

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold
Abteilung Gastroenterologie
Leiter: Prof. Dr. R. Arnold

Helicobacter pylori – Eradikation ambulant in der Praxis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Mario Sánchez Lansch
aus Gijón

Marburg 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am: 20.09.2001

Dekan: Prof. Dr. R. Arnold

Referent: Prof. Dr. R. Eissele

Korreferent: Prof. Dr. Baum

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die Entdeckung von <i>Helicobacter pylori</i>	1
1.2. Epidemiologie	2
1.3. Eigenschaften und Virulenzfaktoren von <i>H. pylori</i>	4
1.4. <i>Helicobacter pylori</i> – assoziierte Erkrankungen	9
1.5. Therapie von <i>H. pylori</i> – Infektionen	11
1.6. Ziel der Studie	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Rekrutierung der Patienten	15
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.3. Untersuchungen im Rahmen der Studie	16
2.3.1. Fragebogen vor Behandlung und bei Kontrolluntersuchung	16
2.3.2. C13-Atemtest zur Therapiekontrolle	17
2.4. Zeitlicher Ablauf der Untersuchung	17
2.4.1. Nachweis der <i>H. pylori</i> -Infektion	17
2.4.2. Indikationsstellung zur Sanierung der H.p.-Infektion	18
2.4.3. Wahl des Therapieschemas	19
2.4.4. Kontrolluntersuchung	20
2.5. Definitionen	20
2.6. Statistik	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Diagnostik der <i>H.pylori</i> -Infektion	22
3.1.1. Primäre Diagnostik	22
3.1.2. Kontrolle der erfolgreichen <i>Helicobacter</i> -Eradikation	23
3.2. Alter und Geschlechterverteilung	24
3.3. Nationalität der Patienten	24

3.4. Nikotin- und NSAR-Abusus	25
3.5. Therapieschemata	26
3.6. Endoskopischer Befund	27
3.7. Indikationen zur <i>Helicobacter</i> -Eradikation	29
3.8. Therapieerfolg	30
3.8.1. Einfluss des Therapieschemas	30
3.8.2. Einfluss des Geschlechts	32
3.8.3. Einfluss des Rauchens und der Einnahme von NSAR	32
3.8.4. Ethnische Einflüsse	32
3.9. Nebenwirkungen der Therapie	36
3.9.1. Nebenwirkungen – in Abhängigkeit vom Therapieschema	37
3.10. Einfluss der Therapie auf den Symptomverlauf	38
3.10.1. Symptomverlauf bei erfolgreicher <i>H.pylori</i> -Eradikation	39
3.10.2. Symptomverlauf bei erfolgloser <i>H.pylori</i> -Eradikation	39
4. Diskussion	41
4.1. Therapieerfolg	41
4.2. Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen	45
4.2.1. Compliance	46
4.2.2. Nikotinabusus	48
4.2.3. NSAR-Abusus	49
4.3. Therapieschemata	50
4.4. Indikationsstellung	54
4.5. Symptomverlauf	56
5. Zusammenfassung	58
6. Literaturverzeichnis	60
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	79

8. Abkürzungsverzeichnis	81
9. Anhang	83
10. Akademische Lehrer	88
11. Danksagung	89
12. Lebenslauf	90
13. Ehrenwörtliche Erklärung	91

1. Einleitung

1.1. Die Entdeckung von *Helicobacter pylori*

Als Warren und Marshall in einem „letter to the editor“ im Lancet 1983 über ein nicht näher identifiziertes gekrümmtes Bakterium auf der Magenschleimhaut berichteten, ahnte niemand, daß in den darauffolgenden Jahren eine Flut von Veröffentlichungen über diese neu entdeckten Mikroorganismen im menschlichen Magen eine Revolution in der Pathogenese peptischer Ulzera auslösen würde (1).

Doch die Geschichte von *H.pylori* beginnt bereits Ende des letzten Jahrhunderts mit der Entdeckung spiralförmiger Mikroorganismen im Hundemagen durch Rappin 1881 (2). Durch Untersuchungen an Mägen verschiedener anderer Tierspezies in den nachfolgenden Jahren konnte dieser Befund bestätigt werden (3;4). Krienitz gelang es zum ersten Mal im Jahre 1906 bei Patienten mit Magenkarzinom, gewundene Bakterien im menschlichen Magen darzustellen (5). Ähnliche Ergebnisse brachten weitere Untersuchungen an Patienten mit peptischen Ulzera in den darauffolgenden Jahren (6). Die vorherrschende Meinung war jedoch, daß es sich um Kontaminationen aus der Mundhöhle und mit der Nahrung handelte.

Mitte der 20er Jahre ließ sich zum ersten Mal das Enzym Urease im menschlichen Magen nachweisen. Dieses ordnete man allerdings nicht einem Bakterium zu, sondern den Zellen der Magenschleimhaut selbst (7).

Eine Studie des Pathologen Doenges an 242 Autopsiemägen erbrachte 1938 einen Nachweis von spiralförmigen Bakterien in 43% der Fälle (8). Die Bestätigung dieses Befundes blieb jedoch in einer 1954 durchgeführten Untersuchung an 1000 frisch gewonnenen Magenbiopsien aus, so daß das Interesse an den Magenbakterien schwand (9).

Ein Zusammenhang zwischen der Ureaseaktivität und dem Auftreten peptischer Ulzera wurde erstmals 1950 postuliert (10). Doch erst im Jahre 1968 gelang es, den bakteriellen Ursprung der Ureaseaktivität aufzuzeigen, als man bei der

Untersuchung keimfreier Tiermägen keine Ureaseaktivität nachweisen konnte (11).

Mitte der 70er Jahre waren es Steer und Colin-Jones, die über eine Assoziation von Bakterien in Verbindung mit Gastritis bei 80% der Magenbiopsien von Patienten mit Magengeschwüren berichteten; die Befunde konnten durch die Persistenz, sowohl der Gastritis als auch der Bakterien, nach Abheilung der Geschwüre bestätigt werden (12;13).

Erst 1981 begann das Zeitalter der bakteriellen Infektion des Magens, als die australischen Wissenschaftler Warren und Marshall bei einem älteren russischen Patienten nach Gabe von Tetracyclin eine Besserung der Gastritis und ein Verschwinden der Bakterien auf der Magenschleimhaut beobachteten (14). Nach der ersten erfolgreichen Kultivierung 1982 folgten intensive histopathologische und mikrobiologische Untersuchungen, deren Ergebnisse ein Jahr später der Öffentlichkeit vorgestellt wurden (1;15). Wenig später folgte als Beweis für die infektiöse Genese der Gastritis die Erfüllung der Koch'schen Postulate über Isolierung, Kultivierung und Reinfektion u.a. durch Selbst-Inoculation mit dem Bakterium durch Marshall selbst (16).

Aufgrund gewisser Ähnlichkeiten ging man davon aus, daß das neu entdeckte Bakterium zum Genus *Campylobacter* gehörte und bezeichnete es als *Campylobacter pyloridis*. Später erfolgte aus grammatikalischen Gründen die Umbenennung in *Campylobacter pylori* (17;18). Erkenntnisse aus DNA-Analysen zeigten jedoch, daß die Zugehörigkeit des Keims zum *Campylobacter*-Genus nicht mehr aufrechterhalten werden konnte. Aus diesem Grund führte man 1989 das neue Genus *Helicobacter* ein und bezeichnete den Keim als *Helicobacter pylori* (19;20).

1.2. Epidemiologie

H.pylori ist weltweit verbreitet. Man geht davon aus, daß ca. 50% der Menschheit infiziert ist (21). Die Prävalenzen schwanken stark in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status des jeweiligen Landes (22). So findet man in

Entwicklungsländern eine höhere Durchseuchung mit *H.pylori* als in Westeuropa und den USA (23;24). Schon im Kindesalter werden in der Dritten Welt Prävalenzen bis 80% vorgefunden, während beispielsweise in den USA ca. 45% der Bevölkerung H.p.-positiv ist (21;25).

Regional scheinen ebenfalls große Unterschiede in der Infektionshäufigkeit mit *H.pylori* vorzuliegen (24;26;27). Es existieren einzelne Bevölkerungsgruppen, wie z.B. australische Ureinwohner, mit einer extrem niedrigen Seroprävalenz der H.p.-Infektion (27).

Auch die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse scheint eine Rolle für die Infektionshäufigkeit zu spielen. Gemäß einer Studie mit 485 asymptomatischen Probanden in den USA war die Durchseuchung in der schwarzen Bevölkerung mehr als doppelt so hoch wie in der weißen. Außerdem bestand ein umgekehrtes Verhältnis der Infektprävalenz zu Einkommen und absolvierter Schuljahre (25). Später veröffentlichte Studienergebnisse zeigten jedoch, daß in der schwarzen Bevölkerung einkommensunabhängig die H.p.-Durchseuchung höher ist als in der weißen Bevölkerung, was den Verdacht auf eine genetisch determinierte Disposition zur H.p.-Infektion nahelegt (28).

Aufgrund der hohen Prävalenz der H.p.-Infektion bei Kindern in Ländern mit hoher Durchseuchung geht man von einer Infektion überwiegend im frühen Kindesalter aus (29;30). Da die Serokonversionsraten von Kindern und Jugendlichen der westlichen Welt mit ca. 0,3 - 1% pro Jahr sehr niedrig sind, geht die Häufigkeit der H.p.-Infektion zumindest in den Industrieländern deutlich zurück (22;29). Die epidemiologischen Studien zur Prävalenz der *H.pylori*-Infektion zeigten ein sogenanntes Kohortenphänomen. Die Infektionshäufigkeit bei Kindern in den letzten Dekaden nimmt kontinuierlich ab, während Menschen im höheren Lebensalter deutlich häufiger mit *H.pylori* infiziert sind (29). Die wahrscheinliche Ursache dieses Kohortenphänomens ist eine Verbesserung der sozioökonomischen Bedingungen, insbesondere während der Kindheit (25). Zur Übertragung von *H.pylori* gibt es noch zahlreiche offene Fragen. Der Keim konnte bisher in Speichel, Magensaft, Zahnplaques und Stuhl nachgewiesen werden (31;20). Es wird angenommen, daß das Hauptreservoir von *H.pylori* der menschliche Magen ist, was eine Übertragung fäkal-oral oder oral-oral

wahrscheinlich macht (29). Möglicherweise stellen Zahnplaques und Zahnfleischtaschen aufgrund ihrer mikroaerophilen Bedingungen ebenfalls ein natürliches Reservoir des Keims dar (32;33).

Weitere Infektionswege von *H.pylori*, wie beispielsweise die Übertragung durch Katzen, Stubenfliegen oder Trinkwasser, werden kontrovers diskutiert oder konnten bisher nicht eindeutig belegt werden (34;35;36;37;38).

Allgemein anerkannt ist jedoch die Verbreitung der H.p.-Infektion innerhalb des Familienverbandes, insbesondere bei Vorliegen von beengten Wohnverhältnissen und Fehlen einer Warmwasserversorgung (29;39;40).

