 12)

Tabelle 12 H.pylori-Infektion und Einnahme von NSAR exklusive low dose Acetylsalicylsäure

	Anzahl	v.H.
Gesamt	162	100%
H.pylori-positiv, NSAR-positiv (exklusive low dose Acetylsalicylsäure)	15	9,26%
H.pylori-positiv, NSAR-negativ	50	30,86%
H.pylori-negativ, NSAR-positiv (exklusive low dose Acetylsalicylsäure)	23	14,20%
H.pylori-negativ, NSAR-negativ	74	45,67%

3.6.3 Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure

Betrachtete man die Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure in Bezug auf den H.pylori-Status der Patienten, kam man zu dem Ergebnis, dass 65 dieser 162 Patienten mit dem Bakterium infiziert waren, wovon 23 von 162 (14,20%) Acetylsalicylsäure nahmen und 42 von 162 (25,93%) Patienten nicht.

97 dieser 162 Patienten präsentierten keine H.pylori-Infektion und teilten sich in 35 von 162 (21,60%) Patienten, welchen Acetylsalicylsäure regelmäßig einnahmen und 62 von 162 (38,27%), die es nicht einnahmen.

3.7 *Helicobacter pylori*-negative, NSAR-negative Patienten

3.7.1 Patientenkollektiv

Die Anzahl der Patienten, bei denen keine Infektion mit H.pylori diagnostiziert wurde und deren Anamnese auch keine Einnahme NSAR aufwies, belief sich auf 47 von 162 (29,01%) Patienten.

Diese Gruppe unterteilte sich in 20 (42,55%) männliche und 27 (57,45%) weibliche Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 57,3 Jahren (16-88 Jahre) bei einer Standardabweichung von 17,4 Jahren.

24 (51,06%) dieser 47 Patienten präsentierten ein Ulcus ventriculi, 18 (38,30%) ein Ulcus duodeni und 5 (10,64%) Patienten zeigten beides gemeinsam. (Vgl. Tab. 13)

Tabelle 13 Verteilung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni in der Gruppe der H.pylori- und NSAR-negativen Patienten

	Anzahl	v.H.
Gesamt	47	100%
Ulcus ventriculi	24	51,06%
Ulcus duodeni	18	38,30%
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	5	10,64%

Bei 35 von 47 (74,47%) Patienten wurde die Diagnose im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gestellt, während 12 von 47 (25,53%) Patienten ambulant untersucht worden waren.

3.7.2 Vorerkrankungen dieser Patienten

Zwei der 47 (4,26%) Patienten lagen vor Diagnosestellung auf einer Intensivstation, womit es möglich wäre, dass es sich hierbei um Stress-Ulcera handelte. Einer der beiden Patienten wurde wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz intensivmedizinisch behandelt und kurzzeitig beatmet, während der andere wegen eines subakuten Nierenversagens auf der Intensivstation aufgenommen worden war.

11 der 47 (23,40%) Patienten präsentierten eine Koronare Herzkrankheit und/oder eine Herzinsuffizienz. Vier der elf Patienten hatten nur eine KHK, drei Patienten nur eine Herzinsuffizienz. Die restlichen vier Patienten zeigten sowohl eine KHK als auch eine Herzinsuffizienz.

Drei der 47 (6,38%) Patienten litten an einem Nierenversagen, wovon zwei Patienten ein akutes und ein Patient ein subakutes Nierenversagen präsentierten.

Eine chronische Niereninsuffizienz zeigten sechs der 47 (12,77%) Patienten.

An einer malignen Erkrankung waren zehn der 47 (21,28%) Patienten erkrankt.

Ein Alkoholabusus lag bei sechs der 47 (12,77%) Patienten vor.

Neun der 47 (19,15%) Patienten wiesen eine Leberinsuffizienz auf. (Vgl. Tab. 14)

Bei 8 Patienten war in der Vorgeschichte schon ein Ulcus diagnostiziert worden.

Tabelle 14 Vorerkrankungen der H.pylori-negativen, NSAR-negativen Gruppe (die Summe der angegebenen Prozentzahlen beträgt mehr als 100%, da Mehrfachnennungen möglich waren)

	Anzahl	v.H.
Gesamt	47	100%
Koronare Herzkrankheit u./o. Herzinsuffizienz	11	23,40%
Niereninsuffizienz	6	12,77%
Maligne Erkrankung	10	21,28%
Alkoholabusus	6	12,77%
Leberinsuffizienz	9	19,15%
Akutes Nierenversagen	3	6,38%
Intensivpatient mit Stress-Ulcus	2	4,26%
Morbus Crohn	4	8,51%
Keine schwerwiegende Grunderkrankung	17	36,17%

21 der 47 (44,68%) Patienten litten an keiner der oben genannten Krankheiten. Bei vier dieser 21 Patienten wies die Anamnese einen Morbus Crohn auf. Somit hatten 17 der 47 (36,17%) Patienten keinen Hinweis auf ätiologische Faktoren ihrer Ulcuskrankheit.

3.7.3 Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren und Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vor Diagnose

Aufgrund möglicher falsch-negativer Ergebnisse in der Diagnostik für H.pylori unter Einnahme einer säuresupprimierenden Therapie, untersuchten wir das Kollektiv auf eine Einnahme von PPI und Histamin-2-Rezeptor-Antagonistenn vor Diagnosestellung.

Von den 198 Patienten lag bei 184 (92,93%) die Information über eine Einnahme von PPI vor Diagnose vor. 52 der 184 (28,26%) Patienten hatten vor der Diagnose PPI eingenommen gegenüber 132 (71,74%) ohne PPI-Vormedikation.

Bei 159 Patienten von 198 (80,30%) waren der H.pylori-Status und die Information über eine PPI-Einnahme bekannt. Von diesen 159 Patienten hatten 47 eine positive PPI-Anamnese, welche sich unterteilten in eine Gruppe von acht (17,02%) Patienten mit positivem H.pylori-Status und 39 (82,98%) Patienten mit negativem H.pylori-Status. Die 112 Patienten ohne PPI-Einnahme vor Diagnose teilten sich in 55 (34,59%) H.pylori-positive und 57 (35,85%) H.pylori-negative Patienten. (Vgl. Tab. 15)

Tabelle 15 Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vor Diagnose und H.pylori-Status

	Anzahl	v.H.
Gesamt	159	100%
Einnahme von PPI, H.pylori-positiv	8	3,14%
Einnahme von PPI, H.pylori-negativ	39	24,53%
Keine Einnahme von PPI, H.pylori-positiv	55	34,59%
Keine Einnahme von PPI, H.pylori-negativ	57	35,85%

Untersucht wurde auch noch die Einnahme einer säuresupprimierenden Medikation inklusive der Einnahme von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vor Diagnose mit folgendem Ergebnis: Von den 184 Patienten, mit vorliegenden Informationen über eine Säuresuppressionstherapie vor Diagnosestellung, hatten 67 (36,41%) Patienten eine solche erhalten im Gegensatz zu 117 (63,59%) Patienten, welche keine erhalten hatten. Bei 159 Patienten lag gleichzeitig der H.pylori-Status vor. 59 (37,11%) der 159 Patienten hatten eine säuresupprimierende Vortherapie eingenommen, davon waren 12 (20,34%) Patienten positiv auf H.pylori getestet worden, 47 (79,66%) negativ. 100 Patienten hatten vor Diagnose keine säuresupprimierende Therapie eingenommen hatten. Hiervon waren 51% mit dem Bakterium infiziert und 49% nicht infiziert.

Von den 47 Patienten, bei denen keine Infektion mit H.pylori vorlag, und die keine NSAR einnahmen, nahmen 21 Patienten (44,68%) vor Diagnosestellung eine säuresupprimierende Therapie ein.

3.7.4 Patienten ohne Säuresuppression vor Diagnose

26 der 47 (55,32%) Patienten mit negativem H.pylori Status und ohne Therapie mit NSAR hatten vor der Diagnose ihres gastroduodenalen Ulcus keine Protonen-Pumpen-Inhibitoren eingenommen. Somit ergab sich eine Gruppe von 26 von 162 (16,05%) Patienten, von denen alle Informationen vorlagen, die H.pylori-, NSAR-negativ waren und keine Vortherapie mit PPI hatten.

Bei 10 dieser 26 (38,46%) Patienten wurde ein Ulcus ventriculi diagnostiziert, bei 14 von 26 (53,85%) ein Ulcus duodeni und bei zwei von 26 (7,69%) sowohl ein Ulcus ventriculi als auch ein Ulcus duodeni. (Vgl. Tab. 16)

Tabelle 16 NSAR und H.pylori-negative Patienten ohne Einnahme von PPI und Lokalisation des Ulcus

	Anzahl	v.H.
Gesamt (NSAR- und H.pylori-negative Patienten ohne Vortherapie mit PPI)	26	100%
Ulcus ventriculi	10	38,46%
Ulcus duodeni	14	53,85%
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	2	7,69%

Von diesen 26 Patienten hatten zwei eine KHK und/oder eine Herzinsuffizienz (7,69%) und zwei (7,69%) eine Niereninsuffizienz in der Anamnese. Sechs von 26 (23,08%) Patienten litten an einer malignen Erkrankung. Einen Alkoholabusus und eine Lebererkrankung präsentierten jeweils fünf (19,23%) Patienten. Drei der 26 (11,54%) Patienten waren an einem Morbus Crohn erkrankt. Ein Patient war vor Diagnose intensivpflichtig, so dass es sich um ein Stress-Ulcus handeln könnte. Bei 10 von 26 (38,46%) der Patienten lagen keine der oben genannten Erkrankungen vor. (Die Summe der Prozentzahlen ergibt nicht 100%, da Mehrfachnennungen möglich waren. Vgl. Tab.17)

Dies bedeutet, dass 10 von 162 (6,17%) Patienten keine Risikofaktoren für die Ausbildung eines Ulcus aufweisen.

Tabelle 17 Vorerkrankungen der NSAR-, H.pylori- und PPI-negativen Patienten (die Summe der angegebenen Prozentzahlen beträgt mehr als 100%, da Mehrfachnennungen möglich waren)

	Anzahl	v.H.
Gesamt (NSAR-, H.pylori- und PPI-negative Patienten)	26	100%
KHK und/oder Herzinsuffizienz	2	7,69%
Niereninsuffizienz	2	7,69%
Maligne Erkrankung	6	23,08%
Alkoholabusus	5	19,23%
Leberinsuffizienz	5	19,23%
Morbus Crohn	3	11,54%
Intensivpatient mit Stress-Ulcus	1	3,85%
Keine der genannten Vorerkrankungen	10	38,46%

3.7.5 Höhe des Gastrins im Serum bei den NSAR- und Helicobacter pylori-negativen Patienten

Als pathogenetischer Faktor für die Ausbildung gastroduodenaler Ulcera ist ein erhöhter Gastrinspiegel bekannt. Ein Beispiel hierfür sind gastroduodenale Ulcera beim Zollinger-Ellison-Syndrom (eine erhöhte Gastrinproduktion durch ein Gastrinom) dar.

Bei 19 der 47 Patienten, die H.pylori-negativ waren und keine NSAR einnahmen, wurde eine Untersuchung des Gastrins im Serum durchgeführt. (Der Normbereich für Gastrin im Serum des Endokrinologischen Labors des Zentrums für Innere Medizin des Klinikum Lahnberge/Marburg liegt bei 0,00-125,00 pg/ml.) Neun der 19 Patienten wiesen einen erhöhten Serumgastrinspiegel auf. Unter Rücksichtnahme auf den erhöhenden Einfluss von PPI auf die Gastrinwerte blieben sechs Patienten mit erhöhten Werten ohne Vortherapie mit PPI übrig. Bei diesen Patienten könnten die erhöhten Serumgastrinspiegel als eine mögliche Erklärung für die Ausbildung der Ulcera

gesehen werden. Von diesen sechs Patienten wiesen drei Patienten (50%) ein Ulcus ventriculi und drei Patienten (50%) ein Ulcus duodeni auf. (Vgl. Tab.18)

Tabelle 18 Liste der 19 Patienten mit bekanntem Serumgastrin der 47 H.pylori- und NSAR-negativen Patienten

	Initialen	Serumgastrin in pg/ml	PPI-Einnahme
1	W.S.	59	+
2	I.N.	96	+
3	H.B.	121	+
4	A.A.	161	+
5	H.B.	165	+
6	T.H.	247	+
7	F.S.	48	-
8	M.S.	50	-
9	G.L.	66	-
10	I.S.	71	-
11	W.R.	75	-
12	G.G.	77	-
13	G.L.	103	-
14	R.B.	131	-
15	P.M.	155	-
16	D.D.	169	-
17	G.P.	170	-
18	M.H.	224	-
19	G.S.	433	-

(Der Normbereich für Gastrin im Serum des Endokrinologischen Labors des Zentrum für Innere Medizin des Klinikum Lahnberge/ Marburg liegt bei 0,00-125,00 pg/ml.)