Zusammenfassend kann man in der westlichen Welt aufgrund des zuvor erwähnten Kohortenphänomens mit einem deutlichen Rückgang der H.p.-Infektion rechnen. Dies wird gestützt durch die Beobachtungen, daß auch die *H.pylori* assoziierten Erkrankungen wie Ulkus und Magenkarzinom weltweit abnehmen. Für die Entwicklungsländer mit konstant hoher Prävalenz ist eine gravierende Änderung der Infektionslage derzeit nicht in Sicht (29;41).

1.3. Eigenschaften und Virulenzfaktoren von *H.pylori*

Der Magen galt lange Zeit für das Wachstum von Bakterien als ungeeignet. Durch seine Schutzmechanismen, wie niedriger pH-Wert, Mukus und Peristaltik, schien der Magen resistent gegen jede Art der Kolonisierung durch Mikroorganismen zu sein. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses standen somit die Eigenschaften von *H.pylori*, die es dem Bakterium ermöglichen, unter diesen schwierigen ökologischen Bedingungen über Jahrzehnte erfolgreich zu überleben. Aus diesem Grund zählt *H.pylori*, trotz seiner späten Entdeckung, heute zu den am besten untersuchten Mikroorganismen.

H.pylori ist ein gebogenes oder spiralförmiges gram-negatives Stäbchen (19). Beobachtungen an älteren, in Wasser bebrüteten Kulturen oder solchen mit Antibiotikazusatz zeigten, daß ein Teil der Population eine kokkoide Gestalt

(Rundform) annimmt. Ihre Rolle hinsichtlich epidemiologischer Fragen und einer potentiellen Übertragungsform des Keims ist letztlich ungeklärt (29).

Die aufgrund hoher Nährstoffansprüche schwierige Anzucht von *H.pylori* gelingt am besten unter mikroaeroben Bedingungen (19).

Die Fähigkeit zur Produktion großer Mengen des Enzyms Urease gilt als einer der bedeutendsten Virulenzfaktoren von *H.pylori*. Urease ist ein nickelhaltiges Enzym, das die Hydrolyse von Harnstoff zu Ammoniak katalysiert. Im Gegensatz zu anderen Urease-bildenden Bakterien ist *H.pylori* jedoch in der Lage, große Mengen Urease aus der Zelle auszuschleusen und partiell auf der Zelloberfläche anzulagern. Ob es sich hierbei um einen aktiven Transportmechanismus oder um eine sog. altruistische Lyse handelt (durch bakteriellen Untergang wird Urease frei und lagert sich an benachbarte intakte Zellwände), ist letztlich noch ungeklärt (42). Bei der Kolonisation des Magens durch *H.pylori* umgibt sich der Keim nach Spaltung des im Magen in geringen Konzentrationen vorkommenden Harnstoffs mit einer Hülle von Ammoniak (19). Durch Neutralisation der aggressiven Magensäure gelingt es *H.pylori*, den pH-Wert im Zellinnern und in der unmittelbaren Umgebung im neutralen Bereich aufrechtzuerhalten (42).

Untersuchungen mit Urease-negativen *H.pylori*-Mutanten, die sofort nach Aufnahme durch die Magensäure zerstört wurden, schienen die lebenswichtige Funktion des Enzyms belegen zu können (43;44). Eaton et al. zeigten, daß Urease-Mutanten unter Säuresuppressionsbedingungen in gnotobiotischen Ferkeln ebenfalls nicht überlebensfähig waren; folglich muß es eine zweite bedeutende Funktion der Urease geben (45). Wahrscheinlich dient der Ammoniak dem Erreger als lebensnotwendige Stickstoffquelle zur Synthese von Aminosäuren (46). Erst kürzlich konnten jedoch erstmals Urease-negative *H.pylori*-Mutanten bei Patienten mit ulzeröser Duodenitis isoliert werden. Im Tierversuch gelang nach oraler Verabreichung der Urease-Mutanten deren erfolgreiche Kolonisation auf der Magenschleimhaut (47;48). Somit kann es sich bei der Urease nicht um einen essentiellen Virulenzfaktor handeln. Wirtsschädigende Effekte des Ammoniaks bzw. der Urease sind die direkt toxische Wirkung auf epitheliale Zellen, die Induktion der Apoptose der Zellen

der Magenschleimhaut und eine wichtige Rolle in der Aktivierung der Phagozytose (49;50;51). Interessant ist, daß die Urease in Tiermodellen bereits erfolgreich zur Herstellung eines Impfschutzes gegen eine H.p.-Infektion eingesetzt werden konnte (52;53;54).

Charakteristisch ist die Begeißelung des ca. 3 µm großen Bakteriums: 3-6 membranumhüllte Flagellen verleihen ihm genügend Motilität, sich auch im viskösen Milieu des Magenschleims fortzubewegen und so das gastrische Epithel zu erreichen (20;55).

Die Flagellenfilamente bestehen aus zwei Untereinheiten, *FlaA* und *FlaB* (56;57). Die Ausschaltung der korrespondierenden Gene bewirkt eine komplett aufgehobene bzw. stark eingeschränkte Motilität, je nachdem, ob ein oder beide Gene nicht exprimiert werden (58). Die Überlebensfähigkeit der Mikroorganismen im Magen ist dadurch stark limitiert, und die Keime werden spätestens nach einigen Tagen vollständig eliminiert (59).

Nach einhelliger Meinung kommt der Adhärenz, also der Fähigkeit zur Bindung von *H.pylori* an Magenepithelzellen, ebenfalls eine wichtige Bedeutung für die Kolonisation der Magenschleimhaut zu (42). Die Eigenschaft der Bindung an Epitheloberflächen scheint, zumindest *in vivo*, eine hohe Wirts- und Organspezifität zu haben. Dies legt die Vermutung nahe, daß das gastrische Epithel spezifische H.p.-Rezeptoren besitzt (60;61). Unterstützt wird diese Theorie von der Beobachtung, daß nach Andockung von *H.pylori* an die Magenepithelzelle eine Kondensation von Aktin und Phosphorylierung von Tyrosinresten stattfindet und es zur Ausbildung von podestartigen Fortsätzen auf der Wirtszelloberfläche kommt (62). In den letzten Jahren konnten verschiedene Adhäsine (Strukturen, die für die Bindung an epithelialen Oberflächen verantwortlich sind), wie z.B. *BabA2*, identifiziert werden (63). Dieses an der Erregeroberfläche lokalisierte Adhäsine ist verantwortlich für die Bindung von *H.pylori* an das Blutgruppenantigen Lewis-b. Damit könnte die schon lange bekannte Häufung des Ulkusleidens bei Menschen der Blutgruppe 0, die Lewis-b-Blutgruppen-Antigen exprimieren, erklärt werden (42;64). Die Adhäsine gehören zu einer Gruppe von Proteinen, die an der Außenseite der

Bakterienzelle lokalisiert sind und *Helicobacter outer membrane proteins*, kurz *hop*, genannt werden (65).

Nach wie vor offen ist, welche Adhäsine *in vivo* essentiell für *H.pylori* sind (42).

Eine wichtige Funktion bei der Induktion von Schleimhautläsionen scheint das von ca. 50% der *Helicobacter*-Stämme exprimierte *vakuolisierende Zytotoxin (VacA)* zu haben. *Telford et al.* gelang es im Mausmodell, nach oraler Verabreichung von *VacA*, die Ausbildung von Erosionen und Ulzerationen auf der Schleimhaut zu induzieren (66). Das korrespondierende *vacA*-Gen kodiert für ein 140-kDa-Vorläufertoxin, das aktiv aus der bakteriellen Zelle geschleußt wird (42). Eine 87-kDa-Untereinheit, das wirksame *VacA*, erfährt durch Einwirkung von Säure und Pepsin Konformationsänderungen, die es in den voll aktivierten Zustand überführen (67). *VacA* induziert auf bisher ungeklärte Weise eine Vakuolisierung intrazellulärer Membranen (68). Die Erkenntnis, daß toxinbildende H.p.-Stämme signifikant häufiger von Ulkuspatienten als von Patienten mit unkompliziert verlaufender Gastritis isoliert werden konnten, legt die wichtige Rolle von *VacA* bei der Ulkuserstehung nahe (69). Andererseits wurde ein Fehlen des Toxins bei 30% der Ulkuspatienten beobachtet und 30 - 40% der asymptomatischen H.p.-positiven Patienten weisen *VacA*-produzierende Stämme auf. Es kann sich somit nicht um einen essentiellen Faktor der Ulzerogenese handeln (69;70;71;72).

Bis heute weitgehend ungeklärt ist die Funktion des *Cytotoxin-assoziierten Antigens (CagA)*. Der Name hat historische Gründe beruhend auf der Annahme, daß das 128 kDa-Protein die *VacA*-Produktion beeinflussen würde. In der Tat korreliert das Vorhandensein des *cagA*-Gens mit der Expression des Zytotoxins (73;74). Allerdings hat die Entfernung des *cagA*-Gens bei *VacA*-bildenden H.p.-Stämmen keine Auswirkung auf die Zytotoxinbildung (75). Die Anwesenheit des *cagA*-Gens ist jedoch mit schwereren Verläufen der H.p.-Infektion assoziiert (42). Mehrere Studien belegen, daß *cagA* weitaus häufiger bei Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit als bei Patienten mit asymptomatischer Gastritis vorkommt (74;76;77;78). Umstritten ist die Häufung des *cagA* bei *H.pylori*-infizierten Patienten mit Magenkarzinom (79;80;81;82). Die Abwesenheit von *cagA* ist mit dem Fehlen einer ganzen Gruppe von ca. 30

Genen vergesellschaftet. Diese wird als *Cag-Pathogenitätsinsel* bezeichnet (83;84). Lediglich zwei dieser Gene, *picA* und *picB*, konnten bis heute näher charakterisiert werden. Sie scheinen erforderlich für eine starke Ausschüttung von IL-8 aus Epithelzellen zu sein. IL-8 ist ein Zytokin, dem man eine zentrale Rolle in der Ulkus- und Gastritispathogenese zuschreibt (42).

Die Entdeckung, daß Gene bzw. ganze Gengruppen nicht bei allen H.p.-Stämmen nachgewiesen werden können, ist bezeichnend für die außerordentlich hohe genetische Variabilität von *H.pylori*. Ursache dieser Variabilität ist wahrscheinlich die Eigenschaft des Keims, das Genom innerhalb der gleichen Spezies rekombinieren zu können, wobei Verluste ganzer Gengruppen vorkommen. *Suerbaum et al.* fanden heraus, daß innerhalb eines Individuums mehrere verschiedene H.p.-Isolate nebeneinander existieren und mit hoher Frequenz DNA austauschen (85).