3.8 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 19 Zusammenfassende Darstellung des H.pylori- und NSAR-Status, ohne und mit Rücksichtnahme auf eine Vortherapie mit PPI

	Alle Patienten		Patienten ohne PPI-Vortherapie	
	Anzahl	v.H.	Anzahl	v.H.
H.pylori-positiv	65/162 (Pat. mit bekanntem H.pylori- und NSAR-Status, ohne Rücksicht auf eine Vortherapie mit PPI)	40,12%	51/100 (Pat. mit zuverlässigen Angaben zur Vortherapie mit PPI und bekanntem H.pylori-Status)	51%
NSAR-positiv	84/162 (Pat. mit bekanntem H.pylori- und NSAR-Status, ohne Rücksicht auf eine Vortherapie mit PPI)	51,85%	61/117 (Pat. mit zuverlässigen Angaben zur Vortherapie mit PPI und zur Therapie mit NSAR)	52,14%
H.pylori-positiv und NSAR-positiv	34/162 (Pat. mit bekanntem H.pylori- und NSAR-Status, ohne Rücksicht auf eine Vortherapie mit PPI)	20,99%	25/100 (Pat. mit zuverlässigen Angaben zur Vortherapie mit PPI und bekanntem H.pylori-Status)	25%

Tabelle 20 Zusammenfassende Darstellung der Vorerkrankungen und Risikofaktoren bei H.pylori- und NSAR-negativen Ulcera, mit Berücksichtigung einer Vortherapie mit PPI

	Alle Patienten		Patienten ohne PPI-Vortherapie	
	Anzahl	v.H.	Anzahl	v.H.
Ernsthafte Vorerkrankungen	30/47 (47 Pat. mit bekanntem negativen H.pylori- und NSAR-Status)	63,83 %	16/26 (26 Pat. mit bekanntem negativen H.pylori- und NSAR-Status und zuverlässiger Angabe über eine Vortherapie mit PPI)	61,54 %
Erhöhte Gastrinspiegel	9/19 (19 Pat. m. bekanntem negativen H.pylori- und NSAR-Status und bekanntem Serumgastrinspiegel)	47,37 %	6/19 (19 Pat. m. bek. negativen H.pylori- und NSAR-Status und bekanntem Serumgastrinspiegel)	31,58 %
Keine begünstigenden Faktoren	14/47 (47 Pat. mit bekanntem negativen H.pylori- und NSAR-Status)	29,79 %	8/26 (26 Pat. m. bek. neg. H.pylori- u. NSAR-Status u. zuverlässiger Angabe über eine Vortherapie mit PPI)	30,77 %

4 Diskussion

Ziel der Studie war es, die ätiologischen Faktoren der peptischen Ulcuskrankheit in einer deutschen Universitätsklinik nach über 10 Jahren Eradikation der Infektion mit H.pylori zu untersuchen. Dabei lag das Interesse natürlich auf dem Bakterium H.pylori und der Medikation mit NSAR, besonders interessierte uns aber auch, ob andere mögliche Risikofaktoren eine Rolle spielen.

4.1 Epidemiologie

In dem Zeitraum von einem Jahr, der für die Studie festgelegt worden war, wurde 206 Mal eine peptische Ulcuskrankheit diagnostiziert. Dies entsprach 8,43% aller in dem Zeitraum durchgeführten Gastroduodenoskopien der Abteilung. Diese Zahl erscheint recht niedrig, betrachtet man andere Angaben aus der Literatur.

XIA et al. hatten in Australien in ihrer Studie von 1996-1998 in ihrer endoskopischen Referenzgruppe eine Prävalenz von 20% für peptische Ulcera beobachten können.¹⁸¹ Dieses Ergebnis war signifikant niedriger als noch 15 Jahre zuvor (31-53%).^{182 183 184} Dabei war ihnen außerdem aufgefallen, dass sich die Häufigkeitsverteilung von peptischen Ulcera zugunsten von Ulcera ventriculi verschoben hatte. Waren 15 Jahre zuvor noch Ulcera duodeni mit einer Prävalenz von 22-38% vorherrschend gegenüber Ulcera ventriculi mit 12-14%,^{185 186 187} fanden sie nun 15% Ulcera ventriculi im Gegensatz zu 7%

¹⁸¹ Xia HH-X, Phung N, Kalantar J et al. Demographic and endoscopic characteristics of patients with Helicobacter pylori positive and negative peptic ulcer disease. Med J Aust 2000; 173: 515-519.

¹⁸² Marshall BJ, McGeachieDB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust 1985; 142: 439-443.

¹⁸³ Lambert JR, Dunn KL, Eaves ER, et al. Pylori CLO in the human stomach. Med J Aust 1985; 143: 174.

¹⁸⁴ Warren JR, Marshall BJ Unidentified bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 1983; i: 1273.

¹⁸⁵ Marshall BJ, McGeachieDB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust 1985; 142: 439-443.

¹⁸⁶ Lambert JR, Dunn KL, Eaves ER, et al. Pylori CLO in the human stomach. Med J Aust 1985; 143: 174.

¹⁸⁷ Warren JR, Marshall BJ Unidentified bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 1983; i: 1273.

Ulcera duodeni.¹⁸⁸ In Hongkong wurde für den Zeitraum zwischen 1997 und 1999 die Prävalenz von Ulcera duodeni für Patienten, die sich zu einer gastroduodenalen Endoskopie vorstellten, mit 14% angegeben.¹⁸⁹ Dies war verglichen mit der von 1977 bis 1986 in der gleichen Bevölkerung gemessenen Prävalenz von 32% viel niedriger.¹⁹⁰ In den USA fanden JYOTHEESWARAN et al. zwischen 1993 und 1996 in ihrer endoskopischen Referenzgruppe insgesamt eine Prävalenz von ca. 24%.¹⁹¹ Dabei waren Ulcera duodeni mit einer Häufigkeit von 12,58% im Vergleich zu 11,40% Ulcera ventriculi etwas zahlreicher. Bei unserer Studie war die Häufigkeit von beiden peptischen Ulcera ähnlich verteilt, nämlich nahezu ausgeglichen, 4,05% Ulcus ventriculi vs. 3,44% Ulcus duodeni, mit einer geringen Dominanz von Ulcera ventriculi, die übrigen 0,94% wiesen beide Arten von Ulcera gleichzeitig auf.

4.2 Komplikationen

Bei 87 (43,94%) Patienten der Studie konnte eine Komplikation der Ulcuskrankheit durch eine Blutung festgestellt werden. Ein Grund für diese relativ hohe Zahl an Komplikationen könnte die Tatsache sein, dass einfach verlaufende Ulcera größtenteils in Eigenmedikation oder bei niedergelassenen Ärzten behandelt werden und sich so vor allem die Patienten vorstellen oder überwiesen werden, deren Symptomatik auf eine schwerwiegendere Diagnose hinweist. Dies wird auch bestätigt durch die relativ geringe Zahl von Patienten mit peptischen Ulcera beim Gesamtkollektiv der endoskopierten Patienten.

Das Durchschnittsalter der Gruppe mit komplizierten Ulcera ist mit ca. 68 Jahren recht hoch. Dies scheint im Einklang zu stehen mit Angaben aus anderen Studien. So untersuchte man in Dänemark von 1981 bis 1993 die

¹⁸⁸ Xia HH-X, Phung N, Kalantar J et al. Demographic and endoscopic characteristics of patients with Helicobacter pylori positive and negative peptic ulcer disease. Med J Aust 2000; 173: 515-519.

¹⁸⁹ Xia HH, Wong BC, Wong KW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-Helicobacter pylori, non NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1875-1882.

¹⁹⁰ Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1050-1057.

¹⁹¹ Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO et al. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: Is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol 1998; 93: 574-578.

Hospitalisations- und Mortalitätsraten durch Komplikationen der peptischen Ulcuskrankheit und kam zu dem Ergebnis, dass sie angestiegen waren, trotz Einführung von Histamin-H₂-Antagonisten und PPI. Besonders betroffen waren hierbei ältere Patienten.¹⁹²

In einer Studie in Großbritannien wurden diese Ergebnisse bestätigt.¹⁹³ Es war zwischen 1989/90 und 1998/99 zu einem Anstieg der Klinikaufnahmen aufgrund gastroduodener Ulcusblutungen gekommen, ungeachtet der Tatsache, dass während dieser Periode PPI und die Eradikation für *H.pylori* etabliert wurden. Auch hier waren wiederum gerade ältere Patienten betroffen.

Tatsächlich stellt das Alter einen wichtigen Risikofaktor für eine Ulcusblutung dar. Ältere Menschen haben in der Regel eine höhere Komorbidität und nehmen mehr Medikamente ein, was das Risiko für eine Ulcusblutung bei ihnen erhöht.^{194 195}

Bei der untersuchten Gruppe in unserer Studie lagen von 85 (97,70%) Patienten Informationen über einen NSAR-Gebrauch vor. 55 (64,70%) Patienten gaben eine Einnahme von NSAR an.

Der Gebrauch von NSAR ist der wichtigste Risikofaktor für peptische Ulcusblutungen. Das relative Risiko, schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen zu entwickeln, ist unter Therapie mit NSAR um das 3 bis 10-fache erhöht.^{196 197} LANGMANN et al. kalkulierten, dass ungefähr ein Drittel von 10.000 jährlichen Klinikaufnahmen in England und Wales bei Patienten über 60 Jahren mit der Diagnose „peptische Ulcusblutung“ NSAR oder Aspirin zuzuschreiben sind.¹⁹⁸

¹⁹² Andersen IB, Bonnevie O, Jorgensen T et al. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981- 1993. Analysis of hospitalization register and mortality data. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:260-266.

¹⁹³ Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 59: 460-64.

¹⁹⁴ Ohmann C, Thon K, Hengels KJ et al. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. DUSUK Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 571-581.

¹⁹⁵ Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties- has anything changed? *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2228-2233.

¹⁹⁶ Gabriel Se, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.

¹⁹⁷ Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41: 459-462.

¹⁹⁸ Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.

Dabei ist ein höheres Alter als unabhängiger verstärkender Faktor zu werten. Eine Metaanalyse bestätigte, dass Patienten über 60 Jahre mit regelmäßiger NSAR-Einnahme ein deutlich erhöhtes Risiko einer gastrointestinalen Komplikation gegenüber NSAR-naiven Patienten hatten.¹⁹⁹ NSAR-Gebrauch bei Patienten unter 60 Jahren führte hingegen lediglich zu einer geringen Risikoerhöhung. Ältere Patienten mit NSAR-Gebrauch neigten ca. 10 mal häufiger zu einer Ulcuskompliation, die operativer Versorgung bedurfte, als junge Patienten ohne NSAR-Einnahme.

Der H.pylori-Status lag bei 69 (79,31%) dieser Patienten vor. 28 (40,57%) von ihnen waren mit dem Bakterium infiziert, bei 41 (59,42%) konnte keine Infektion nachgewiesen werden. Die genaue Rolle, die H.pylori bei der komplizierten peptischen Ulcuskrankheit einnimmt, ist noch nicht klar. Bei Patienten mit peptischer Ulcusblutung scheint die Prävalenz niedriger zu sein als bei Patienten mit unkomplizierten peptischen Ulcera. Sie wird mit 57% bis 73% sowohl bei duodenalen als auch bei ventrikulären Ulcera angegeben.^{200 201 202}

Eine Studie zeigte sogar, dass es bei Patienten mit akuter Ulcusperforation keine Verbindung mit einer H.pylori-Infektion gab.²⁰³ Die Prävalenz der Infektion lag mit 47-49% vergleichbar hoch wie die Prävalenz der Kontrollgruppe (50%). Man vermutete andere auslösende Faktoren, konnte sie aber nicht nachweisen. Eine andere Studie fand bei 73 Patienten, die aufgrund einer akuten Ulcusperforation aufgenommen worden waren, ungeachtet des Gebrauchs von NSAR in 70% eine H.pylori-Infektion.²⁰⁴ Bei Patienten, die keine NSAR einnahmen, lag die Inzidenz sogar bei 80%. GIBBERT et al. konnten in ihrer Studie bei 62% der Patienten mit einer Ulcusperforation eine Infektion mit

¹⁹⁹ Gabriel Se, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.

²⁰⁰ Lee JM, Breslin NP, Fallon C et al. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170.

²⁰¹ Wu CY, Poon SK, Chen GH et al. Interaction between Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 234-237.

²⁰² Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J et al. Helicobacter pylori and risk of peptic ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1305-1309.

²⁰³ Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KE. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with Helicobacter pylori infection. *Gut* 1993; 34: 1344-1347.

²⁰⁴ Ng EK, Chung SC, Sung JJ et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer perforations not caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Surg* 1996; 83: 1779-1781.