Nachfolgend sollen weitere Eigenschaften von *H.pylori* erwähnt werden, die als potentielle Virulenzfaktoren diskutiert werden, deren Bedeutung aber letztlich noch völlig offen ist. Die Lipopolysaccharidstruktur (LPS) der äußeren bakteriellen Membran des Keims wird für eine vermehrte Freisetzung von Pepsinogen aus den Magenhauptzellen verantwortlich gemacht, was zur Schleimhautschädigung beitragen könnte (86). Des weiteren sollen einige Stämme mit bestimmten Bausteinen der LPS in der Lage sein, sich dem Immunsystem durch Antigen-Mimikry zu entziehen, wobei allerdings eine Assoziation zu einem schwereren Verlauf der H.p.-Infektion nicht bewiesen ist (60).

Auch über die Bedeutung der Produktion verschiedener Enzyme wie z.B. Phospholipasen, Alkoholdehydrogenase, Katalase oder Superoxiddismutase besteht weiterhin Unklarheit (60).

H.pylori scheint es weiterhin möglich zu sein, Autoimmunantikörper zu induzieren, die gegen Zellen der Magenschleimhaut gerichtet sind (87;88). In diesen Zusammenhang gehört auch die Entdeckung zweier sog. Hitzeschockproteine *HspA* und *HspB* (89). Gegen *HspB* wird im Verlauf der Infektion ein hoher Antikörpertiter ausgebildet. Es wird vermutet, daß kreuzreagierende *HspB*-Antikörper an der Schleimhautschädigung beteiligt sind (87).

1.4. *Helicobacter pylori* – Assoziierte Erkrankungen

Die Entdeckung von *H.pylori* führte zu einer neuen Klassifikation der Gastritis, bei der erstmals ätiopathogenetische Faktoren berücksichtigt wurden.

Danach ist die überwiegende Mehrheit der Gastritiden mit ca. 80 - 90% bakteriell-infektiöser Herkunft (Typ B), also H.p.-induziert. Weniger häufig ist die durch Medikamente oder Gallereflux induzierte chemische Gastritis mit 7 - 15% (Typ C). Mit 3 - 6% seltener findet sich die auf Korpus und Fundus beschränkte Autoimmungastritis (Typ A), bei der Autoantikörper gegen Parietalzellen bzw. den intrinsic factor die Schleimhautschädigung induzieren (90).

Bei Infektion mit *H.pylori* kommt es nach Adhärenz des Bakteriums am gastrischen Epithel zur Ausbildung einer akuten Gastritis, gekennzeichnet durch deutliche Infiltration der Magenschleimhaut mit neutrophilen Granulozyten (91; 92). Obwohl sich der Keim auf dem gesamten gastrischen Epithel ansiedelt, ist die H.p.-Dichte und die Ausprägung der Entzündung in der Antrumregion am stärksten. In den meisten Fällen gelingt es dem Wirt nicht, den Eindringling erfolgreich zu eliminieren, so daß die akute Gastritis in eine chronisch-aktive Gastritis übergeht, die durch zusätzliche Infiltrate von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen charakterisiert ist (93).

Es ist umstritten, inwieweit die H.p.-Gastritis für dyspeptische Symptome verantwortlich ist bzw. ein morphologisches Korrelat der funktionellen Dyspepsie darstellt (33).

Die chronisch-aktive Typ-B-Gastritis stellt den Ausgangspunkt für das Ulkusleiden und andere H.p.-Folgekrankheiten dar (94).

Bei über 90% aller Patienten mit Duodenalulzera und 70 – 80% der Patienten mit Magenulzera findet sich eine chronisch-aktive H.p.-Gastritis (95). Allerdings ist der Anteil der Personen, die im Verlauf einer chronisch-aktiven Typ-B-Gastritis ein peptisches Ulkus entwickeln, mit ca. 10% relativ gering (96;97). Ursache hierfür könnten Virulenzunterschiede verschiedener H.p.-Stämme oder prädisponierende Wirtsfaktoren sein.

Nach wie vor gilt eine temporär erhöhte Magensäuresekretion als notwendige Bedingung für die Entwicklung eines Duodenalulkus. Es wird angenommen,

daß die überschüssige Säure in den Bulbus gelangt und dort die ungeschützte Schleimhaut schädigt (97). Die auf diese Weise entstandenen Erosionen werden inkomplett durch Magenepithel ersetzt. Die gastrale Metaplasie bietet die Voraussetzung für eine Besiedlung mit *H.pylori* (98). Im weiteren kommt es zur H.p.-induzierten Bulbusduodenitis, die unter anhaltender Säureeinwirkung letztendlich zum Ulcus duodeni führt (97).

Für die Entwicklung der überwiegenden Zahl der Magenerkrankungen scheint der wichtigste pathogenetische Faktor die chronisch-aktive Typ-B-Gastritis zu sein (20). Dafür spricht die Hauptlokalisation des Ulcus ventriculi in der Antrumschleimhaut. Warum das Magenulcus bevorzugt an der kleinen Kurvatur auftritt, während die Gastritis diffuser Natur ist, wird auf anatomische Einflüsse zurückgeführt (99;100;101). Treffendster Beweis für die kausale Beziehung der H.p.-Gastritis mit dem Ulcusleiden ist die in verschiedenen Studien erwiesene, drastisch gesenkte Rezidivquote nach H.p.-Eradikation (102;103;104).

Folge der Langzeitinfektion mit *H.pylori* ist die bei 40 - 50% der Patienten entstehende atrophische Gastritis, die häufig fokal begrenzt und mit einer intestinalen Metaplasie vergesellschaftet ist (97;105). Schon vor Wiederentdeckung von *H.pylori* stand die intestinale Metaplasie in Verdacht, wichtiger Zwischenschritt bei der Entstehung eines Magenkarzinoms zu sein (106). Epidemiologische Studien zeigten, daß das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei gleichzeitig bestehender H.p.-Gastritis um das 3 - 8-fache erhöht ist (105;107;108;109). Aus diesem Grund wurde der Keim 1994 von der WHO als definitives Kanzerogen eingestuft (110). Allerdings scheint die Bedeutung für die Karzinogenese begrenzt zu sein, wenn man bedenkt, daß weniger als 0,1% der H.p.-positiven Menschen ein Magenkarzinom entwickeln (93).

Eine weitere mit *H.pylori* assoziierte Erkrankung ist das MALT-Lymphom des Magens (MALT= *mucosa-associated lymphoid tissue*). In der normalen Magenschleimhaut sind nur vereinzelt Lymphfollikel nachzuweisen. Die H.p.-induzierte Gastritis führt im Magen zu einer Induktion lymphozytärer Aggregate. Die H.p.-Besiedlung des Magens stellt damit eine wichtige Grundbedingung für die Entstehung von MALT-Lymphomen dar (111;112). In verschiedenen

Studien wurden komplette Regressionen niedrig-maligner MALT-Lymphome nach Keimeradikation nachgewiesen (113). Jüngst veröffentlichte Studienergebnisse deuten auf eine höhere Prävalenz primärer MALT-Lymphome bei gastraler Besiedlung mit *Helicobacter heilmannii*, einer weiteren Spezies aus dem Helicobacter-Genus, hin (114).

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe potentieller H.p.-assoziierter extra-gastrointestinaler Erkrankungen beschrieben (33). Dazu gehören beispielsweise Haut- und Autoimmunerkrankungen, Kopfschmerzen vom Migräne-Typ und die Koronare Herzkrankheit (KHK) (115;116;117;118;119;120;121). Der epidemiologische Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und der KHK konnte jedoch in nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden (122). Ob sich diese unterschiedlichen Erkrankungen wirklich als Folge einer H.p.-Langzeitinfektion herausstellen, ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen und erscheint mehr als fraglich.

1.5. Therapie von *H.pylori*-Infektionen

Mit der Erkenntnis, daß es sich beim peptischen Ulkus überwiegend um eine Infektionskrankheit handelt, wurde erstmals ein kausaler Therapieansatz möglich. Doch die Suche nach geeigneten Medikamenten zur Eradikation (= Ausrottung) des Keims gestaltete sich schwierig. Einerseits ist *H.pylori* durch seine Lokalisation in der schützenden Mukusschicht für Antibiotika weder über das Magenumen noch auf systemischem Weg gut zu erreichen; zum andern verlieren viele Antibiotika partiell ihre Wirksamkeit durch Einwirkung der Säure im aziden Milieu des Magens (123).

Als antibiotisch wirksame Substanzen haben sich Amoxicillin, Clarithromycin sowie Nitroimidazole wie Metronidazol und Tinidazol bewährt. Sowohl Amoxicillin als auch Clarithromycin erzielen *in vitro* bei sehr geringen minimalen Hemmkonzentrationen eine hohe bakterizide Wirkung (124). Beide Substanzen sind relativ säurestabil. Ihre Wirksamkeit ist pH-abhängig, so daß die minimalen Hemmkonzentrationen bei Anstieg des pH-Wertes noch abnehmen (125).

Während für Amoxicillin keine nennenswerten Resistenzentwicklungen beschrieben sind, liegt die Häufigkeit primär Clarithromycin-resistenter H.p.-Stämme regional unterschiedlich bei 2 - 15% (126;127;123).

Nitroimidazole, wie z.B. das Metronidazol, sind zwar *in vitro* gegen H.pylori weniger effizient, verfügen jedoch über eine säurestabile Wirkung. Der Nachteil von Metronidazol ist allerdings das häufige Vorkommen primärer Resistenzen (5 - 50% in der westlichen Welt und 80 - 100% in Entwicklungsländern) sowie die nahezu 100%ige Induktion sekundärer Resistenzen bei Fehlschlägen der Therapie (124;128).

Protonenpumpenhemmer (PPH) werden zur Unterstützung der antibiotischen Therapie eingesetzt. Sie führen über eine Blockade der Säuresekretion im Magen zu einem pH-Anstieg. Ihre Hauptwirkung liegt in der Verbesserung der Antibiotikaaktivität durch Anhebung des pH-Wertes (129).

Bereits in früheren Jahren wurde kolloidales Wismutsubcitrat therapeutisch bei Ulkuspatienten eingesetzt (130). Inzwischen konnte gezeigt werden, daß Wismut zu einer Suppression von *H.pylori* durch eine Auflösung der Epitheladhäsion, Zerstörung bakterieller Strukturen und Unterdrückung der Enzymproduktion des Keims führt. Der genaue Wirkmechanismus ist aber noch nicht eindeutig geklärt.

Monotherapien mit Wismutsalzen oder einzelnen Antibiotika konnten sich mit Eradikationsraten von meist unter 30% nicht durchsetzen (131). Auch Zweier-Kombinationen aus Wismutsalzen und einem Antibiotikum (z.B. Amoxicillin) führten nur bei ca. der Hälfte der Patienten zum Therapieerfolg.

Erst die sog. Klassische Tripeltherapie, bestehend aus Wismutsalz, Metronidazol und Amoxicillin bzw. Tetrazyclin, erreichte akzeptable Eradikationsquoten von 73 bzw. 94% (131). Nachteil dieses Schemas ist, neben seiner hohen Komplexität, die hohe Nebenwirkungsrate (124).

Eine Ergänzung der Tripeltherapie um einen PPH als sog. Quadrupeltherapie erhöht den Anteil der erfolgreichen Helicobacter-Eradikationen. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von ca. 80% und der folglich hohen Quote von Therapieabbruchern gilt dieses Schema als zweite Wahl und wird bei Therapieversagern eingesetzt (132;133;123;93).

Deutlich besser verträglich ist dagegen die duale Therapie mit der Kombination eines PPHs und dem Antibiotikum Amoxicillin. Die Streubreite der Eradikationsraten des PPHs Omeprazol in Kombination mit Amoxicillin war mit 0-92% allerdings außerordentlich groß (124). Eine Metaanalyse ergab einen durchschnittlichen Therapieerfolg dieses Schemas bei Gabe über 14 Tage von 54% bzw. 62% (134). Aus diesem Grund wurde die duale Therapie inzwischen wieder vollständig verlassen (133;134;135;136;137).

Die empfohlenen Therapieschemata zur Sanierung der H.p.-Infektion sind zur Zeit die Tripeltherapie mit der Kombination von zwei Antibiotika und einem PPH. Diese werden in der Regel zweimal pro Tag über sieben Tage verabreicht (93;138). Sowohl die sog. *Italienische* (PPH, Clarithromycin und Metronidazol) als auch die *Französische* Tripeltherapie (PPH, Clarithromycin und Amoxicillin) erzielten in allen Studien unter einwöchiger Applikation mit 85 - 95% bzw. 90 - 95% durchweg hohe Therapieerfolge (139;140;141;142).

Kontrovers diskutiert wird weiterhin, ob eine Substitution des PPH durch einen H₂-Blocker zu einer Verschlechterung der Therapieergebnisse führt. Hentschel et al. konnten zeigen, daß ca. 90% der über zwölf Tage mit Ranitidin, Amoxicillin und Metronidazol behandelten Patienten erfolgreich therapiert werden konnten (103).

Ranitidin-Wismut-Zitrat (RWZ) ist das erste speziell zur Eradikation von *H.pylori* entwickelte Medikament (33). Es verbindet die antisekretorische Eigenschaft des H₂-Blockers mit der schleimhautschützenden und anti-*H.pylori*-Wirkung von Wismut. Studienergebnisse dokumentieren beachtliche Erfolgsquoten zwischen 86% und 95% sowohl bei ein- als auch zweiwöchiger Verabreichung von RWZ in Kombination mit zwei Antibiotika (143;144;145). Ähnlich wie die modifizierte Tripeltherapie scheinen RWZ-Tripelschemata signifikant seltener die Entwicklung antibiotikaresistenter H.p.-Stämme zu induzieren (146;147;148).

Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich diese Alternative zur Sanierung der H.p.-Infektion künftig in der Praxis gegen die etablierten Tripeltherapien durchsetzen kann (149).

1.6. Ziel der Studie

Nach den Konsensusempfehlungen der DGVS 1996 beschränkt sich die Indikation zur Eradikation von *H.pylori* im wesentlichen auf das Ulkus und die MALT-Lymphome (93). Die 1997 erstellten Maastricht-Kriterien der EHPSG (*European Helicobacter pylori study group*) erweitern das Indikationsspektrum um funktionelle Beschwerden, Prophylaxe des Magenkarzinoms und den Wunsch des Patienten (138). Die Indikation zur H.p.-Therapie bei den niedergelassenen Kollegen/-innen unterliegt jedoch oft Einflußfaktoren, die in den Konsensuskonferenzen unzureichend berücksichtigt werden.

Die sehr guten Therapieergebnisse zur Eradikation von *H.pylori* sind nahezu alle in klinischen Studien im Krankenhaus erzielt worden (139;140;141;142). Im Krankenhaus werden die Patienten gut überwacht und die Compliance ist entsprechend hoch. Demgegenüber wird die Sanierung der H.p.-Infektion in der Praxis vorwiegend ambulant durchgeführt. Die Datenlage über Indikation und Erfolgsquoten einer H.p.-Therapie beim niedergelassenen Arzt ist recht spärlich. Die bisher wenigen Veröffentlichungen aus dem Niedergelassenenbereich deuten darauf hin, daß die Ergebnisse der H.p.-Sanierung in Studien aus der Klinik sich in der Praxis nicht unbedingt reproduzieren lassen (150;151). Die Ursachen dafür mögen vielfältig sein. Neben der verminderten Compliance und ethnischer Unterschiede könnte die Selektionierung der Patienten in Studien aus der Klinik eine Rolle spielen (152).

Dies war der Anlass für uns, eine prospektive Studie über Indikation und Erfolg einer H.p.-Eradikation bei niedergelassenen Internisten/-innen durchzuführen.

Mit dieser Studie wollten wir folgende Fragestellungen bearbeiten:

- Was sind die häufigsten Indikationen für die *H.pylori*-Therapie in der Praxis?
- Unterscheiden sich die Indikationen im ambulanten Bereich von den Empfehlungen der verschiedenen Konsensuskonferenzen?
- Welche Schemata werden in der Praxis angewandt?
- Wie sind die Erfolgsraten in der Praxis?
- Welche Einflußfaktoren für den Therapieerfolg gibt es im niedergelassenen Bereich?

2. Material und Methoden

2.1. Rekrutierung der Patienten

Für die Rekrutierung der Patienten wurde ein zeitlicher Rahmen von sechs Monaten festgesetzt. Es wurden alle niedergelassenen Kollegen/-innen, die im Raum Marburg in der Praxis Endoskopien durchführen, kontaktiert. Auf das Schreiben antworteten neun der Niedergelassenen-Praxen mit Interesse an einer Teilnahme an der Studie. Nach einem Gesprächstermin vor Ort mit Erläuterung des Studienprotokolls waren alle neun Praxen bereit, an der Studie teilzunehmen. Letztlich konnte eine erfolgreiche Zusammenarbeit jedoch nur mit sieben niedergelassenen Ärzten/-innen realisiert werden. Die Gründe dafür waren, daß in einer Gemeinschaftspraxis der Zeitpunkt des Studienbeginns zusammen mit dem Umzug der Praxis fiel. Der zusätzliche Zeitaufwand für die erforderliche Dokumentation der Studienpatienten konnte nicht aufgebracht werden. Im anderen Fall wurde während der sechsmonatigen Rekrutierungszeit aufgrund geringer Anzahl durchgeführter Gastroskopien kein einziger Patient in die Studie aufgenommen.

Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 287 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei ausgeglichener Geschlechterverteilung (143 weibliche Patientinnen gegenüber 144 männlichen Patienten) betrug der Altersdurchschnitt 51,45 Jahre bei einer Standardabweichung von 14,77 Jahren.

2.2. Ein- und Ausschlußkriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die sich in den sieben Praxen mit einer entsprechenden Symptomatik vorstellten und bei denen der behandelnde Arzt die Indikation zur Gastroskopie und Therapie einer nachgewiesenen *H.pylori*-Infektion stellte. Das einzige Ausschlußkriterium war

die Ablehnung des Patienten, die benötigten Daten zu erfassen und im Rahmen der Studie anonym zu dokumentieren.

2.3. Untersuchungen im Rahmen der Studie

2.3.1. Fragebogen vor Behandlung und bei der Kontrolluntersuchung

Es wurde ein initialer Fragebogen entwickelt, der durch die jeweiligen internistischen Kollegen/-innen nach Indikationsstellung zur Eradikation von *H.pylori* ausgefüllt werden mußte. Um dem erheblichen Zeitmangel der niedergelassenen Ärzte/-innen gerecht zu werden, entwarfen wir einen Fragebogen zum Ankreuzen, der es den Kollegen/-innen ermöglichen sollte, ihn mit minimalem Zeitaufwand auszufüllen.

Wir fragten zum einen nach den allgemeinen Patientendaten (Initialen, Alter, Geschlecht, Nationalität und Telefonnummer [freiwillig]). Weiterhin sollten Angaben zur Anamnese der Patienten (Nikotin- und NSAR-Abusus, berufliche Tätigkeit, Vortherapie und Familienanamnese bezüglich Ulkus und Magen-CA) gemacht werden. Außerdem wurden die Symptomatik der Patienten, der Gastroskopiebefund, die durchgeführte H.p.-Diagnostik, die Indikation zur Eradikation und die beabsichtigte Therapie und Kontrolle (Art und Datum) dokumentiert. *Siehe Anhang.*

Ein zweiter Fragebogen mußte zum Zeitpunkt der Therapiekontrolle ausgefüllt werden. Die Befragung richtete sich hier direkt an die Patienten und wurde entweder durch das Praxispersonal, den Kollegen/-innen selbst oder durch uns ausgeführt. Auch hier entwickelten wir einen kurzen und rasch ausfüllbaren Bogen zum Ankreuzen.

Hierbei wurden ebenfalls kurz die allgemeinen Patientendaten dokumentiert, sowie nach Verlauf der Symptomatik, Medikamenteneinnahme und evtl. aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt. Zusätzlich konnte durch die niedergelassenen Ärzte/-innen der Befund der Kontrollendoskopie und das Ergebnis der Kontrolluntersuchung eingetragen werden. *Siehe Anhang.*

2.3.2. C13-Atemtest zur Therapiekontrolle

Die Methode zur Kontrolle des Therapieerfolges der *Helicobacter*-Eradikation wurde den niedergelassenen Ärzten/-innen überlassen. Wir stellten ihnen zur Therapiekontrolle als nicht-invasives Verfahren den C13-Atemtest zur Verfügung. Die Praxen wurden regelmäßig mit den Tests beliefert und die durchgeführten Atemtests wurden von uns gemessen und ausgewertet. Vor Beginn der Studie erfolgte für das Praxispersonal sowohl eine mündliche als auch eine schriftliche Anleitung zur Durchführung des meist unbekanntesten Tests. *Siehe Anhang.*

2.4. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Die niedergelassenen Kollegen/-innen wurden dazu angehalten, in keiner Weise die Methodik ihrer üblichen Diagnosesicherung, Indikationsstellung zur Eradikation und üblicherweise angewandten Therapieschemata zu ändern.

2.4.1. Nachweis der *H.pylori*-Infektion

Je nach Praxis wurde die Diagnose einer H.p.-Infektion durch Histologie, Ureasetest oder C13-Atemtest gestellt. Bei einigen Patienten kam auch eine Kombination dieser Untersuchungen zur Anwendung.

- Histologie: zur histologischen Gewebeuntersuchung gehört die Entnahme zweier Biopsate aus der Antrumschleimhaut mit nachfolgender Standardfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE), Methylene-Blau oder modifizierter *Giemsa*-Färbung.
- Ureasetest: das Prinzip des Tests beruht auf der ausgeprägten Eigenschaft von *H.pylori*, die Umwandlung von Harnstoff in

Ammoniak zu katalysieren. Dies geht einher mit der Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich. Durch Aktivierung eines Farbindikators kann so die Anwesenheit des Keims nachgewiesen werden. In der Regel führt man den Test an jeweils einer Biopsie aus Antrum und Korpus durch, die man einem harnstoffreichen Medium zuführt (z.B. HUT-Test).