H.pylori finden. Unter Rücksichtnahme einer Einnahme von NSAR waren 44% der Patienten mit einer solchen Medikation, im Gegensatz zu 86% der Patienten ohne Einnahme von NSAR, mit H.pylori infiziert.²⁰⁵

Auch wenn die Stellung des H.pyloris in Bezug auf die Komplikationen der peptischen Ulcuskrankheit noch nicht vollständig geklärt ist, konnten mehrere gut angelegte Studien zeigen, dass bei Patienten mit dieser Erkrankung eine Eradikation der Infektion zu einer Abnahme von Rezidivblutungen sowie von Rezidivulcera führte. Dies lässt auf eine ätiologische Rolle für das Bakterium schließen.^{206 207 208 209}

Bei unserer Untersuchung hatten 41 der 69 (59,42%) Patienten mit Komplikationen und bekanntem H.pylori-Status keine Infektion. Von diesen 41 Patienten gaben 28 (68,29%) eine NSAR-Einnahme an. Dieser H.pylori-negative Anteil erscheint sehr hoch und lässt sich eventuell mit einem Teil falsch-negativer Ergebnisse für die Untersuchungen erklären. Die Effektivität der Testung auf H.pylori bei Ulcusblutungen konnte nicht klar bestimmt werden. So ist die Sensitivität des Ureasetests z. B. relativ niedrig und liegt in verschiedenen Studien zwischen 41 und 75%.^{210 211 212 213 214} Dieses könnte durch die puffernde Wirkung von Blut und im Speziellen von Albumin zu

²⁰⁵ Gisbert JP, Legido J, Garcia-Sanz I et al. Helicobacter pylori and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis.* 2004 Feb;36(2):116-120.

²⁰⁶ Labenz J, Borsch G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1785-1788.

²⁰⁷ Labenz J, Borsch G. Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55: 19-23.

²⁰⁸ Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC et al. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 939-942.

²⁰⁹ Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU et al. Eradication of Helicobacter pylori improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol.* 2003 Oct;98(10):2149-2156.

²¹⁰ Chan HL, Wu JC, Chan FK et al. Is non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 438-442.

²¹¹ Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41: 459-462.

²¹² Lee JM, Breslin NP, Fallon C et al. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170.

²¹³ Tu TC, Lee CL, Wu CH et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 302-306.

²¹⁴ Colin R, Czernichow P, Baty V et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 31-35.

erklären sein.²¹⁵ Auch die Sensitivität der histologischen Testung auf H.pylori bei diesen Patienten wird in der Literatur mit 33-77% relativ niedrig angegeben.^{216 217 218} Eine neuere Studie von PEITZ et al. untersuchte ebenfalls die Sensitivität und Spezifität von Tests zum Nachweis von H.pylori bei Ulcusblutungen.²¹⁹ Die Sensitivität und Spezifität des Ureasetests lagen bei 94% und 84% unter der Bedingung, dass in den letzten vier Wochen bei den Patienten keine H.pylori-supprimierende Therapie durch z.B. Antibiotika oder PPI durchgeführt worden war. Sie konnten außerdem in der Studie zeigen, dass ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt oder eine H.pylori-supprimierende Therapie unabhängige Einflussfaktoren für falsch-negative Ergebnisse der Tests sind. Bei einer Multicenter-Studie aus den USA wurde eine geringere Anzahl an H.pylori-negativen Patienten bei Ulcuskomplifikationen aufgezeigt.²²⁰ Dort fand sich bei 27% der Ulcus duodeni-Blutungen keine H.pylori-Infektion und 48% von ihnen hatten NSAR genommen. Bei den Patienten mit einer Blutung aus einem Ulcus ventriculi konnte bei 36% keine Infektion nachgewiesen werden und 60% waren in Verbindung mit einer NSAR-Einnahme aufgetreten. Entscheidend niedrigere Zahlen fanden sich bei einer Studie in Spanien von GISBERT et al., die bei 92 Patienten mit blutendem Ulcus duodeni lediglich 7 (7,5%) fanden, die H.pylori-negativ waren und von denen 40% NSAR eingenommen hatten.²²¹

In unserem Kollektiv hatten Patienten mit alleinigem Risikofaktor einer H.pylori-Infektion (20,29% der Gruppe mit Komplikationen) weniger Ulcusblutungen als solche mit alleinigem Risikofaktor einer Einnahme von NSAR (40,58% der

²¹⁵ Leung WK, Sung JJ, Siu KL et al. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1914-1918.

²¹⁶ Lee JM, Breslin NP, Fallon C et al. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170

²¹⁷ Tu TC, Lee CL, Wu CH et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 302-306

²¹⁸ Colin R, Czernichow P, Baty V et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 31-35.

²¹⁹ Peitz U, Leodolter A, Wex T et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004 Feb;42(2):141-146.

²²⁰ Jensen DM, King J, Gornbein J et al. Prevalence of H.pylori and aspirin or NSAID utilization in patients with ulcer hemorrhage: results of screening for a large multicentre US trial. *Gastroenterology* 1997; 114: A161.

²²¹ Gisbert JP, Gonzales L, de Pedro A et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 717-724.

Gruppe mit Komplikationen). Dies deutet darauf hin, dass NSAR-induzierte Ulcera häufiger zu Blutungen neigen als H.pylori-induzierte.

4.3 *Helicobacter pylori*-Infektion

Von 170 Patienten lag die Information über eine Infektion mit H.pylori vor. 70 (41,18%) dieser Patienten waren mit dem Bakterium infiziert. Bei den Patienten mit *Ulcus ventriculi* hatten 37 von 87 (42,53%) Patienten eine Infektion, bei den Patienten mit *Ulcus duodeni* waren es 26 von 63 (41,27%) Patienten. 7 von 20 (35%) Patienten mit *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* waren mit dem Bakterium infiziert.

Mitverantwortlich für die doch sehr niedrigen Prävalenzen von H.pylori ist sicherlich, dass einige Patienten vor Diagnose eine Therapie mit PPI erhielten. Die Möglichkeit für falsch-negative Ergebnisse der Untersuchungen auf H.pylori ist damit gegeben. Auf diesen Aspekt wird zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal eingegangen. Kritisch zu beurteilen ist außerdem, dass die Infektion nur anhand von auf Biopsien basierenden Untersuchungen diagnostiziert wurde. Je nach Erkrankung kommt es zu einer unregelmäßigen Verteilung und Dichte des Bakteriums im Magen und so kann es vorkommen, dass in der Biopsie kein H.pylori vorliegt.^{222 223 224} Basierend auf einer Studie an 105 Patienten postulierten THIJS et al., dass die Evaluation von Korpusbiopsien zusätzlich zu Biopsien aus dem Antrum die Sensitivität des Nachweises von H.pylori um 3% steigert.²²⁵ In einer ähnlichen Studie nahmen BAYERDORFFER et al. bei 77 Patienten jeweils Biopsien von zehn verschiedenen Stellen des Magens und fanden eine ähnliche Besiedlung in Antrum und Korpus.²²⁶ Bei der vorliegenden

²²² Bayerdorffer E, Oertel H, Lehn et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 834-839.

²²³ Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of H.pylori density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342-345.

²²⁴ Hu PJ, Li YY, Zhou MH et al. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut* 1995; 36: 198-202.

²²⁵ Thijs C, van Zwet AA, Thijs WJ et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol*. 1996 Oct;91(10):2125-2129.

²²⁶ Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, et al. Difference in expression of H.pylori gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 102: 1575-1582.

Studie wurden zum Nachweis der Infektion jeweils mehrere Biopsien aus Antrum und Korpus genommen, so dass die Wahrscheinlichkeit, das Bakterium zu verfehlen, niedrig gehalten wurde.

Niedrige Prävalenzen von *H.pylori* wurden zudem auch in anderen Studien aufgezeigt. JYOTHEESWARAN et al. berichteten aus New York, dass nur 61% von 144 Patienten mit *Ulcus duodeni* mit dem Bakterium infiziert waren.²²⁷ In der Studie von KALAGHCHI et al. waren rund 67% der Patienten mit *Ulcus ventriculi* sowie rund 70% der Patienten mit *Ulcus duodeni* mit *H.pylori* infiziert.²²⁸ SCHUBERT et al. führten eine prospektive Studie durch und fanden dabei eine Infektion mit *H.pylori* bei 61% der Patienten mit *Ulcus duodeni* und bei 53% der Patienten mit *Ulcus ventriculi*.²²⁹ Die niedrige Prävalenz konnte auch in den USA bestätigt werden.²³⁰ Bei sechs großen kontrollierten Proben mit insgesamt 2394 Patienten fand man nur bei 73% der Patienten mit *Ulcus duodeni* eine *H.pylori*-Infektion. So scheint die niedrige Prävalenz von *H.pylori* in der Studie, auch wenn die Zahlen wahrscheinlich etwas zu niedrig angesetzt sind (s. o.), durchaus einem Trend in der Entwicklung der peptischen Ulcuskrankheit zu entsprechen.

4.4 NSAR-Einnahme

Von 187 Patienten lagen Angaben über eine regelmäßige NSAR-Einnahme vor. 101 (54,01%) gaben einen Gebrauch der Medikamente im Vorfeld ihrer Diagnose an. Bei 51 (50,50%) von ihnen war ein *Ulcus ventriculi* diagnostiziert worden, bei 40 (39,60%) ein *Ulcus duodeni* und bei 10 (9,90%) Patienten beides. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Daten aus der Literatur.

²²⁷ Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: Is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-578.

²²⁸ Kalaghchi B, Mekasha G, Jack MA et al. Ideology of *Helicobacter pylori* prevalence in peptic ulcer disease in an inner-city minority population. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Mar;38(3):248-251.

²²⁹ Schubert M, Richmond VA, DeWitt JM et al. Prospective evaluation of the prevalence of *H.pylori* in duodenal and gastric ulcer: Is its role overstated? *Gastroenterology* 1999; 116: A305.

²³⁰ Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-1840.

NSAR sind zunehmend ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines peptischen Ulcus. Bei 20-25% der Patienten mit Langzeittherapie kommt es zur Entwicklung von Ulcera, auch wenn diese meist asymptomatisch bleiben.²³¹

Für Großbritannien wurde, basierend auf einer Studie in der Bevölkerung, geschätzt, dass bei Patienten von 60 Jahren und älter ungefähr 3500 Klinikaufnahmen und 400 Todesfälle bei Ulcusblutungen im Jahr durch NSAR verursacht werden.²³² Dabei berief man sich auf Schätzungen, dass zwischen 20 und 25% der Blutungen durch nonaspirin NSAR und noch einmal 10% durch Aspirin zur kardiovaskulären Prophylaxe verschuldet werden.²³³ In den USA geht man von jährlichen 100000 Klinikaufnahmen wegen gastrointestinaler Komplikationen von NSAR aus.²³⁴

LANZA et al. zeigten in ihrer Studie, dass die 7-tägige Einnahme sowohl eines nonaspirin NSAR, Ibuprofen, als auch von Aspirin zu einer erhöhten Inzidenz von Erosionen in gesunden Probanden führte im Vergleich zu einer Einnahme von Placebo oder einem COX-2 NSAR, Rofecoxib.²³⁵ Zwei weitere endoskopische Studien bestätigten diese Ergebnisse. Bei mehr als 1500 Patienten mit Osteoarthritis wurde die Therapie mit einem NSAR, Ibuprofen, mit der Therapie mit einem Placebo oder COX-2 NSAR verglichen. In einem Zeitraum von drei Monaten war es unter Ibuprofen zu deutlich höheren Raten an Ulcera als unter den beiden anderen gekommen. So hatten bei der Studie von HAWKEY et al. 5,3% der Patienten unter Therapie mit 25 mg Rofecoxib bzw. 8,8% der Patienten unter Therapie mit 50 mg Rofecoxib sowie 7,3% der Patienten bei Einnahme von Placebo im Gegensatz zu 29,2% der Patienten unter Therapie mit Ibuprofen gastroduodenale Ulcera entwickelt.²³⁶ Bei der Studie von LAINE et al. fanden sich ähnliche Zahlen: Es kam bei 4,1% bzw.

²³¹ Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.

²³² Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 222-226.

²³³ Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2001; 10: 13-19.

²³⁴ Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.

²³⁵ Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-767.

²³⁶ Hawkey CJ, Laine L, Simon T et al. A randomized, double-blinded comparison of the effect of rofecoxib (a drug specifically inhibiting COX-2), ibuprofen, or placebo on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000;43: 370-377.

7,3% der Patienten während der Einnahme von 25 mg bzw. 50 mg Rofecoxib sowie bei 9,9% der Patienten mit Placebobehandlung zu Ulcera, wohingegen bei Einnahme von Ibuprofen 27,7% der Patienten ein Ulcus entwickelten.²³⁷ Vergleichbare Ergebnisse für ein anderes NSAR, Naproxen, zeigte eine neuere Studie, in der die Inzidenz von gastroduodenalen Ulcera bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis nach 12 Wochen Behandlung mit Rofecoxib, Naproxen oder einem Placebo untersucht wurde.²³⁸ Unter Therapie mit 50 mg Rofecoxib kam es bei 6,8% der Patienten, bei der Einnahme von Placebo bei 2,9% zu einer Ulcusentwicklung im Gegensatz zu 25,5% bei der Therapie mit Naproxen. NSAR-induzierte Ulcera stellen auch ein finanzielles Problem dar. Schätzungen zufolge kommt es in den USA aufgrund von gastrointestinalen Komplikationen durch NSAR-Gebrauch bei Patienten über 65 Jahren zu Kosten von 500 Millionen US-Dollar.²³⁹

Betrachtet man unsere Studie, so ist ein Anteil von fast 55% aller peptischen Ulcera assoziiert mit der Einnahme von NSAR. Bei einem großen Teil der Patienten ist also die Ursache der peptischen Ulcera iatrogen induziert und zum Teil auch vermeidbar. So sollte in Zukunft vermehrt versucht werden, durch begleitende schleimhautprotektive Therapie oder Gebrauch von verträglicheren Medikationen die Häufigkeit der peptischen Ulcuskrankheit zu senken.

4.5 *Helicobacter pylori*-negative Patienten und NSAR-Einnahme

Als häufigste Ursache von peptischen Ulcera bei Patienten ohne H.pylori-Infektion gilt die Einnahme von NSAR und Aspirin. Studien zeigten eine Assoziation von 30-75% der H.pylori-negativen Ulcera mit dem Gebrauch von

²³⁷ Laine L, Harper S, Simon T et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.

²³⁸ Hawkey CJ, Laine L, Simon T et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003; 52: 820-826.

²³⁹ Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104 (3A): 23S-29S.

NSAR.^{240 241 242 243} In unserer Studie konnte eine ähnliche Tendenz gefunden werden. 97 Patienten waren H.pylori-negativ, von denen gleichzeitig Informationen über den Gebrauch von NSAR vorlagen. 51,55% dieser Patienten hatten eine Einnahme von NSAR im Vorfeld ihrer Diagnose angegeben, womit die Studie in Übereinstimmung mit den vorhergehenden Studien liegt. Es ist durchaus möglich, dass der Anteil von NSAR-induzierten H.pylori-negativen Ulcera in Wirklichkeit noch höher liegt. Da Patienten Aspirin häufig nicht als Medikament betrachten und es auch rezeptfrei zur Verfügung steht, kann die Einnahme bei nicht genauer Befragung vergessen werden. So berichtet HIRSCHOWITZ von 12 H.pylori-negativen Ulcuspatienten, von denen bei der initialen Befragung 50% eine Aspirin-Einnahme verneinten.²⁴⁴ Nach Nachweis von Salicylaten im Serum und eingehenderer Befragung zeigte sich, dass alle Patienten trotz anfänglicher Verleugnung Aspirin eingenommen hatten. Ähnliche Zahlen erbrachte auch eine neuere Studie: Von 37 Patienten mit einem durch Aspirin induzierten peptischen Ulcus gaben 18 Patienten eine regelmäßige Einnahme des Medikaments an. Die übrigen Patienten verneinten eine Einnahme, bei ihnen konnten jedoch Salicylate im Serum nachgewiesen werden.²⁴⁵

Da bei unserer Studie die Patienten explizit nach einer Aspirin-Einnahme gefragt wurden, kann dieser Aspekt wahrscheinlich vernachlässigt werden. Eine Bestimmung von Salicylaten im Urin zum endgültigen Ausschluss wurde allerdings nicht durchgeführt.

²⁴⁰ McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of Helicobacter pylori negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

²⁴¹ Borody TJ, George LL, Brandl S et al. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.

²⁴² Nensey YW, Schubert TT, Bologna SD, et al. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. *Am J Med* 1991; 91: 15-18.

²⁴³ DiBattista R, Bierti L, Benassi R, et al. Prevalence and risk factors in Helicobacter pylori peptic ulcer in an area of northern Italy. *Gastroenterology* 1997; 112: A102.

²⁴⁴ Hirschowitz BI. Intractable peptic ulceration due to aspirin abuse in patients who have not had gastric surgery. *Gastroenterology* 1997; 112: A962.

²⁴⁵ Hirschowitz BI, Lanos A. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol*. 2002 May-Jun;34(5):523-528.

4.6 *Helicobacter pylori*- und NSAR-negative Patienten

47 (29,01%) der Patienten präsentierten H.pylori- und NSAR-negative Ulcera. Die Prävalenz dieser Art von Ulcera ist je nach Studie sehr unterschiedlich. Eine vergleichbar hohe Prävalenz fanden CIOCIOLA et al. in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie in den USA.²⁴⁶ 22% von 2394 Patienten mit Ulcus duodeni präsentierten H.pylori- und NSAR-negative Ulcera, nachdem 133 Patienten mit heimlicher Einnahme von NSAR ausgeschlossen worden waren. Auch SCHUBERT et al. konnten bei insgesamt 14% der Ulcera keinen Nachweis von H.pylori oder NSAR bringen.²⁴⁷ Bei JYOTHEESWARAN et al., ebenfalls in den USA, hatten sogar 39% der Patienten mit Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni H.pylori- und NSAR-negative Ulcera.²⁴⁸ Es ist möglich, dass dieser Anteil zu groß ist aufgrund der retrospektiven Ausrichtung der Studie, die die Einnahme von säuresupprimierenden Medikamenten nicht ausschließen ließ. In einer jüngeren Studie in Polen waren ca. 20% der Ulcera H.pylori-, NSAR-negativ und es konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis von solchen Ulcera zu allen Ulcera insgesamt in den fünf Jahren der Studie signifikant zugenommen hatte.²⁴⁹

Niedrigere Prävalenzen fanden sich unter anderem in Japan. NISHIKAWA et al. fanden bei 398 Patienten und AOYAMA et al. bei 302 Patienten in 1,3 bzw. 2,6% Ulcera, die nicht durch H.pylori oder NSAR erklärbar waren.^{250 251} In Italien fanden MEUCCI et al. bei 409 Patienten mit peptischer Ulcuskrankheit in 4,6%

²⁴⁶ Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K et al. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1834-1840.

²⁴⁷ Schubert M, Richmond VA, DeWitt JM et al. Prospective evaluation of the prevalence of H.pylori in duodenal and gastric ulcer: Is its role overstated? Gastroenterology 1999; 116: A305.

²⁴⁸ Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO et al. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: Is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol 1998; 93: 574-578

²⁴⁹ Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, et al. Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. Scand J Gastroenterol 2003; 38 (9): 923-930.

²⁵⁰ Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M et al. Non-Helicobacter pylori and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:635-640.

²⁵¹ Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y et al. Helicobacter pylori- negative peptic ulcer disease in Japan : which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDs or stress ? J Gastroenterol 2000; 35 (Suppl XII): 33-37.

der Fälle Ulcera dieser Art.²⁵² In Australien fanden BORODY et al. bei duodenalen Ulcera nur in 0,5% H.pylori- und NSAR-negative Ulcera, hingegen bei Magenulcera in 11% der Fälle.²⁵³ ²⁵⁴ Auch in Spanien wird von niedrigen Prävalenzen berichtet. ARROYO et al. fanden in ihrer Studie mit 754 Patienten nur bei 2,1% H.pylori- und NSAR-negative Ulcera. Bei den Patienten mit Ulcera duodeni fanden sich solche Ulcera in 1,6%, bei Patienten mit Ulcera ventriculi in 4,1% der Fälle.²⁵⁵

Die Ursache für diese unterschiedlichen Prävalenzen konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Es wird angenommen, dass die Prävalenz der H.pylori-Infektion in der Bevölkerung eine Rolle spielt.²⁵⁶ In Bevölkerungen mit niedriger Prävalenz wie den USA würde es somit logischerweise häufiger H.pylori-negative Ulcera geben als z.B. in Japan, wo die Prävalenz höher liegt. Aufgrund der nach erfolgreicher Eradikation auftretenden Ulcera kann dies aber nicht die einzige Erklärung sein. SUGIYAMA et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls dieses Problem.²⁵⁷ Unter der Fragestellung, ob die abnehmende Prävalenz der Infektion in der allgemeinen Bevölkerung die zunehmende Häufigkeit der H.pylori-negativen Ulcera erklären könne, führten sie eine Untersuchung in der japanischen Bevölkerung durch. Dabei schlossen sie eine Gruppe von 396 Patienten mit Ulcera oder Narben nach Ulcera ein und teilten sie in eine Gruppe mit Patienten, die vor 1950 und eine, die nach diesem Jahr geboren waren. Sie konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf H.pylori-negative Ulcera ventriculi oder duodeni finden. Die Prävalenz für Helicobacter in Japan bei asymptomatischen Probanden wurde in einer anderen Studie mit ungefähr 75% für die vor 1950 geborenen

²⁵² Meucci G, Di Battista R, Abbiati C et al. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-47.

²⁵³ Borody TJ, George LL, Brandl S et al. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.

²⁵⁴ Borody TJ, Brandl S, Andrews P et al. Helicobacter pylori-negative gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1403-1406.

²⁵⁵ Arroyo MT, Forne M, de Argila CM et al. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004 Jun;9(3):249-254.

²⁵⁶ Freston JW. Helicobacter pylori-negative peptic ulcers: frequency and implications for management. *J Gastroenterol* 2000; 35 (Suppl XII): 29-32.

²⁵⁷ Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y et al. Attributable risk of H.pylori in peptic ulcer disease. Does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H.pylori ulcers? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 307-310.

und mit ca. 21% für die nach diesem Jahr Geborenen angegeben.²⁵⁸ Anhand dieser Daten wurde von SUGIYAMA et al. festgestellt, dass das Risiko in Japan, aufgrund einer H.pylori-Infektion an einer peptischen Ulcuskrankheit zu erkranken, nicht von der Prävalenz der Infektion in der Gesamtbevölkerung abhängig ist und schlossen daraus, dass auch in den USA die abnehmende Prävalenz der Infektion nicht alleinige Ursache für die Zunahme an dieser Art von Ulcera sein könne.²⁵⁹ Andere Erklärungen für dieses Phänomen bleiben dementsprechend weiterhin zu erforschen.

Eine seltene Ursache für gastroduodenale Ulcera, welche ausgeschlossen werden muss, ist die chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Morbus Crohn. In unserer Studie konnte in der Gruppe der 47 H.pylori-, NSAR-negativen Patienten bei 4 (8,51%) Patienten ein Morbus Crohn in der Anamnese gefunden werden. Dies ist ein relativ großer Anteil, bedenkt man, dass in der Literatur angegebenen wird, dass weniger als ein Prozent der H.pylori-negativen Ulcera durch einen Morbus Crohn verursacht werden.²⁶⁰ Bei den vier Patienten war die Diagnose schon vor der endoskopischen Untersuchung, teilweise schon Jahre vorher gestellt worden. So könnte es möglich sein, dass die peptischen Ulcera sich unabhängig von der Erkrankung entwickelt haben, zumal in der histologischen Aufarbeitung in keinem Fall eine Morbus Crohn-typische Veränderung gefunden wurde.

Weitere ätiologische Faktoren für eine Entwicklung von H.pylori-, NSAR-negativen Ulcera werden diskutiert, sind aber nicht gesichert.

Umstrittene Faktoren sind Rauchen und psychologischer Stress. Vom Rauchen wurde berichtet, dass es ein möglicher Einflussfaktor für die peptische Ulcuskrankheit sei und eventuell verantwortlich für H.pylori, NSAR-negative Ulcera.^{261 262} Hingegen zeigten andere Studien, dass das erneute Auftreten von duodenalen Ulcera nach Eradikation von H.pylori mit einem Wiederauftreten der

²⁵⁸ Asaka M, Kimura T, Kudo M et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.

²⁵⁹ Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y et al. Attributable risk of H.pylori in peptic ulcer disease. Does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H.pylori ulcers? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 307-310.

²⁶⁰ Monés Xiol J. Helicobacter pylori-negative peptic ulcer. What is its aetiopathogenesis and treatment? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 692-696.

²⁶¹ Eastwood GL. Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 (Suppl. 1): S1-7.

²⁶² Ma L, Chow JY, Cho CH. Effects of cigarette smoking on gastric ulcer formation and healing: possible mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27 (Suppl. 1): S80-86.

Infektion verbunden und unabhängig vom Rauchen ist.^{263 264} So bleibt die Rolle des Rauchens als ätiologischer Faktor für die peptische Ulcuskrankheit auch weiterhin unklar. Gesichert ist jedoch, dass bei Rauchern die Abheilung peptischer Ulcera verzögert wird. Bei unserer Studie lag leider keine Information über das Rauchverhalten der Patienten vor. Ähnliches gilt für psychologischen Stress. Obwohl er als möglicher Risikofaktor für peptische Ulcera postuliert wurde,^{265 266} konnte noch keine kausale Verbindung bewiesen werden.