-C13-Atemtest: Ähnlich wie beim Ureasetest wird hier ebenfalls die hohe Aktivität des Ureaseenzym von *H.pylori* genutzt. Bei der Umwandlung des Harnstoffs entsteht neben Ammoniak CO₂, das über den Blutweg zur Lunge gelangt und dort abgeatmet wird. Verabreicht man oral eine definierte Menge C13-markierten Harnstoffs, kann man nach Sammlung der Atemproben vor und 30 Minuten nach der Substrataufnahme den Gehalt an C13 in der CO₂-Fraktion der Ausatemungsluft spektrometrisch messen (Protokoll zur Durchführung im Anhang).

2.4.2. Indikationsstellung zur Sanierung der H.p.-Infektion

Die Indikation zur Eradikation wurde nach gesicherter H.p.-Infektion durch die behandelnden Internisten/-innen gestellt. Einige Patienten wurden auf eigenen Wunsch hin behandelt. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Fragebogen vor Behandlung mit Angaben zur Indikationsstellung durch den/die Kollegen/-innen ausgefüllt, und mit dem Patienten ein Termin zur Therapiekontrolle frühestens vier Wochen nach Beendigung der Medikamenteneinnahme vereinbart.

2.4.3. Wahl des Therapieschemas

Die Wahl des Therapieschemas zur H.p.-Sanierung wurde völlig den behandelnden Kollegen/-innen in der Praxis überlassen. Es gab in jeder an der Studie beteiligten Praxis ein bevorzugtes Standardschema, das jedoch nicht ausschließlich verwandt wurde. Insgesamt wurden sieben verschiedene Therapieschemata im Rahmen der Studie eingesetzt und in den Fragebögen dokumentiert (siehe Tab. 1).

Tab. 1 Eingesetzte Therapieschemata - Erläuterung

I. Italienische Tripeltherapie

- Protonenpumpenhemmer (2 x 1 Standarddosis* / Tag)	über 7 Tage
- Clarithromycin (2 x 250 mg / Tag)	über 7 Tage
- Metronidazol (2 x 400 mg / Tag)	über 7 Tage

II. Französische Tripeltherapie

- Protonenpumpenhemmer (2 x 1 Standarddosis* / Tag)	über 7 Tage
- Clarithromycin (2 x 500 mg / Tag)	über 7 Tage
- Amoxicillin (2 x 1 g / Tag)	über 7 Tage

III. Duale Therapie

- Protonenpumpenhemmer (2 x 1 Standarddosis* / Tag)	über 10-14d
- Amoxicillin (2 x 1 g / Tag)	über 10-14d

IV. Ranitidin-Therapie

- Ranitidin (1 x 300 mg / Tag)	über 7 Tage
- Clarithromycin (2 x 500 mg / Tag)	über 7 Tage
- Metronidazol (2 x 600 mg / Tag)	über 7 Tage

V. Andere

1) - Protonenpumpenhemmer (2 x 1 Standarddosis* / Tag)	über 7 Tage
- Azithromycin (2 x 250 mg / Tag)	über 7 Tage
- Metronidazol (3 x 250 mg / Tag)	über 7 Tage
2) - Protonenpumpenhemmer (2 x 1 Standarddosis* / Tag)	über 6 Tage
- Azithromycin (1 x 250 mg / Tag)	über 6 Tage
- Tinidazol (1 x 1 g / Tag)	über 6 Tage
3) - Clarithromycin (2 x 250 mg / Tag)	über 7 Tage
- Amoxicillin (2 x 1 g / Tag)	über 7 Tage
- Metronidazol (2 x 400 mg / Tag)	über 7 Tage

*Omeprazol 20mg, Lansoprazol 30mg, Pantoprazol 40mg

2.4.4. Kontrolluntersuchung

Die Einbestellung der Patienten zur Kontrolluntersuchung frühestens vier Wochen nach Beendigung der Medikamenteneinnahme erfolgte durch das Praxispersonal. Eine endoskopische Kontrolluntersuchung wurde durchgeführt, wenn die niedergelassenen Kollegen/-innen hierfür eine Indikation sahen. Hierbei wurde dann der Therapieerfolg der *Helicobacter*-Sanierung histologisch und / oder mit dem Ureasetest überprüft. Ergab sich keine Indikation für eine Kontrollgastroskopie, so wurde der nicht-invasive C13-Atemtest zur Erfolgskontrolle angewandt. Die gastroscopischen Therapiekontrollen (Histologie und Ureasetest) führte der jeweilige behandelnde Internist aus, während die Durchführung des C13-Atemtests entweder durch das Praxispersonal oder durch uns erfolgte. Letzteres fand entweder in der Praxis selbst oder direkt beim Patienten zu Hause statt. Während oder im Anschluß an die Kontrolluntersuchung wurden die Patienten anhand des zweiten Fragebogens befragt. Auch diese Befragung erfolgte entweder durch die niedergelassenen Ärzte/-innen, das Praxispersonal oder direkt durch uns.

Patienten, die vor Ablauf der vier Wochen nach Beendigung der Medikamenteneinnahme zur Kontrolle kamen, wurden zu einem späterem Zeitpunkt erneut einbestellt und mittels C13-Atemtest kontrolliert.

Bei Nichterscheinen zum Kontrolltermin wurden ebenfalls die Patienten erneut durch die Praxis kontaktiert und ein Termin zu einem späterem Zeitpunkt vereinbart. Bei wiederholtem Fehlen offerierten wir den Patienten die Therapiekontrolle bei ihnen zu Hause.

2.5. Definitionen

Als H.p.-infiziert wurden Patienten bezeichnet, bei denen *H.pylori* entweder durch die histologische Gewebeuntersuchung, durch den Ureasetest *oder* den C13-Atemtest nachgewiesen werden konnte.

H.p.-negativ definierten wir Patienten, bei denen in keiner bei ihnen durchgeführten Untersuchung eine Infektion mit *H.pylori* vorhanden war.

Als Therapieerfolg wurde gewertet, wenn bei der Kontrolluntersuchung mit den entsprechenden Tests keine *H.pylori*-Infektion mehr nachweisbar war. Dabei mußte das Zeitintervall zwischen Beendigung der Therapie und Kontrolluntersuchung mindestens vier Wochen betragen.

2.6. Statistik

Zur Auswertung der Studie erfolgte die Dateneingabe in Microsoft Excel 97 für Windows 95 (Microsoft, Seattle, WA). Die Daten wurden teilweise mittels SPSS 8.0 für Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) statistisch analysiert. Einfluß von Geschlecht, Nikotinabusus, NSAR-Abusus und Nationalität auf den Gesamttherapieerfolg wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests und des T-Tests auf statistische Signifikanz überprüft. Weiterhin analysierten wir die Abhängigkeit der Eradikationsquote von der Nationalität der Patienten unter den beiden im Rahmen der Studie am häufigsten eingesetzten Schemata ebenfalls mit o.g. statistischen Tests. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen; als hochsignifikant galten p-Werte $< 0,01$.

3. Ergebnisse

3.1. Diagnostik der *H.pylori*-Infektion

3.1.1. Primäre Diagnostik

In den Praxen wurden innerhalb der sechs Monate 287 Patienten konsekutiv in die Studie aufgenommen. Die Infektion mit *H.pylori* wurde bei 145/287 Patienten (50,52%) durch histologische Gewebeuntersuchung gesichert, bei 65/287 Patienten (22,65%) des Gesamtkollektivs mittels Ureasetest und bei 9/287 Patienten (3,14%) durch einen C13-Atemtest.

Eine zweifache Diagnosesicherung wurde bei 68/287 Patienten (23,69%) durchgeführt. Bei 59/287 Patienten (20,56%) wurde sowohl ein Ureasetest als auch eine Histologie durchgeführt. Bei sechs Patienten (3,09%) führte dies zu differierenden Ergebnissen. Vier dieser Patienten (1,39%) zeigten eine H.p.-positive Histologie, während der Ureasetest negativ ausfiel. Bei zwei Patienten (0,70%) kam es zu H.p.-positiven Ureasetests bei negativer Histologie. Bei allen sechs Patienten wurde eine H.p.-Infektion angenommen und konsekutiv eine Eradikation eingeleitet.

Insgesamt 7/287 Patienten (2,44%) wurden sowohl einer histologischen Gewebeuntersuchung, als auch einem C13-Atemtest unterzogen. Bei *einem* Patienten (0,35%) kam es zu einem H.p.-positiven C13-Atemtest bei negativer Histologie. Auch dieser Patient wurde als H.p.-positiv gewertet.

Bei *einem* weiteren Patienten (0,35%) wurde sowohl eine histologische Untersuchung, ein Ureasetest als auch ein C13-Atemtest durchgeführt; obwohl Histologie als auch Ureasetest negativ ausfielen und lediglich der C13-Atemtest H.p.-positiv war, nahm man eine H.p.-Infektion an und leitete eine Therapie ein (siehe Tab. 2).

Tab. 2 Diagnostik der <i>H.pylori</i>-Infektion		
	Anzahl	v.H.
Gesamt	287	100 %
Ureasetest	65	22,65 %
Histologie	145	50,52 %
C13-Atemtest	9	3,14 %
Ureasetest / Histologie	59	20,56 %
Histologie / C13-Atemtest	7	2,44 %
Ureasetest / C13-Atemtest	1	0,35 %
Urease / Histologie / Atemtest	1	0,35 %

3.1.2. Kontrolle der erfolgreichen *Helicobacter*-Eradikation

Die Kontrolle der H.p.-Eradikation, die frühestens vier Wochen nach Einnahme der Medikation erfolgte, wurde überwiegend [238/287 (82,93%)] mit dem C13-Atemtest ausgeführt. Lediglich bei acht Patienten (2,79%) wurde ausschließlich mittels histologischer Gewebeuntersuchung kontrolliert, während der Ureasetest alleine nur ein einziges Mal durchgeführt wurde [1/287 (0,35%)].

Bei 37/287 Patienten (12,89%) wurden zwei der drei zur Verfügung stehenden Methoden zur Kontrolle des Therapieerfolgs angewandt.

Der C13-Atemtest in Kombination mit einer histologischen Untersuchung wurde bei 26/287 des Gesamtkollektivs (9,06%) durchgeführt, während acht Patienten (2,79%) einem C13-Atemtest und einem Ureasetest unterzogen wurden. Bei drei Patienten (1,05%) kontrollierte man sowohl histologisch als auch mittels Ureasetest. Unterschiedliche Ergebnisse bei doppelter Kontrolle wurden bei allen Patienten [5/287 (1,74%)] als H.p.-positiv und somit als Therapieversager gewertet.