Die Gruppe der H.pylori-, NSAR-negativen Patienten unserer Studie wurde weiterhin auf schwere Erkrankungen in ihrer Anamnese untersucht, um mögliche Risikofaktoren zu erkennen. Bei insgesamt 26 (55,32%) der 47 Patienten konnten eine oder mehrere schwere Begleiterkrankungen in der Anamnese festgestellt werden, dazu zählten wir die KHK, eine Herzinsuffizienz, eine Leber- oder Niereninsuffizienz sowie ein akutes Nierenversagen, maligne Erkrankungen, einen Alkoholabusus oder auch Erkrankungen, die zur Intensivpflichtigkeit eines Patienten führten. Ähnliche Zahlen fanden auch Xia et al. in ihrer Studie, in der sie die klinischen und endoskopischen Charakteristika von H.pylori- und NSAR-negativen Ulcera duodeni untersuchten.²⁶⁷ Dabei wiesen sie bei 65% der Patienten schwere Begleiterkrankungen nach, wozu sie maligne Erkrankungen, zerebrovaskuläre Ischämien, KHK, Diabetes mellitus und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zählten. Sie waren der Meinung, dass Patienten mit vorliegenden Nebenerkrankungen dazu neigen, psychologischen Stress zu entwickeln und dadurch das Risiko für duodenale Ulcera erhöht würde. Interessanterweise fanden sie klinisch und endoskopisch ähnliche Ulcera bei Patienten mit Begleiterkrankungen und bei solchen mit NSAR-Gebrauch, während die Ulcera bei Patienten ohne Nebenerkrankungen

²⁶³ Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after Helicobacter pylori eradication? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1390-1393.

²⁶⁴ Chan FK, Sung JJ, Lee YT, et al. Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 442-445.

²⁶⁵ Hui WM, Shiu LP, Lok AS, et al. Life events and daily stress in duodenal ulcer disease. A prospective study of patients with active disease and in remission. *Digestion* 1992; 52: 165-172.

²⁶⁶ Levenstein S, Ackerman S, Kiecolt-Glaser JK, et al. Stress and peptic ulcer disease. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 10-11.

²⁶⁷ Xia HH, Wong BC, Wong KW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-Helicobacter pylori, non NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1875-1882.

eher denen von H.pylori-positiven Ulcera glichen. Sie spekulierten, dass eventuell andere Medikamente als NSAR für die Entwicklung von H.pylori-, NSAR-negativen duodenalen Ulcera bei manchen Patienten zu „NSAR-ähnlichen“ Ulcera führen, während andere Faktoren, wie vielleicht chemische oder infektiöse, „H.pylori-ähnliche“ Ulcera hervorrufen.

So scheint die Existenz von anderen, vor allem schwerwiegenden Erkrankungen in der Anamnese der Patienten einen Risikofaktor für die Entwicklung einer peptischen Ulcuskrankheit darzustellen. Dabei bleibt die genaue Bedeutung der einzelnen Erkrankungen weiterhin abzuklären und Zusammenhänge zu beweisen.

4.7 Säuresuppression

Der Gebrauch von säuresupprimierenden Protonen-Pumpen-Inhibitoren kann Einfluss nehmen auf das Ergebnis des Nachweises von H.pylori. So fanden DICKEY et al.²⁶⁸ in einer Studie, dass eine PPI-Einnahme vor endoskopischer Untersuchung die Sensitivität von Biopsien aus Antrum und Korpus sowohl beim Ureasetest als auch bei der histologischen Untersuchung reduzierte. Bei der histologischen Untersuchung auf H.pylori war in der Kontrollgruppe bei 27 von 40 (68%) Patienten und in der Gruppe der Patienten, die PPI einnahmen, bei 13 von 25 (52%) Patienten der Keim nachgewiesen worden. Bei Patienten mit einer positiven Histologie (H.pylori entweder in Antrum oder Korpus oder beidem) war lediglich die Sensitivität für den Ureasetest mit Biopsien aus dem Antrum nach einer Stunde bei Patienten mit PPI-Gebrauch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei negativer Histologie hingegen hatte von den 13 Kontrollen keiner eine positive Serologie im Gegensatz zu 6 von 12 (50%) der Patienten unter PPI-Therapie. 5 dieser 6 Patienten zeigten histologische Veränderungen, die einer H.pylori-Gastritis ähnelten. Auch FERREIRA et al. fanden in ihrer Studie eine Abnahme von positiven Ergebnissen von Ureasetest

²⁶⁸ Dickey W, Kenny D, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 289-293.

und histologischer Untersuchung unter Therapie mit PPI.²⁶⁹ Diesen Rückgang fanden sie nur bei Biopsien aus dem Antrum, nicht hingegen bei solchen aus dem Korpus.

Bei der vorliegenden Studie war bei 159 Patienten die Information über eine PPI-Einnahme und der H.pylori-Status bekannt. 47 (29,56%) dieser Patienten hatten PPI vor Diagnose genommen. Von den 47 waren acht (17,02%) positiv auf H.pylori getestet worden, 39 (82,98%) hatten negative Testergebnisse für das Bakterium. Bei den 112 Patienten, die keine PPI-Therapie vor Diagnose hatten, wurden 55 (49,11%) als infiziert erkannt und 57 (50,89%) als nicht infiziert gewertet. Die hohe Anzahl an H.pylori-negativ getesteten Patienten in der Gruppe der Patienten, die unter PPI-Therapie standen, im Gegensatz zu der recht ausgeglichenen Verteilung in der Gruppe ohne PPI-Therapie, könnte sich durch die reduzierte Sensitivität der Tests erklären. Dieser Einfluss muss in der Studie berücksichtigt werden. Die Anzahl der H.pylori-negativen Patienten ist somit wohl niedriger, als die Ergebnisse ausweisen.

Die Wirkung von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten auf die verschiedenen Methoden zum Nachweis von H.pylori ist umstritten. Die meisten Studien untersuchten die Wirkung von Histamin-2-Rezeptoren-Antagonisten auf den C13-Urease-Atemtest. Während in einigen Studien kein oder nur ein minimaler Effekt des Medikaments (sowohl in Standard- als auch in hoher Dosierung) auf den Test nachgewiesen werden konnte,^{270 271} wurde in anderen Studien von einem Anteil von bis zu fast einem Fünftel an falsch-negativen Testergebnissen berichtet.^{272 273 274} DULBECCO et al. wiederum stellten in ihrer Studie fest, dass es nach einer Einnahmedauer von mindestens 30 Tagen zu einer Art

²⁶⁹ Ferreira LE, Meirelles GS, Vieira RR, et al. Changes in ultra rapid urease test and histopathological examination for *Helicobacter pylori* by antisecretory drugs. *Arq Gastroenterol* 2001; 38(1): 3-8. (abstract)

²⁷⁰ Cutler AF, Elnaggar M, Brocks E, et al. Effect of standard and high dose ranitidine on (13C) urea breath test results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(8): 1297-1299.

²⁷¹ Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the 13C-urea breath test in subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1135-1138.

²⁷² Chey WD, Woods M, Scheiman JM, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy the 14C-urea breath test by a pH-dependant mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 446-450.

²⁷³ Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on 13C-urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(3): 291-297.

²⁷⁴ Adachi K, Fujishiro H, Miharo T, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 168-171.

Toleranzentwicklung kam.²⁷⁵ Die C13-Urease-Atemtests, die nach Beginn der Therapie zunächst falsch-negativ geworden waren, wiesen nach diesem Zeitraum wieder positive Ergebnisse auf. Kritisch zu betrachten ist dabei die niedrige Fallzahl von drei Patienten, bei denen zunächst falsch-negative Tests unter Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vorlagen. FERREIRA et al. untersuchten in ihrer Studie die Wirkung von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten auf den Ureasetest und die histopathologische Untersuchung von Biopsien aus dem Magen.²⁷⁶ Dabei fanden sie keine signifikanten Veränderungen der Testergebnisse unter Therapie. Unter Rücksichtnahme auf die möglichen falsch-negativen Ergebnisse unter einer Einnahme von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten in einigen Studien untersuchten wir die Patientendaten auch auf eine solche Therapie. Addierte man die Zahl der Patienten mit einer solchen säuresupprimierenden Therapie noch zu der Gruppe von Patienten mit PPI-Einnahme, so hatten insgesamt 59 Patienten, bei denen ebenfalls ein H.pylori-Testung vorgenommen worden war, eine Säuresuppression vor Diagnose. 12 (20,34%) hiervon waren H.pylori-positiv und 47 (79,66%) H.pylori negativ. Von den 100 Patienten ohne eine solche Therapie und mit bekanntem H.pylori-Status war die Verteilung hingegen nahezu ausgeglichen mit 51 (51,00%) H.pylori-positiven Patienten und 49 (49,00%) H.pylori-negativen Patienten. Auch hier scheint das Ergebnis auf einen Anteil von falsch-negativen Testungen auf H.pylori bei den Patienten mit säuresupprimierender Therapie hinzuweisen. Trotzdem blieb aber auch nach Ausschluss der Patienten, bei denen wegen einer säuresupprimierenden Therapie die Möglichkeit eines falsch-negativen Ergebnisses für H.pylori bestand, eine Gruppe von 26 Patienten mit H.pylori- und NSAR-negativen Ulcera bestehen (s. u.).

²⁷⁵ Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of (13C)urea breath test. *Dig Dis Sci* 2003; 48(2): 315-321.

²⁷⁶ Ferreira LE, Meirelles GS, Vieira RR, et al. Changes in ultra rapid urease test and histopathological examination for *Helicobacter pylori* by antisecretory drugs. *Arq Gastroenterol* 2001; 38(1): 3-8. (abstract)

4.8 Zollinger-Ellison-Syndrom

Ein weiterer seltener Grund für H.pylori-negative Ulcera ist das Zollinger-Ellison-Syndrom. Es besteht aus einer Hypergastrinämie, verursacht durch einen G-Zell-Tumor, der meist im Pankreas liegt. Es kommt zu einer starken Überproduktion an Magensäure und oft therapierefraktären Ulcera, die zu Blutungen und Perforationen neigen.²⁷⁷ Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können sich ergeben durch eine Einnahme von PPI, da durch sie ebenfalls eine Hypergastrinämie induziert werden kann, auch in Ausprägung, wie sie beim Zollinger-Ellison-Syndrom vorkommt.^{278 279 280} Um die Ursache der Hypergastrinämie herauszufinden, müsste die Therapie mindestens eine Woche vor Bestimmung des Serum-Gastrins abgesetzt werden.²⁸¹ Dies scheitert aber häufig an der Compliance der Patienten bei rückkehrender Symptomatik.²⁸² Ebenfalls problematisch ist der Umstand, dass durch die Therapie mit PPI die Symptomatik des Gastrinoms verschleiert wird und seltener refraktäre Ulcera auftreten, die an die Diagnose denken lassen.²⁸³

284

In unserer Studie lagen die Serum-Gastrinwerte von 19 der 47 H.pylori-, NSAR-negativen Patienten vor. Nach Rücksichtnahme auf eine PPI-Einnahme und deren erhöhendem Effekt auf die Gastrinwerte im Serum blieben sechs Patienten, bei denen ein mäßig erhöhter Serumgastrinspiegel nachweisbar war. Die Anamnese und klinische Symptomatik sprach jedoch bei keinem dieser

²⁷⁷ Fich A, Talley NJ, Shorter RG et al. Zollinger-Ellison syndrome: relation to Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 10-14.

²⁷⁸ Jansen JB, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG, et al. Effect of long-term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 621-628.

²⁷⁹ Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, et al. Long term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion* 1988; 39: 126-135.

²⁸⁰ Corleto VD, Annibale B, D'Ambra G, et al. Efficacy of long-term therapy with low doses of omeprazole in the control of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 167-173.

²⁸¹ Corleto VD, Annibale B, D'Ambra G, et al. Efficacy of long-term therapy with low doses of omeprazole in the control of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 167-173.

²⁸² Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1555-1561.

²⁸³ Wolfe MM, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: current concepts in diagnosis and management. *N Engl J Med* 1987; 317: 1200-1209.

²⁸⁴ Metz DC, Strader DB, Orbuch M, et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 597-610.

Patienten für das Vorliegen eines Gastrinoms. Es wurde deshalb auch auf die Durchführung eines Sekretintestes zur weiteren Diagnostik eines Zollinger-Ellison-Syndroms verzichtet.

CORLETO et al.²⁸⁵ konnten in einer Studie zeigen, dass die Zunahme des Gebrauchs von PPI zu einem Rückgang diagnostizierter Gastrinome führte. Als besonders kritisch betrachteten sie dabei die Möglichkeit, dass dadurch die Krankheit erst in einem späteren Stadium diagnostiziert werden könnte. Das hätte entscheidende Folgen für die Prognose, da das Vorliegen von Metastasen die Überlebenszeit stark verkürzt.^{286 287} So sollte bei Vorliegen eines H.pylori-, NSAR-negativen Ulcus zumindest auch an diese Diagnose gedacht werden. Bei Messung eines erhöhten Serum-Gastrin-Spiegels sollte die Anamnese des Patienten sehr sorgfältig erhoben werden und ggf. ein Sekretionstest vorgenommen werden, um so die Krankheit nicht erst in einem fortgeschrittenen Stadium zu diagnostizieren und dadurch möglicherweise die Prognose des Patienten zu verschlechtern.

4.9 *Helicobacter pylori*-negative, NSAR-negative Ulcera: Weitere mögliche ätiologische Faktoren

Nach Ausschluss der Patienten mit säuresupprimierender Therapie blieb eine Gruppe von 26 Patienten, die H.pylori- und NSAR-negative Ulcera aufwiesen. Drei von ihnen waren an einem Morbus Crohn erkrankt und einer war intensivpflichtig. Somit blieben 22 Patienten mit einem so genannten idiopathischen Ulcus, einem Ulcus ohne ersichtliche Ursache wie H.pylori-Infektion, NSAR-Einnahme oder selteneren Gründen wie z. B. Morbus Crohn. Dies entsprach einem Anteil von 11,11% des gesamten Patientenkollektivs. Bei zehn dieser Patienten konnte keine mögliche Ursache und auch in der

²⁸⁵ Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1555-1561.

²⁸⁶ Yu F, Venzon DF, Serrano J et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615-630.

²⁸⁷ Weber HC, Venzon DF, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637-1649.

Anamnese keine schwere Begleiterkrankung gefunden werden. Es bleibt die Frage, was der Grund dieses augenscheinlich steigenden Anteils idiopathischer Ulcera ist und welche Ursachen dieser Art der gastroduodenalen Geschwüre zugrunde liegen.

McCOLL et al. untersuchten in ihrer Studie ätiologische Faktoren von so genannten idiopathischen Ulcera duodeni. Als idiopathische duodenale Ulcera wurden von ihnen diejenigen Ulcera bezeichnet, für welche keine Erklärung gefunden werden konnte, wie eine Infektion mit *H.pylori*, eine Einnahme von NSAR, ein Morbus Crohn oder ein Zollinger-Ellison-Syndrom. Bei diesen Patienten wurden weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt, um mögliche ätiologische Faktoren aufzuzeigen. Die Ergebnisse dieser Tests wurden verglichen mit den Ergebnissen von in Geschlecht und Alter vergleichbaren Patienten mit Ulcera duodeni und *H.pylori*-Infektion. So konnten drei Abnormitäten der Magenfunktion bei der Gruppe der idiopathischen Ulcera duodeni aufgezeigt werden: Eine Hypergastrinämie, eine erhöhte basale und maximale Magensäuresekretion sowie eine rasche Magenentleerung mit schnellem Anfluten der Magensäure im Duodenum. Diese drei Faktoren führen jeweils zu einer erhöhten Säurekonzentration im Duodenum. Diese Ergebnisse weisen auf die bedeutende Rolle der Magensäure in der Entwicklung duodenaler Ulcera hin.²⁸⁸ HARRIS et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit rezidivierenden idiopathischen duodenalen Ulcera eine signifikant höhere, durch Pentagastrin stimulierte maximale Säuresekretion haben, welche ebenfalls die besondere Bedeutung der Überproduktion von Säure auf die Entwicklung von idiopathischen Ulcera belegt.²⁸⁹

KEPPAINEN et al. beschrieben in ihrer Studie eine Gruppe älterer Patienten mit *H.pylori*-, NSAR-negativen Ulcera duodeni. Sie postulierten, dass altersbedingte Veränderungen zu einer Schwäche der Abwehrmechanismen der Schleimhaut führen und sie somit anfälliger für peptische Ulcera machen.²⁹⁰ Dies wurde unterstützt von CRYER et al., die in ihrer Studie zeigen konnten, dass die Produktion von gastralen und duodenalen Prostaglandinen im Alter abnehmen

²⁸⁸ McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

²⁸⁹ Harris AW, Gummett PA, Phull PS et al. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:331-334.

²⁹⁰ Keppainen H, Raiha I, Sourander L. Clinical presentation of peptic ulcer in the elderly. *Gerontology* 1997; 43: 283-288.

und diese Abnahme mit einer Zunahme der Magensäuresekretion verbunden ist.²⁹¹

Des Weiteren wird die Rolle von genetischen Faktoren in der Ätiologie von idiopathischen Ulcera diskutiert.²⁹² McCOLL et al. konnten zeigen, dass das Vorliegen der Blutgruppe 0 und die vollkommene Abwesenheit des A1-Gens und -antigens mit idiopathischen Ulcera vergesellschaftet sind.²⁹³

Eine andere mögliche Erklärung für idiopathische Ulcera könnte ein Rezidiv eines ehemals H.pylori-positiven Ulcus nach Eradikation des Bakteriums sein. In einigen Studien wurden Patienten erfasst, welche nach einer erfolgreichen H.pylori-Eradikation erneute Rezidive aufwiesen.^{294 295 296} Es wurde postuliert, dass ein einmal erworbener Schleimhautdefekt eine erhöhte Anfälligkeit für erneute Ulcerationen hinterlässt.

Dies wird gestützt durch eine Studie von MIWA et al., welche zeigte, dass über 80% der Rezidivulcera an der gleichen Stelle wie das erste peptische Ulcus auftraten oder an einer angrenzenden Stelle.²⁹⁷ OHARA et al. untersuchten in einer neueren Studie die Schleimhaut von Patienten mit Rezidivulcera nach erfolgreicher H.pylori-Eradikation und von Patienten ohne Rezidivulcera.²⁹⁸ Sie kamen zu dem Schluss, dass H.pylori-negative Rezidivulcera nach Eradikation als pathophysiologische Charakteristika der Schleimhaut eine Infiltration der Lamina propria mucosae mit Entzündungszellen, vorwiegend Monocyten und

²⁹¹ Cryer B, Redfern JS, Goldschmidt M et al. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 1992; 102: 1118-1123.

²⁹² Malaty H, Graham DY, Isaksson I et al. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? *Arch Intern Med* 2000; 160: 150-159.

²⁹³ McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

²⁹⁴ Hirschowitz BI, Mohnen J, Shaw S. High recurrence rate of duodenal ulcer despite H.pylori eradication in a clinical subset-rapidly recurring peptic ulcer. *Gastroenterology* 1994; 106: A94.

²⁹⁵ Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al. Ranitidine bismuth citrate plus Clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating H.pylori and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 251-261.

²⁹⁶ Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-1415.

²⁹⁷ Miwa H, Sakaki N, Sugano K et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter*. 2004 Feb;9(1):9-16.

²⁹⁸ Ohara T, Morishita T, Suzuki H et al. Usefulness of proton pump inhibitor (PPI) maintenance therapy for patients with H. pylori-negative recurrent peptic ulcer after eradication therapy for H. pylori: pathophysiological characteristics of H. pylori-negative recurrent ulcer scars and beyond acid suppression by PPI. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):338-342.

Macrophagen, aufwiesen, welches aus ihrer Sicht möglicherweise einen wichtigen Faktor in der Entwicklung von Rezidivulcera darstellt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die ätiologischen Faktoren für idiopathische peptische Ulcera sicherlich noch nicht endgültig geklärt sind und somit auch weiterhin Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein werden.

5 Zusammenfassung

Ungefähr 5-10% der Bevölkerung entwickeln im Laufe des Lebens ein peptisches Ulcus.

Als wichtigste Risikofaktoren der peptischen Ulcuskrankheit gelten das Bakterium *Helicobacter pylori* und die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika.

Frühe Studien der 80er und 90er Jahre zeigten, dass mehr als 90% der Patienten mit Ulcus duodeni und 70% der Patienten mit Ulcus ventriculi mit *Helicobacter pylori* infiziert waren. Inzwischen wurden seit mehr als 10 Jahren Eradikationstherapien des Bakteriums durchgeführt. In den letzten Jahren mehren sich Berichte, dass die Häufigkeit von peptischen Ulcera zunehme, welche nicht auf *Helicobacter pylori* oder nicht-steroidale Antirheumatika zurückzuführen seien.

Ziel unserer Studie war es, die ätiologischen Faktoren der peptischen Ulcuskrankheit nach mehr als 10 Jahren Eradikationstherapie in einem deutschen Universitätskrankenhaus zu untersuchen. Wir erfassten alle Patienten im Zeitraum von einem Jahr, bei denen im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung ein peptisches Ulcus diagnostiziert wurde. Die Patienten wurden auf eine Infektion mit *Helicobacter pylori*, eine Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika sowie auf Vorerkrankungen und mögliche andere Risikofaktoren wie Morbus Crohn oder Zollinger-Ellison-Syndrom untersucht.

Ein peptisches Ulcus konnte bei 8% der während des Jahres endoskopierte Patienten festgestellt werden. Bei 48% lag ein Ulcus ventriculi, bei 41% ein Ulcus duodeni und bei 11% beides vor. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62 Jahre, die Geschlechtsverteilung war nahezu ausgeglichen. Komplikationen der Ulcuskrankheit wie Blutungen oder Perforation kamen in 44% der Fälle vor.

Bei 21% der Patienten lag sowohl eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als auch eine regelmäßige Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika vor. 19% der Patienten wiesen eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als einzigen

wesentlichen Risikofaktor auf, etwa 31% die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika.

Die Gruppe der Patienten unserer Studie, bei denen weder eine Infektion mit *Helicobacter pylori* noch eine Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika vorlag, betrug 29%. 55% dieser Patienten hatten in ihrer Anamnese schwere Vorerkrankungen, wie eine Koronare Herzkrankheit, eine Niereninsuffizienz, maligne Erkrankungen, einen Alkoholabusus oder eine Leberinsuffizienz. 8,5% der Patienten litten an einem Morbus Crohn. Eine weitere seltene Ursache, das Zollinger-Ellison-Syndrom, wurde in unserer Studie bei keinem Patienten diagnostiziert. Eine säuresupprimierende Therapie mit möglichem Einfluss auf Ergebnisse der Tests zum Nachweis von *Helicobacter pylori* nahmen 36% der Patienten vor Diagnosestellung. 6% der Patienten mit peptischen Ulcera wiesen weder Risikofaktoren noch Vorerkrankungen noch eine säuresupprimierende Therapie auf und wurden als so genannte idiopathische Ulcera gewertet.

Die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-, nicht-steroidale Antirheumatika-negativen Ulcera schwankt stark in verschiedenen Studien in unterschiedlichen Ländern. Die Ursache ist noch nicht abschließend geklärt, diskutiert wird die Rolle der Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in der Bevölkerung. Bei Patienten mit dieser Art der Ulcera muss ein Morbus Crohn ausgeschlossen werden. Ebenso scheinen schwere Vorerkrankungen die Entwicklung von peptischen Ulcera zu beeinflussen. Eine säuresupprimierende Therapie kann Einfluss auf Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* haben und falsch-negative Ergebnisse verursachen.

Bei idiopathischen Ulcera, Ulcera ohne jegliche bekannte Risikofaktoren oder ätiologische Faktoren, werden in der Literatur eine erhöhte Säuresekretion, ein schnelles Anfluten der Magensäure im Duodenum durch rasche Magenentleerung, genetische Faktoren sowie Rezidivulcera nach erfolgter Eradikationstherapie bei vorgeschädigter Schleimhaut diskutiert.

6 Literaturverzeichnis

Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J et al. Helicobacter pylori and risk of peptic ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1305-1309.

Adachi K, Fujishiro H, Miharo T, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 168-171.

Andersen IB, Bonnevie O, Jorgensen T et al. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981- 1993. Analysis of hospitalization register and mortality data. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:260-266.

Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y et al. Helicobacter pylori- negative peptic ulcer disease in Japan : which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDs or stress ? *J Gastroenterol* 2000; 35 (Suppl XII): 33-37.

Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU et al. Eradication of Helicobacter pylori improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2149-2156.

Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28:527-532.

Armstrong D, Arnold R, Classen M, et al. RUDER- a prospective, two-year, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1425.

Arroyo MT, Forne M, de Argila CM et al. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004 Jun;9(3):249-254.

Asaka M, Kimura T, Kudo M et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.

Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 1997; 314: 565-568.

Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs- nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4 Suppl 4:S33-41.

Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, et al. Difference in expression of H.pylori gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 102: 1575-1582.

Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori*-infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.

Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 834-839.

Berkowitz JM, Rogenes PR, Sharp JT et al. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2137-2139.

Bernersen B, Johnsen R, Straume B et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990; 31: 989-992.

Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch Mikrosk Anat* 1893; 23:82.

Bjorkman DJ, Kimmey MB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig Dis* 1995; 13: 119-129.

Borody TJ, Brandl S, Andrews P et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1403-1406.

Borody TJ, Cole P, Noonan S et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989; 151: 431-435.

Borody TJ, Cole P, Noonan S et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989 Oct 16; 151(8):431-435.

Borody TJ, George LL, Brandl S et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.

Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1390-1393.

Breuer T, Sudhop T, Hoch J et al. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:47-52.

Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978-987.

Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L et al. Histological findings in gastric mucosa patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Clinical Pathology* 1995; 48: 553-555.

Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, et al. Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 1996; 32: 392-401.

Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100; (suppl 5A): 12S- 16S.

Chan FK, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941.

Chan FK, Sung JJ, Lee YT, et al. Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 442-445.

Chan HL, Wu JC, Chan FK et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 438-442.

Chey WD, Woods M, Scheiman JM, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy the ¹⁴C-urea breath test by a pH-dependant mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 446-450.

Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Metaanalysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.

Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-1840.

Coles LS, Fries JF, Kraines RG et al. From experiment to experience : side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983; 74: 820-828.

Colin R, Czernichow P, Baty V et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 31-35.

Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the ¹³C-urea breath test in subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1135-1138.

Corleto VD, Annibale B, D'Ambra G, et al. Efficacy of long-term therapy with low doses of omeprazole in the control of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 167-173.

Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison

syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1555-1561.