Drei Patienten (1,05%) wurden mittels Histologie, Ureasetest *und* C13-Atemtest nachkontrolliert (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Kontrolle der erfolgreichen <i>Helicobacter</i>-Eradikation		
	Anzahl	v.H.
Gesamt	287	100 %
C13-Atemtest	238	82,93 %
Histologie	8	2,79 %
Ureasetest	1	0,35 %
Histologie / C13-Atemtest	26	9,06 %
Ureasetest / C13-Atemtest	8	2,79 %
Ureasetest / Histologie	3	1,05 %
Urease / Histologie / Atemtest	3	1,05 %

3.2. Alter und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51,45 Jahre [16 - 93] bei einer Standardabweichung von 14,77 Jahren. Die Geschlechterverteilung war mit 143 Patientinnen im Vergleich zu 144 männlichen Patienten nahezu ausgeglichen [49,83% resp. 50,17%].

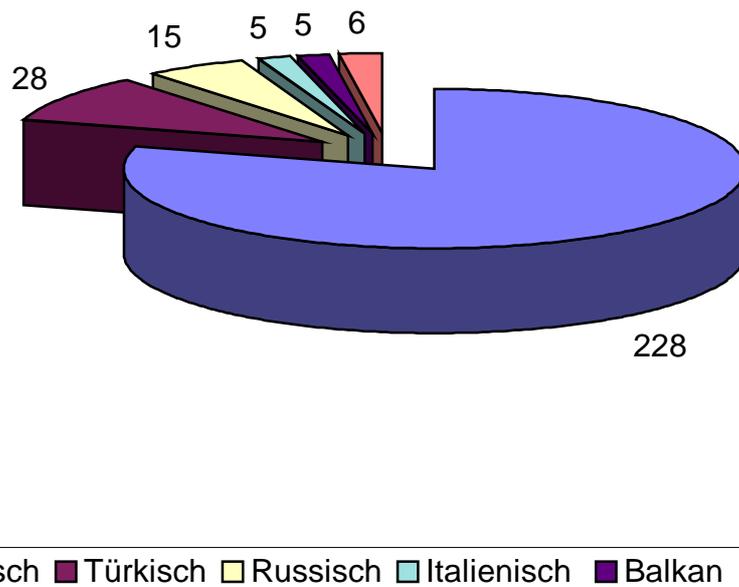
3.3. Nationalität der Patienten

228/287 Patienten (79,44%) waren deutscher Herkunft. Unter den ausländischen Patienten [insgesamt 59/287 (20,56%)] war der größte Teil des Gesamtkollektivs mit 28/287 Patienten (9,76%) türkischer Abstammung. Der Anteil der Russen bzw. Rußlanddeutschen lag bei 15/287 (5,23%). Des weiteren nahmen sowohl fünf Italiener als auch fünf Patienten aus dem Balkan an der Studie teil (jeweils 1,74%).

Andere Nationalitäten [afghanisch (1), armenisch (1), indisch (1), iranisch (1), jordanisch (1), philippinisch(1)] spielten mit insgesamt nur 6/287 (2,09%) des Gesamtkollektivs eine untergeordnete Rolle (siehe Tab.4 sowie Abb.1).

Tab. 4 Nationalität der Patienten		
	Anzahl	v.H.
Gesamt	287	100 %
Deutsch	228	79,44 %
Türkisch	28	9,76 %
Russisch	15	5,23 %
Italienisch	5	1,74 %
Balkan	5	1,74 %
Andere	6	2,09 %
Ausländisch insgesamt	59	20,56 %

Abb. 1 Nationalität der Patienten



3.4. Nikotin- und NSAR-Abusus

Auf Befragung durch den behandelnden Arzt gaben 84/287 Patienten (29,27%) einen Nikotinabusus an. Der Anteil der Patienten mit regelmäßiger Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) betrug 52/287 (18,12%).

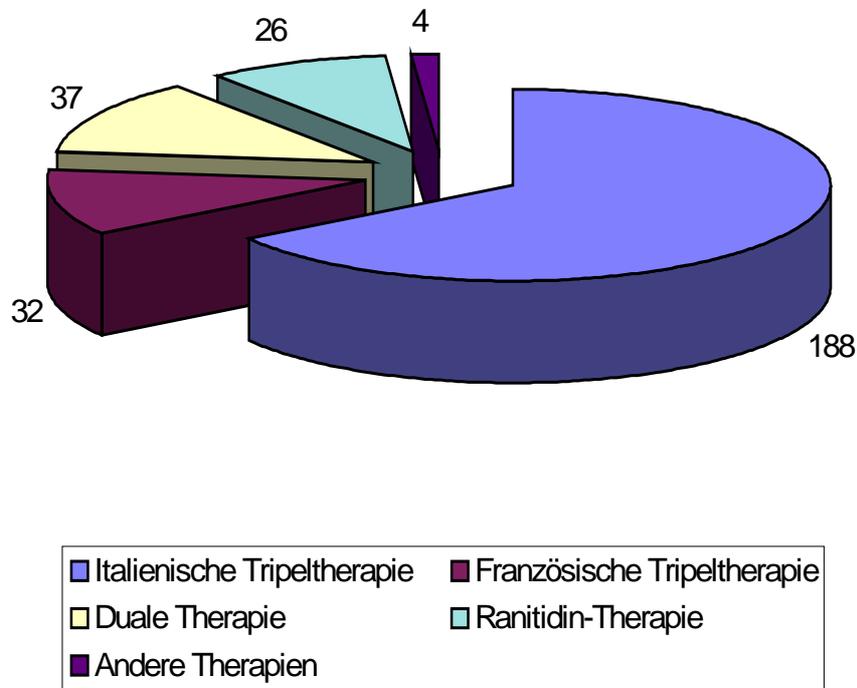
3.5. Therapieschemata

Insgesamt wurden sieben verschiedene Schemata bei einer Gesamtzahl von 287 Patienten eingesetzt. Bei der überwiegenden Mehrheit [188/287 Patienten (65,51%)] wurde eine *Italienische* Tripeltherapie durchgeführt, während eine Duale Therapie bei 37/287 (12,9%) Patienten eingesetzt wurde. Der Anteil der *Französischen* Tripeltherapie war mit 32/287 (11,15%) eher gering. 26/287 Patienten (9,06%) erhielten eine Kombinationstherapie, bestehend aus Ranitidin, Metronidazol und Clarithromycin.

Lediglich bei vier Patienten (1,39%) des Gesamtkollektivs wurden andere Therapien angewandt. Eine Kombinationstherapie aus einem Protonenpumpenhemmer, Azithromycin und Metronidazol wurde bei zwei Patienten (0,70%) eingesetzt. *Einem* Patienten (0,35%) wurde ein Protonenpumpenhemmer in Kombination mit Azithromycin und Tinidazol verabreicht. In *einem* anderen Fall (0,35%) wurde die Eradikation mit Clarithromycin, Amoxicillin und Metronidazol durchgeführt (siehe Tab. 5 und Abb. 2).

	Anzahl	v.H.
Gesamt	287	100 %
Italienische Tripeltherapie	188	65,51 %
Französische Tripeltherapie	32	11,15 %
Duale Therapie	37	12,89 %
Ranitidin-Therapie	26	9,06 %
Andere	4	1,39 %

Abb. 2 Eingesetzte Therapieschemata



3.6. Endoskopischer Befund

Eine endoskopische Untersuchung wurde bei 283/287 Patienten (98,61%) durchgeführt. Hierbei fand sich bei 60/287 (20,91%) ein Ulcus duodeni, bei 24/287 Patienten (8,36%) ein Ulcus ventriculi. Somit war bei insgesamt 84/287 Patienten (29,27%) ein florides Ulkus vorhanden. Bei 13/287 Patienten (4,53%) fand sich ein Narbenbulbus, bei zwei weiteren Patienten (0,70%) wurden Schleimhautnarben dokumentiert.

144/287 Patienten (50,17%) zeigten eine Rötung bzw. Schwellung der Magenschleimhaut. Erosionen im Magen wurden bei 87/287 Patienten (30,31%) diagnostiziert. Seltener Befunde waren Schleimhautblutungen [12/287 (4,18%)], Atrophie der Magenschleimhaut [4/287 (1,39%)] und bei je zwei Patienten (jeweils 0,70%) gastrointestinale Blutung bzw.

Gänsehautgastritis. Bei *einem* Patienten (0,35%) zeigte sich eine Hyperplasie der Magenschleimhaut.

Erosionen des Duodenums [33/287 (11,50%)] bzw. eine Bulbusduodenitis [5/287 (1,74%)] konnten bei 38/287 Patienten (13,24%) diagnostiziert werden.

Des Weiteren wurde bei 56/287 Patienten (19,51%) eine Refluxösophagitis, bei 10/287 Patienten (3,48%) eine Hiatushernie dokumentiert.

Ein unauffälliger Befund zeigte sich bei 22/287 Patienten (7,67%).

Lediglich bei vier Patienten (1,39%) wurde keine Gastroskopie durchgeführt. Die Indikation zur Eradikation stellte man bei diesen Patienten ausschließlich durch den Nachweis der H.p.-Infektion mittels C13-Atemtest (siehe Tab. 6; die angegebenen Prozentzahlen ergeben mehr als 100%, da Mehrfach-Nennungen möglich waren).

Tab. 6 Endoskopischer Befund

	Anzahl	v.H.
•Gesamtzahl der Patienten	287	100 %
•Ulkus		
Ulcus ventriculi	24	8,36 %
Ulcus duodeni	60	20,91 %
Narbenbulbus	13	4,53 %
Schleimhautnarben	2	0,70 %
•Gastritis		
Rötung / Schwellung	144	50,17 %
Erosionen im Magen	87	30,31 %
Schleimhautblutungen	12	4,18 %
Atrophie der Schleimhaut	4	1,39 %
Gänsehautgastritis	2	0,70 %
Schleimhauthyperplasie	1	0,35 %
•Duodenitis		
Erosionen im Duodenum	33	11,50 %
Bulbusduodenitis	5	1,74 %
•Refluxzeichen		
Refluxösophagitis	56	19,51 %
Hiatushernie	10	3,48 %
•Gastrointestinale Blutung	2	0,70 %
•Unauffälliger Befund	22	7,67 %
•Kein Befund (C13-Atemtest)	4	1,39 %

3.7. Indikationen zur *Helicobacter*-Eradikation

Bei der Festlegung der Indikation zur Eradikation waren wiederum Mehrfachnennungen möglich.

Das Rezidivulcus duodeni war mit 32/287 (11,15%) etwas häufiger als das Erstulcus duodeni [28/287 (9,76)]. Etwas seltenere Indikationen zur H.p.-Sanierung waren Erstulcus ventriculi [16/287 (5,57%)] und Rezidivulcus ventriculi [8/287 (2,79%)], während eine positive Ulkusanamnese bei 16/287 Patienten (5,57%) als Indikation zur Eradikation dokumentiert wurde. Seltener Indikationen zur H.p.-Sanierung waren Narbenbulbus [8/287 (2,79%)] und gastrointestinale Blutung bei peptischem Ulkus [2/287 (0,70%)].

Häufigste Indikation zur H.p.-Eradikation war eine Gastritis [175/287 (60,98%)]. Erosionen im Magen [10/287 (3,48%)] sowie eine Hyperplasie der Magenschleimhaut [1/287 (0,35%)] stellten eher seltenere Indikationen zur H.p.-Sanierung dar.

Weiterhin waren eine Bulbusduodenitis bei sieben Patienten (2,44%) und Erosionen im Duodenum bei fünf Patienten (1,74%) der Grund zur Einleitung einer H.p.-Eradikation.

Ferner wurde eine Refluxösophagitis bei zwölf Patienten (4,18%) als Indikation zur H.p.-Eradikation dokumentiert.

Bei 39/287 Patienten (13,59%) wurden funktionelle Beschwerden als Indikation angegeben.

Der Wunsch des Patienten zur Eradikation spielte bei 38/287 Patienten (13,24%) eine Rolle.

Die Prophylaxe eines Magenkarzinoms wurde bei 15/287 Patienten (5,23%) als Indikation zur H.p.-Sanierung angegeben.

Eine seltene Indikation zur H.p.-Eradikation war die chronische Urtikaria [3/287 (1,05%)] (siehe Tab. 7; die angegebenen Prozentzahlen ergeben zusammen mehr als 100%, da Mehrfachnennungen möglich waren).

Tab. 7 Indikation zur *Helicobacter*-Eradikation

	Anzahl	v.H.
•Gesamtzahl der Patienten	287	100 %
•Ulkus		
Erstulcus duodeni	28	9,76 %
Rezidivulcus duodeni	32	11,15 %
Erstulcus ventriculi	16	5,57 %
Rezidivulcus ventriculi	8	2,79 %
Ulkusanamnese	16	5,57 %
Narbenbulbus	8	2,79 %
Blutung bei peptischem Ulkus	2	0,70 %
•Gastritis		
Gastritis	175	60,98 %
Erosionen in Magen	10	3,48 %
Schleimhauthyperplasie	1	0,35 %
•Duodenitis		
Bulbusduodenitis	7	2,44 %
Erosionen im Duodenum	5	1,74 %
•Refluxösophagitis	12	4,18 %
•Funktionelle Beschwerden	39	13,59 %
•Wunsch des Patienten	38	13,24 %
•Prophylaxe Magen-CA	15	5,23 %
•Chronische Urtikaria	3	1,05 %

3.8. Therapieerfolg

3.8.1. Einfluss des Therapieschemas

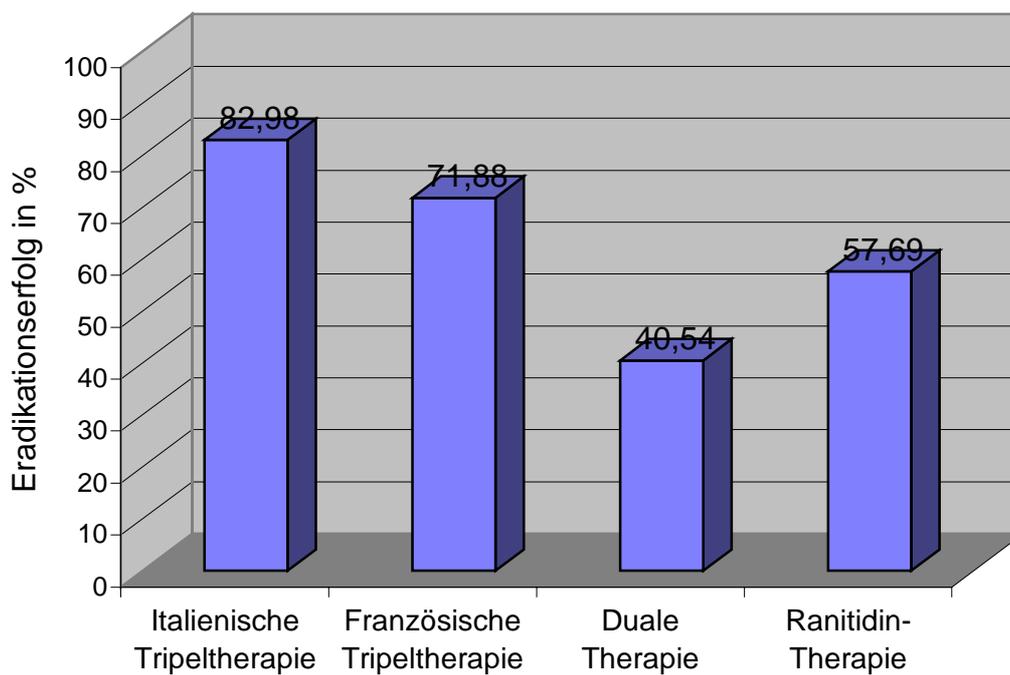
Unabhängig vom eingesetzten Therapieschema konnten insgesamt im Rahmen unserer Studie 213/287 Patienten (74,22%) erfolgreich H.p.-eradiziert werden. Bei Anwendung der *Italienischen* Tripeltherapie kam es bei 156/188 Patienten (82,98%) zum Therapieerfolg. Patienten, die mit der *Französischen* Tripeltherapie behandelt wurden, zeigten in 23/32 Fällen (71,88%) eine H.p.-negative Kontrolluntersuchung. Damit lag der Gesamterfolg unter Einsatz der modifizierten Tripeltherapie bei 81,36%.

Wurde die Duale Therapie eingesetzt, lag die Quote der erfolgreich H.p.-Eradizierten lediglich bei 15/37 Patienten (40,54%). Eine Therapie mit Ranitidin, Metronidazol und Clarithromycin erzielte dagegen nur bei 15/26 Patienten (57,69%) den gewünschten Therapieerfolg. Die anderen im Rahmen der Studie

bei einzelnen Patienten eingesetzten Schemata waren hingegen erfolgreich (4/4) (siehe Tab. 8).

Tab. 8 Einfluss des Therapieschemas		
	Anzahl	v.H.
Gesamt	213/287	74,22 %
Italienische Tripeltherapie	156/188	82,98 %
Französische Tripeltherapie	23/32	71,88 %
Duale Therapie	15/37	40,54 %
Ranitidin-Therapie	15/26	57,69 %
Andere	4/4	100,00 %

Abb. 3 Therapieerfolg in Abhängigkeit von dem eingesetzten Therapieschema



3.8.2. Einfluss des Geschlechts

Eine erfolgreiche Eradikation wurde unter den weiblichen Patienten bei 99/143 (69,23%) erreicht. Demgegenüber lag die Therapieerfolgsquote bei Männern um fast 10% höher bei 114/144 Patienten (79,17%). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (T-Test: $p=0,055$).

3.8.3. Einfluss des Rauchens und der Einnahme von NSAR

Im Rahmen dieser Studie wurden 65/84 Patienten mit Nikotinabusus (77,38%) und 148/203 Nichtraucher (72,91%) erfolgreich H.p.-eradiziert. Der geringere Therapieerfolg unter Rauchern war statistisch ebenfalls nicht signifikant (T-Test: $p=0,427$).

Bei Patienten mit NSAR-Abusus kam es bei 42/52 (80,77%) zum Eradikationserfolg. Ohne NSAR-Abusus konnte eine Therapie bei 171/235 Patienten (72,77%) erfolgreich durchgeführt werden. Auch hier fiel die Prüfung auf statistische Signifikanz negativ aus (T-Test: $p=0,218$).

3.8.4. Ethnische Einflüsse

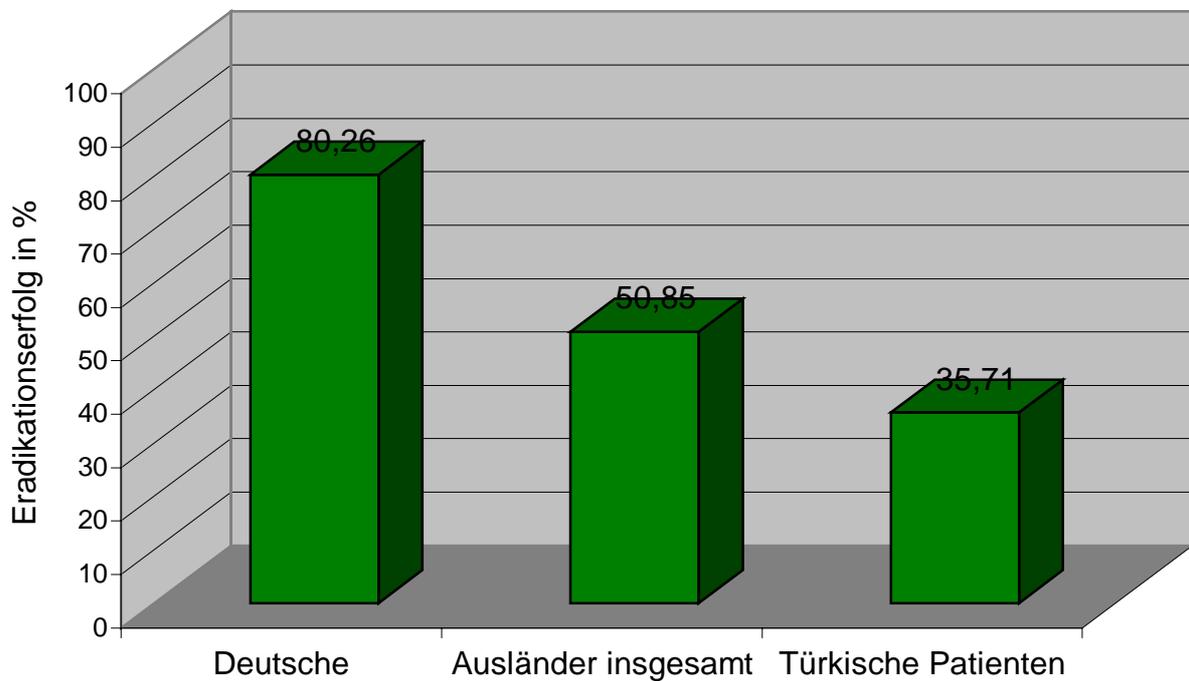
Bei 183/228 deutschen Patienten (80,26%) konnte eine erfolgreiche H.p.-Eradikation durchgeführt werden. Die Erfolgsquote unter den ausländischen Patienten unserer Studie lag mit 30/59 Patienten (50,85%) demgegenüber wesentlich niedriger. Dieses Ergebnis ist statistisch hochsignifikant (T-Test: $p=0,0001$).

Patienten türkischer Abstammung zeigten als größte ausländische Gruppe mit 10/28 erfolgreich H.p.-eradizierten Patienten die schlechtesten Eradikationsraten von *H.pylori* (T-Test: $p=0,0001$). Bei den an unserer Studie teilnehmenden Italienern ($n=3/5$), Russen bzw. Rußlanddeutschen ($n=9/15$) sowie Patienten aus dem Balkan ($n=3/5$) waren die Fallzahlen zu niedrig, um eine fundierte

Aussage machen zu können. Die Erfolgsrate der Therapie lag bei diesen Patienten um 60% (siehe Tab. 9 und Abb. 4).