Covacci A, Telford JL, Del Giudice et al. *Helicobacter* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333.

Cryer B, Redfern JS, Goldschmidt M et al. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 1992; 102: 1118-1123.

Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41: 459-462.

Cutler AF, Elnaggar M, Brocks E, et al. Effect of standard and high dose ranitidine on (13C) urea breath test results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(8): 1297-1299.

Day R, Morrison B, Luza M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs. ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/ Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-1787.

De Bernard M, Papini E, de Fillipis et al. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 270: 23937-23940.

De Koster E, De Bruyne I, Langlet P et al. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 388-392.

Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochim Biophys Acta* 1968; 151: 646-650.

DiBattista R, Bierti L, Benassi R, et al. Prevalence and risk factors in *Helicobacter pylori* peptic ulcer in an area of northern Italy. *Gastroenterology* 1997; 112: A102.

Dickey W, Kenny D, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 289-293.

Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *New Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.

Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938; 2: 1222-1225.

Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflügers Archiv* 1899;76: 306-318.

- Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ et al. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 359-363.
- Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of (¹³C)urea breath test. *Dig Dis Sci* 2003; 48(2): 315-321.
- Eastwood GL. Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 (Suppl. 1): S1-7.
- Eissele R, Arnold R. Ulcus- eine Infektionskrankheit? *Chirurg* 1996; 67:1-6.
- Faber K. Chronic gastritis: Its relation to achylia and ulcer. *Lancet* 1927; 2: 902-907.
- Ferreira LE, Meirelles GS, Vieira RR, et al. Changes in ultra rapid urease test and histopathological examination for *Helicobacter pylori* by antisecretory drugs. *Arq Gastroenterol* 2001; 381: 3-8. (abstract)
- Fich A, Talley NJ, Shorter RG et al. Zollinger-Ellison syndrome: relation to *Helicobacter pylori*- associated chronic gastritis and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 10-14.
- Fitzgerald O, Murphy P. Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. *Ir J Med Sci* 1950; 292: 97-159.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Brit Med J* 1991;302: 1302-1305.
- Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Alim Pharm Ther* 1995; 9: 105-110.
- Freston JW. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcers: frequency and implications for management. *J Gastroenterol* 2000; 35 (Suppl XII): 29-32.
- Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T et al. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2094-2099.
- Gabriel Se, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
- Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Microbiol* 1999; 53: 353-387.
- Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of H.pylori density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342-345.

Gisbert JP, Gonzales L, de Pedro A et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer : prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 717-724.

Gisbert JP, Legido J, Garcia-Sanz I et al. Helicobacter pylori and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Dig Liver Dis. 2004 Feb;36(2):116-20.

Gisbert JP, Pajares JM, Valle J. Ranitidine bismuth citrate therapy regimens for treatment of Helicobacter pylori infection: a review. Helicobacter 1999; 4: 58-66.

Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., Respectively. Int J Syst Bacteriol 1989; 39: 397-405.

Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988; 2:1277-1280.

Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC et al. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 939-942.

Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. Ann Intern Med 1992; 116: 705-708.

Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501.

Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. Ann Intern Med 1986; 104: 390-398.

Graham DY, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Ann Intern Med 1993; 119: 257-262.

Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991; 114: 257-263.

Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. Ann Intern Med 1988; 109:359-363.

Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. American Journal of Medicine 1998; 104: 23S-29S.

Grossman MI, Kirsner JB, Gillespie IE. Basal and histalog-stimulated gastric

secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer. *Gastroenterology* 1963; 45:14.

Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding and perforation in Saskatchewan: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1994; 3: S63.

Harris AW, Gummert PA, Phull PS et al. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:331-334.

Hauke C, Grabner W, Grosse M et al. Zur Frage nach der Lymphfollikelbildung und der Entstehung der intestinalen Metaplasie in der Antrumschleimhaut als Reaktion auf eine *Helicobacter pylori*-Besiedlung. *Leber Magen Darm* 1990; 4: 156-160.

Hawkey C, Laine L, Simon T et al. A randomized, double-blinded comparison of the effect of rofecoxib (a drug specifically inhibiting COX-2), ibuprofen, or placebo on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000;43: 370-377.

Hawkey CJ, Laine L, Simon T et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003; 52: 820-826.

Hawkey CJ, Jackson L, Harper SE et al. The gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1-9.

Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcer associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.

Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. Facts and figures multiply, but do they add up? *BMJ* 1990; 300:278-284.

Henriksen TH. Peptic ulcer disease is strongly associated with *Helicobacter pylori* in east, west, central and South Africa. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 561-564.

Henry D, Dobson A, Turner C et al. NSAIDs and risk of upper gastrointestinal bleedin. *Lancet* 1991; 337:730.

Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-1088.

Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 59: 460-464.

- Hirschowitz BI, Lanas A. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol*. 2002 May-Jun;34(5):523-528.
- Hirschowitz BI, Mohnen J, Shaw S. High recurrence rate of duodenal ulcer despite *H.pylori* eradication in a clinical subset-rapidly recurring peptic ulcer. *Gastroenterology* 1994; 106: A94.
- Hirschowitz BI. Intractable peptic ulceration due to aspirin abuse in patients who have not had gastric surgery. *Gastroenterology* 1997; 112: A962.
- Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7384-7388.
- Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J et al. *H.pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 28-30.
- Hu PJ, Li YY, Zhou MH et al. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut* 1995; 36: 198-202.
- Hui WM, Shiu LP, Lok AS, et al. Life events and daily stress in duodenal ulcer disease. A prospective study of patients with active disease and in remission. *Digestion* 1992; 52: 165-172.
- Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastro* 1996; 110: 1031-1035.
- IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. WHO Publications 1994; 61; Geneva.
- Jansen JB, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG, et al. Effect of long-term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 621-628.
- Jaspersen D, Koerner T, Schorr W et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 5-7.
- Jensen DM, King J, Gornbein J et al. Prevalence of *H.pylori* and aspirin or NSAID utilization in patients with ulcer hemorrhage: results of screening for a large multicentre US trial. *Gastroenterology* 1997; 114: A161.
- Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: Is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-578.
- Kalaghchi B, Mekasha G, Jack MA et al. Ideology of *Helicobacter pylori*

prevalence in peptic ulcer disease in an inner-city minority population. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Mar;38(3):248-51.

Keppainen H, Raiha I, Sourander L. Clinical presentation of peptic ulcer in the elderly. *Gerontology* 1997; 43: 283-288.

Klein PD, Graham DY, Gailour A et al. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.

Koch M, Dezi A, Ferrario F et al. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156: 2321-2332.

Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, et al. *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (9): 923-930.

Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W et al. Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated man. *Gut* 1986; 27: 1450-1456.

Krajden S, Fuksa M, Andersen J et al. Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1397-1398.

Kuipers EF, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl 2): 59-69.

Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 1): 3-11.

Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 289.

Kurata JH, Nogawa AN, Abbey DE, Petersen F. A prospective study of risk for peptic ulcer disease in seven-day adventists. *Gastroenterology* 1992; 102: 902.

Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997 Jan;24 (1):2-17.

Labenz J, Borsch G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1785-1788.

Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55: 19-23.

Laine L, Harper S, Simon T et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;

117: 776-783.

Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-1415.

Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs- nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4 Suppl 4:S33-41.

Lambert JR, Dunn KL, Eaves ER, et al. *Pylori* CLO in the human stomach. *Med J Aust* 1985; 143: 174.

Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, et al. Long term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion* 1988; 39: 126-135.

Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.

Langman MJS. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96 (Suppl): 640-646.

Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2001; 10: 13-19.

Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. A double blind, placebo-controlled endoscopic study comparing the mucosal injury seen with orally and parenterally administered nonsteroidal analgesic ketorolac tromethamine at therapeutic and suprathreshold doses. *Am J Gastroenterol* 1987; 83: 939.

Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-767.

Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136-138.

Laporte J, Carné X, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337:85-89.

Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD et al. Dyspepsia in NSAID users : the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:158-162.

Lee JM, Breslin NP, Fallon C et al. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170.

Lee M, Cryer B, Feldman M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med* 1994; 120: 184-189.

Leonitiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1999; 159: 925-940.

Leung WK, Sung JJ, Siu KL et al. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1914-1918.

Levenstein S, Ackerman S, Kiecolt-Glaser JK, et al. Stress and peptic ulcer disease. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 10-11.

Lieber CS, Lefevre A. Ammonia as a source of gastric hypo-acidity in patients with uraemia. *J Clin Invest* 1959; 38: 1271-1277.

Luck JM, Seth TN. Gastric urease. *Biochem J* 1924; 18: 1227-1231.

Ma L, Chow JY, Cho CH. Effects of cigarette smoking on gastric ulcer formation and healing: possible mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27 (Suppl. 1): S80-86.

Malaty H, Graham DY, Isaksson I et al. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? *Arch Intern Med* 2000; 160: 150-159.

Malaty HM, Evans DG, Evans DJ jr. et al. *Helicobacter pylori* in Hispanics : comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813-816.

Malaty HM, Kim JG, Kim SC et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: Inverse relation to socio economic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 257-262.

Malfertheimer P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.

Malfertheimer P. *Helicobacter pylori* in der Ulkuserkrankung, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

Maliekal J, Elboim CM. Gastrointestinal complications associated with intramuscular ketorolac tromethamine therapy in the elderly. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 698-701.

Marshall B. Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. in Mégraud F, Lamouillate H. eds *Helicobacter pylori*, Vol 1, Epidémiologie, Pathogénie, Diagnostic. Paris : Elsevier, 1996;35-43.

Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie et al. Attempts to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436.

Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C et al. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99: 697-702.

Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1441.

Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J System Biol* 1987;37:68.

Marshall BJ, McGeachieDB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-443.

Marshall BJ, Royce H, Annear DL et al. Original isolation of *Helicobacter pylori* of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbio Lett* 1984; 25: 83-85.

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-1315.

Mauch F, Bode G, Ditschuneit H et al. Demonstration of a phospholipid rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastro* 1993; 105: 1698-1704.

Mc Coll KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-768.

McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *American Journal of Medicine* 1998; 105: 3S-9S.

Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870.

Mégraud F, Burette A, Glupczynski Y et al. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (6): 692-633.

Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.

Melchers K, Herrmann L, Mauch F et al. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 643: 123-135.

Metz DC, Strader DB, Orbuch M, et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 597-610.

Meucci G, Di Battista R, Abbiati C et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-47.

Micots I, Augeron C, Laboisie CL et al. Mucin exocytosis : A major target for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1993; 46: 241-245.

Miwa H, Sakaki N, Sugano K et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter*. 2004 Feb;9(1): 9-16.

Monés Xiol J. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. What is its aetiopathogenesis and treatment? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 692-696.

Munnangi S. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1489-1494.

Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 Suppl 49: 6-8.

Nensey YW, Schubert TT, Bologna SD, et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Med* 1991; 91: 15-18.

Ng EK, Chung SC, Sung JJ et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer perforations not caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Surg* 1996; 83: 1779-1781.

Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:635-640.

Nomura AG, Stemmermann N, Ghyou et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among japans americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136.

Ohara T, Morishita T, Suzuki H et al. Usefulness of proton pump inhibitor (PPI) maintenance therapy for patients with H. *pylori*-negative recurrent peptic ulcer after eradication therapy for H. *pylori*: pathophysiological characteristics of H. *pylori*-negative recurrent ulcer scars and beyond acid suppression by PPI. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):338-342.

Ohmann C, Thon K, Hengels KJ et al. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. DUSUK Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 571-581.

Parsonett J, Friedmann GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.

Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Alim Pharm Ther* 1995; 9: 45-51.

Peitz U, Leodolter A, Wex T et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004 Feb;42(2):141-146.

Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al. Ranitidine bismuth citrate plus Clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H.pylori* and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 251-261.

Pipkin GA, Williamsson R, Wood JR. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823-837.

Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004; 157: 311-326.

Price AB. The Sidney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 8: 209.

Rainsford KD. Mechanism of gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989; 24 (supplement 163): 9-16.

Rauws EJ, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* in duodenal and gastric ulcer disease. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995; 9: 529-547.

Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KE. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993; 34: 1344-1347.

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 222-226.

Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 1-4.

Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1480-1482.

Rosenstock SJ, Jørgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish county- a prospective cohort study. *Gut* 1995; 36: 819.

Sahay P, Axon ATR. Reservoirs of *Helicobacter pylori* and modes of transmission. *Helicobacter* 1996; 1: 175-182.

Sarosiek J, Slomian A, Slomian BL. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1998; Suppl 23: 585-

590.

Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on 13C-urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(3): 291-297.

Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.

Schubert M, Richmond VA, DeWitt JM et al. Prospective evaluation of the prevalence of H.pylori in duodenal and gastric ulcer: Is its role overstated? *Gastroenterology* 1999; 116: A305.

Schwarz K. Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. *Beitr Klein Chir* 1910; 67:96.

Segal ED, Cha J, Lo J et al. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14559-14564.

Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties- has anything changed? *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2228-2233.

Slomian BL, Slomian A. Mechanism of *Helicobacter* pathogenesis: Focus on mucus. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14 (Suppl 1): S114- S121.

Soll AH, Weinstein WM, Kurata J et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.

Somerville K, Faulkner G, Langmen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; 1:462-464.

Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health* 1996 Feb; 86(2): 200-205.

Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):497-506.

Steer HW, Collins-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16: 590-597.

Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-646.

Stolte M. Morphologie der *Helicobacter pylori* Gastritis, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

Suerbaum S. Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren, in Malfertheimer P.

Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y et al. Attributable risk of H.pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H.pylori ulcers? Dig Dis Sci 2001; 46: 307-310.

The Eurogast Study Group. Epidemiology of and risk factors for Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993; 34: 1672-1676.

Thijs C, van Zwet AA, Thijs WJ et al. Diagnostic tests for Helicobacter pylori: A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. Am J Gastroenterol. 1996 Oct;91(10):2125-2129.

Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK et al. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. Lancet 1992; 31: 2802-2804.

Thomson ABR, Chiba N, Sinclair P. From bench to bedside and back- Helicobacter study group Xth international workshop on gastroduodenal pathology and Helicobacter pylori. Can J Gastroenterol 1998; 12 (6): 437- 446.

Treiber G, Opferkuch W. Die Epidemiologie von Helicobacter pylori, in Malfertheimer P. Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag.

Tu TC, Lee CL, Wu CH et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 1999; 49: 302-306.

Tytgat G, Noach L, Rauws E. Is gastroduodenitis a cause of chronic dyspepsia? Scand J Gastroenterol 1991; 26 Suppl 182: 33-39.

Unge P, Gad A, Gnarpe H et al. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;167: 49-54.

Vaira D, Malfertheimer P, Mégraud F et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing Helicobacter pylori eradication: a European multicenter study. The European Helicobacter pylori HpSA Study Group. Am J Gastroenterol 2000; 95 (4): 925-929.

Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money and Helicobacter pylori. Gut 2001; 48 (3):287-289.

Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. American Journal of Medicine 1998;104: 2S-4S.

Vane JR, Mitchell JA, Appellton I et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric acid synthase in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:

2046-2050.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971; 231:232-235.

Verdhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. Indications for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. *CMAJ* 1994; 150: 189-198.

Wallis-Crespo MC, Crespo A. *Helicobacter pylori* infection in pediatric population: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Fetal Pediat Pathol* 2004; 23(1): 11-28.

Warren JR, Marshall BJ Unidentified bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273.

Webb PM, Knight T, Greaves S et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* 1994; 308: 750-753.

Weber HC, Venzon DF, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637-1649.

Weil J, Langman MJS, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46:27-31.

Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbo S et al. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 58-63.

Wolfe MM, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: current concepts in diagnosis and management. *N Engl J Med* 1987; 317: 1200-1209.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Medical progress: gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-1899.

Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1707-1715.

Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1050-1057.

Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-1176.

Wu CY, Poon SK, Chen GH et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and

non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 234-237.

Xia HH, Wong BC, Wong KW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1875-1882.

Xia HH-X, Phung N, Kalantar J et al. Demographic and endoscopic characteristics of patients with *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust* 2000; 173: 515-519.

Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.

Yu F, Venzon DF, Serrano J et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615-630.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verteilung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Patientenkollektiv	30
Tabelle 2 Verteilung der Patienten mit zwei oder mehr Ulcera hinsichtlich Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni oder beidem	31
Tabelle 3 Komplikationsrate der Ulcera im Patientenkollektiv	33
Tabelle 4 Infektion mit H.pylori: Verteilung im Patientenkollektiv	33
Tabelle 5 H.pylori-Status und Lokalisation des Ulcus	34
Tabelle 6 Lokalisation des Ulcus und H.pylori-Status	35
Tabelle 7 Regelmäßige Einnahme von NSAR im Patientenkollektiv	36
Tabelle 8 NSAR-positive Patienten und Lokalisation des Ulcus	37
Tabelle 9 NSAR-negative Patienten und Lokalisation des Ulcus	37
Tabelle 10 Lokalisation des Ulcus und Einnahme von NSAR	38
Tabelle 11 H.pylori-Infektion und Einnahme von NSAR	39
Tabelle 12 H.pylori-Infektion und Einnahme von NSAR exclusive low dose Acetylsalicylsäure	40
Tabelle 13 Verteilung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni in der Gruppe der H.pylori- und NSAR-negativen Patienten	41
Tabelle 14 Vorerkrankungen der H.pylori-negativen, NSAR-negativen Gruppe	42
Tabelle 15 Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vor Diagnose und H.pylori-Status	43
Tabelle 16 NSAR und H.pylori-negative Patienten ohne Einnahme PPI und Lokalisation des Ulcus	44
Tabelle 17 Vorerkrankungen der NSAR-, H.pylori- und PPI-negativen Patienten	45
Tabelle 18 Liste der 19 Patienten mit bekanntem Serumgastrin der 47 H.pylori- und NSAR-negativen Patienten	46
Tabelle 19 Zusammenfassende Darstellung des H.pylori- und NSAR- Status, ohne und mit Rücksichtnahme auf eine Vortherapie mit PPI	47

Tabelle 20 Zusammenfassende Darstellung der Vorerkrankungen und Risikofaktoren bei H.pylori- und NSAR-negativen Ulcera, mit Berücksichtigung einer Vortherapie mit PPI

48

8 Abkürzungsverzeichnis

bzw.: beziehungsweise

C13: Kohlenstoffatom 13

ca.: circa

Cag / cag: Cytotoxin-assoziiertes-Antigen

CO₂: Kohlendioxid

DNA: Desoxyribonukleinsäure

et al.: et altera: und andere

g: Gramm

H.: Helicobacter

H₂: Histaminrezeptor 2

HE: Hämatoxylin-Eosin

HUT: Helicobacter Urease Test

KHK: Koronare Herzkrankheit

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue

mg: Miligramm

NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

pH: pondus hydrogenii: Potenz der Wasserstoffionen

PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitor

s. o.: siehe oben

Tab.: Tabelle

u. a.: unter anderem

USA: United States of America

VacA / vacA: Vakuolisierendes Zytotoxin A

z.B.: zum Beispiel

9 Anhang

Erhebungsbogen Seite 1

Ulkusstudie		
1. Initialen: Geburtsdatum: Geschlecht:		
2. Endoskopischer Befund:	Lokalisation: Größe: Komplikationen: Zusätzliche Befunde:	
3. Helicobacter Status	Urease Test: Histologie: Serologie:	
4. Medikamentenanamnese: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ NSAR _____	6. _____ 7. _____ 8. _____ 9. _____ 10. _____	
5. Ulkusanamnese:	Bisherige Ulkusschübe: _____ _____ _____	

Erhebungsbogen Seite 2

Ulkusstudie	
5. Diagnosen: 1. _____ _____ 2. _____ _____ 3. _____ _____	4. _____ _____ 5. _____ _____ 6. _____ _____
6. Intensivstation:	ja: nein: Beatmung: Organversagen:
7. Serologische Untersuchungen:	Serumgastrin: H.pylori Antikörper:
8. Säuresekreationsanalyse:	BAO: MAO: PAO:

Tabellarische Darstellung der 47 H.pylori-, NSAR-negativen Patienten, der Lokalisation ihrer Ulcera und ihrer Vorerkrankungen

Initialen	Alter	Geschlecht	U.ventriculi	U.duodeni	Ulcus-anamnese	Intensivpflicht	Niereninsuffizienz
AA	56	w	+	-	-	-	-
RB	74	m	+	-	+	-	-
MB	74	w	+	+	-	+	-
SB	62	w	+	+	+	-	-
HB	73	w	+	-	-	-	-
HB	77	m	+	-	-	-	-
DD	43	m	-	+	-	-	-
ED	62	w	+	-	-	-	-
DD	60	m	-	+	-	-	-
MD	77	w	+	-	-	-	-
ED	16	m	-	+	-	-	-
HD	52	m	+	-	+	-	-
DE	49	m	+	-	+	-	-
EF	46	w	+	-	-	-	-
DF	52	w	+	-	-	-	-
OG	63	m	-	+	-	-	-
KG	60	m	+	-	-	-	-
GG	63	m	+	-	-	-	+
TH	30	w	-	+	-	-	-
NH	37	m	+	-	-	-	-
AH	85	m	-	+	-	-	-
MH	73	w	+	-	-	-	+
BK	57	w	-	+	-	-	-
EK	62	w	-	+	-	-	-
HK	65	w	+	-	-	-	-
GL	78	m	-	+	-	-	-
GL	73	w	-	+	-	+	+
PM	42	m	-	+	-	-	-
HM	79	w	+	-	+	-	+
IN	74	w	+	-	-	-	+
BN	50	w	+	+	-	-	-
GP	60	w	+	-	-	-	-
WP	51	m	-	+	-	-	-
CR	21	w	-	+	-	-	-
WR	49	m	+	-	+	-	-
ER	35	w	-	+	-	-	-
WR	88	m	-	+	-	-	-
WS	71	w	+	-	-	-	-
IS	68	w	+	+	+	-	-
GS	71	w	-	+	-	-	-
HS	60	m	+	-	-	-	-
FS	50	m	+	-	-	-	-
SS	22	w	+	+	-	-	-
MS	46	m	+	-	-	-	-
HV	68	w	-	+	-	-	-
GV	45	w	+	-	+	-	+
TZ	25	w	-	+	-	-	-

Tabellarische Darstellung der 47 H.pylori-, NSAR-negativen Patienten, der Lokalisation ihrer Ulcera und ihrer Vorerkrankungen: Fortsetzung

Initialen	Alter	Geschlecht	KHK	Herzinsuffizienz	Tumorleiden	Alkoholabusus	Leberzirrhose
AA	56	w	-	-	-	-	-
RB	74	m	-	-	-	-	-
MB	74	w	-	+	-	-	-
SB	62	w	-	-	-	-	-
HB	73	w	+	+	-	-	-
HB	77	m	-	-	-	-	-
DD	43	m	-	-	-	+	+
ED	62	w	-	-	-	-	-
DD	60	m	-	-	+	-	-
MD	77	w	-	-	+	-	+
ED	16	m	-	-	-	-	-
HD	52	m	+	-	-	-	-
DE	49	m	-	-	-	-	-
EF	46	w	-	-	-	-	-
DF	52	w	-	-	-	-	-
OG	63	m	-	-	-	+	+
KG	60	m	-	-	+	-	-
GG	63	m	-	-	-	+	+
TH	30	w	-	-	-	-	-
NH	37	m	-	-	-	-	-
AH	85	m	-	+	-	-	-
MH	73	w	+	+	-	-	+
BK	57	w	+	-	-	-	-
EK	62	w	-	-	+	-	-
HK	65	w	-	+	+	-	-
GL	78	m	-	-	+	-	-
GL	73	w	-	-	-	-	-
PM	42	m	-	-	-	+	+
HM	79	w	+	+	+	-	-
IN	74	w	+	+	+	-	-
BN	50	w	-	-	-	-	+
GP	60	w	-	-	-	-	-
WP	51	m	-	-	-	+	+
CR	21	w	-	-	-	-	-
WR	49	m	-	-	-	-	-
ER	35	w	-	-	-	-	-
WR	88	m	-	-	-	-	-
WS	71	w	+	-	-	-	-
IS	68	w	-	-	-	-	-
GS	71	w	-	-	+	-	-
HS	60	m	-	-	+	-	-
FS	50	m	-	-	-	-	-
SS	22	w	-	-	-	-	-
MS	46	m	+	-	-	-	-
HV	68	w	-	-	-	-	-
GV	45	w	-	-	-	+	+
TZ	25	w	-	-	-	-	-

10 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren
Professoren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bien, Czubayko, Daut, Doss, Eissele,
Geus, Gotzen, Habermehl, Happle, Heeg, Hofmann, Kern, Klenk, Koolman,
Krieg, Kroll, Lang, Lennartz, Maisch, Moosdorf, Mueller, Mutters, Oertel,
Remschmidt, Richter, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schnabel,
Steininger, Stempel, Vohland, von Wichert, Weihe, Werner

11 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Arnold für die Überlassung der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich besonders bei Herrn Professor Dr. R. Eissele bedanken, welcher mir jederzeit mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt dem Team der endoskopischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin der Universitätskliniken Marburg, ohne deren Unterstützung eine Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

12 Lebenslauf

Name	Stefanie Tiedge
Geburtstag	17.11.1975
Geburtsort	Bochum
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Wilhelmshöher Allee 181; 34121 Kassel
Schulbildung	1982-1986 Hermann-Gmeiner-Grundschule Lüdenscheid 1986-1995 Bergstadt-Gymnasium Lüdenscheid
Studium	1995-2003 Studium der Humanmedizin an der Philippsuniversität Marburg und der Universität von Poitiers
Beruf	seit 2003 Ärztin im Praktikum bzw. Assistenzärztin Augenklinik Kassel Klinikum Kassel

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „ Ein Beitrag zur Ätiologie peptischer Ulcera nach über 10 Jahren Eradikationsbehandlung von Helicobacter pylori“ im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abt. Gastroenterologie, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Arnold, mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. R. Eissele, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Kassel, den 7.März 2005