Tab. 9 Therapieerfolg nach Nationalität		
	Anzahl	v.H.
Gesamt	213/287	74,22 %
Deutsch	183/228	80,26 %
Türkisch	10/28	35,71 %
Russisch	9/15	60,00 %
Italienisch	3/5	60,00 %
Balkan	3/5	60,00 %
Andere	5/6	83,33 %
Ausländisch insgesamt	30/59	50,85 %

Abb. 4 Therapieerfolg nach Nationalität



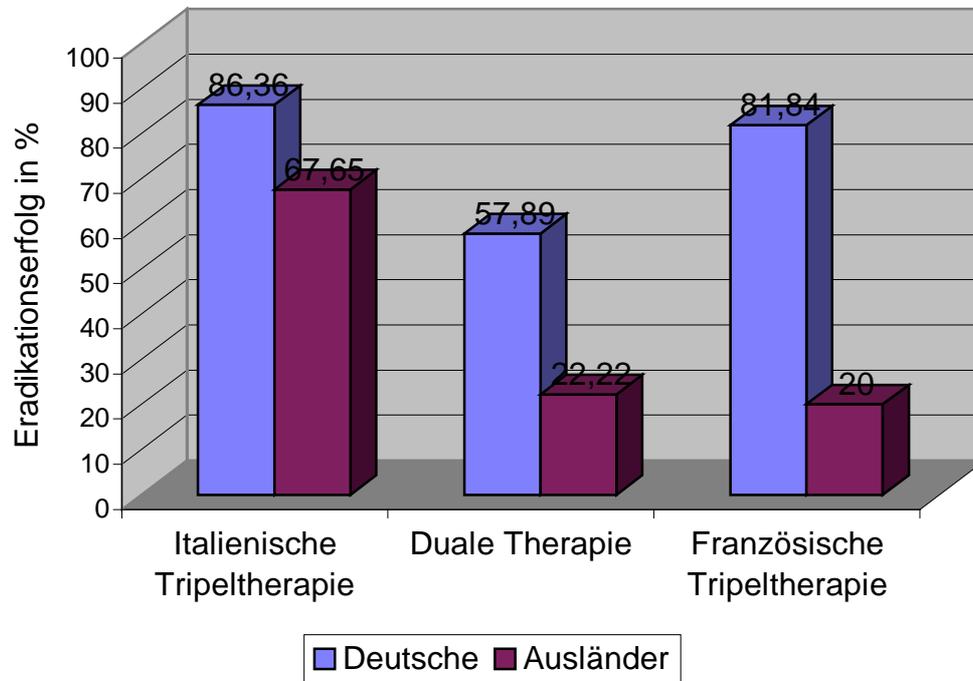
Die höchste Therapieerfolgsquote wurde mit der *Italienischen* Tripeltherapie bei 133/154 deutschen Patienten (86,36%) erzielt. Im Gegensatz dazu wurden ausländische Patienten unter diesem Schema statistisch signifikant weniger erfolgreich behandelt [23/34 (67,65%)], (T-Test: $p=0,021$).

Bei Durchführung der Dualen Therapie konnte bei 11/19 deutschen Patienten (57,89%) ein Therapieerfolg erzielt werden. Weitaus geringer war der Anteil der mit diesem Schema erfolgreich eradizierten ausländischen Mitbürger [22,22% (n=4/18)]. Auch dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (T-Test: $p=0,027$).

Der Einsatz der *Französischen* Tripeltherapie erzielte bei 22/27 deutschen Patienten eine Erfolgsquote von 81,48%, während die Sanierung der H.p.-Infektion unter ausländischen Patienten mit diesem Schema lediglich bei einem von fünf Patienten gelang (20%),(siehe Tab. 10 und Abb. 5).

Tab. 10 Therapieerfolg der eingesetzten Therapieschemata in Abhängigkeit von der Nationalität der Patienten				
	Deutsche		Ausländer	
Italienische Tripeltherapie	133/154	86,36 %	23/34	67,65 %
Duale Therapie	11/19	57,89 %	4/18	22,22 %
Französische Tripeltherapie	22/27	81,48 %	1/5	20,00 %

**Abb. 5 Therapieerfolg der eingesetzten
Therapieschemata in Abhängigkeit von der
Nationalität der Patienten**



3.9. Nebenwirkungen der Therapie

Fast ein Viertel des Gesamtkollektivs berichtete bei der Kontrolluntersuchung über aufgetretene Nebenwirkungen der Therapie [71/287 (24,74%)].

Die häufigsten angegebenen Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv waren Diarrhoe [17/287 (5,92%)], Übelkeit bzw. Erbrechen [13/287 (4,53%)], Geschmackstörungen [9/287 (3,14%)], trockene bzw. belegte Zunge [8/287 (2,79%)], Hautveränderungen [8/287 (2,79%)] und Müdigkeit [7/287 (2,44%)]. Das gesamte Spektrum an berichteten Nebenwirkungen ist in Tab. 11 dargestellt (mehrfache Nennungen waren möglich).

	Anzahl	v.H.
Patientenanzahl ohne Nebenwirkungen	216/287	75,26 %
Patientenanzahl mit Nebenwirkungen	71/287	24,74 %
Diarrhoe	17	5,92 %
Übelkeit / Erbrechen	13	4,53 %
Geschmackstörungen	9	3,14 %
Hautveränderungen	8	2,79 %
Trockene / Belegte Zunge	8	2,79 %
Müdigkeit / Mattigkeit	7	2,44 %
Obstipation / Blähungen	5	1,74 %
Kopfschmerzen	5	1,74 %
Schwindel	5	1,74 %
Magenschmerzen	4	1,39 %
Juckreiz	4	1,39 %
Glossitis	3	1,05 %
Scheidenpilz	2	0,70 %
Afterbrennen	2	0,70 %
Schwere Beine	1	0,35 %
Zahnschmerzen	1	0,35 %
Herzrasen	1	0,35 %
Häufiger Stuhlgang	1	0,35 %
Taube Mundschleimhaut / Zungenbrennen	1	0,35 %
Unverträglichkeit gegenüber Amoxicillin	1	0,35 %

3.9.1 Nebenwirkungen – in Abhängigkeit vom Therapieschema

Unter der *Italienischen* Tripeltherapie traten bei 49/188 Patienten (26,06%) Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurde hier über Übelkeit bzw. Erbrechen [9/188 (4,79%)], Durchfall [8/188 (4,26%)], Geschmackstörungen [7/188 (3,72%)], Müdigkeit [7/188 (3,72%)] und trockene bzw. belegte Zunge [7/188 (3,72%)] geklagt. Keine Nebenwirkungen unter diesem Schema gaben 139/188 Patienten (73,94%) an.

Eine geringfügig höhere Rate an Nebenwirkungen wurde unter der *Französischen* Tripeltherapie dokumentiert [10/32 (31,25%)]. Hier wurde insbesondere über Übelkeit und Erbrechen, Durchfall und Geschmackstörungen [2/32 (jeweils 6,25%)] geklagt. 22/32 Patienten (68,75%) waren nach eigenen Angaben frei von Nebenwirkungen.

Die Duale Therapie war mit weniger Nebenwirkungen assoziiert, 4/37 Patienten (10,81%) wiesen unerwünschte Begleitwirkungen auf. Am häufigsten trat Diarrhoe [3/37 (8,11%)] auf. Die überwiegende Mehrheit [33/37 (89,19%)] in dieser Gruppe hatte jedoch keine Beschwerden seitens der Medikation.

Bei Einnahme der Dreierkombination Ranitidin, Metronidazol und Clarithromycin traten bei 7/26 der Patienten (26,92%) Nebenwirkungen auf. Im Vordergrund standen auch hier Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darm-Traktes [(u.a. Diarrhoe und Obstipation bzw. Blähungen jeweils 2/26 (je 7,69%))]. 19/26 Patienten (73,08%) gaben an, keine Nebenwirkungen verspürt zu haben. Die Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach dem Therapieschema können der Tab. 12 entnommen werden.

	Tab. 12 Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Therapieschema							
	Italienische Tripeltherapie		Französische Tripeltherapie		Duale Therapie		Ranitidin- Therapie	
	Anz.	in %	Anz.	in %	Anz.	in %	Anz.	in %
Gesamtzahl der Patienten	188	100	32	100	37	100	26	100
Patientenanzahl ohne NW	139	73,94	22	68,75	33	89,19	19	73,08
Patientenanzahl mit NW	49	26,06	10	31,25	4	10,81	7	26,92
Übelkeit / Erbrechen	9	4,79	2	6,25	1	2,70	1	3,85
Diarrhoe	8	4,26	2	6,25	3	8,11	2	7,69
Geschmackstörungen	7	3,72	2	6,25	-	-	-	-
Müdigkeit / Mattigkeit	7	3,72	-	-	-	-	-	-
Trockene / Belegte Zunge	7	3,72	1	3,13	-	-	-	-
Hautveränderungen	6	3,19	-	-	-	-	1	3,85
Kopfschmerzen	4	2,13	-	-	-	-	1	3,85
Schwindel	4	2,13	-	-	-	-	1	3,85
Magenschmerzen	4	2,13	-	-	-	-	-	-
Obstipation / Blähungen	3	1,60	-	-	-	-	2	7,69
Juckreiz	3	1,60	1	3,13	-	-	-	-
Glossitis	3	1,60	-	-	-	-	-	-
Afterbrennen	2	1,06	-	-	-	-	-	-
Scheidenpilz	1	0,53	-	-	1	2,70	-	-
Häufiger Stuhlgang	1	0,53	-	-	-	-	-	-
Schwere Beine	0	0,00	1	3,13	-	-	-	-
Unverträglichkeit von Amoxicillin	0	0,00	-	-	-	-	-	-
Zahnschmerzen	0	0,00	1	3,13	-	-	-	-
Herzrasen	0	0,00	1	3,13	-	-	-	-
Zungenbrennen / Taube Mundschleimhaut	0	0,00	1	3,13	-	-	-	-

3.10. Einfluss der Therapie auf den Symptomverlauf

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung, vier Wochen nach Therapieende, gaben 85/287 Patienten (29,62%) an, völlig beschwerdefrei zu sein. Bei den meisten Patienten [108/287 (37,63%)] konnte zumindest eine deutliche Besserung der Beschwerden dokumentiert werden. 57/287 Patienten (19,86%) stufen die Besserung der Symptomatik als gering ein, während bei 31/287 Patienten (10,80%) keine Veränderung der Beschwerden erzielt werden konnte.

Fünf Patienten [3/213 (1,41%)] gaben nach Therapieende eine Zunahme der Symptomatik an. Eine russische Patientin konnte aufgrund von Sprachproblemen nicht befragt werden (siehe Tab. 13).

3.10.1. Symptomverlauf bei erfolgreicher *H.pylori*-Eradikation

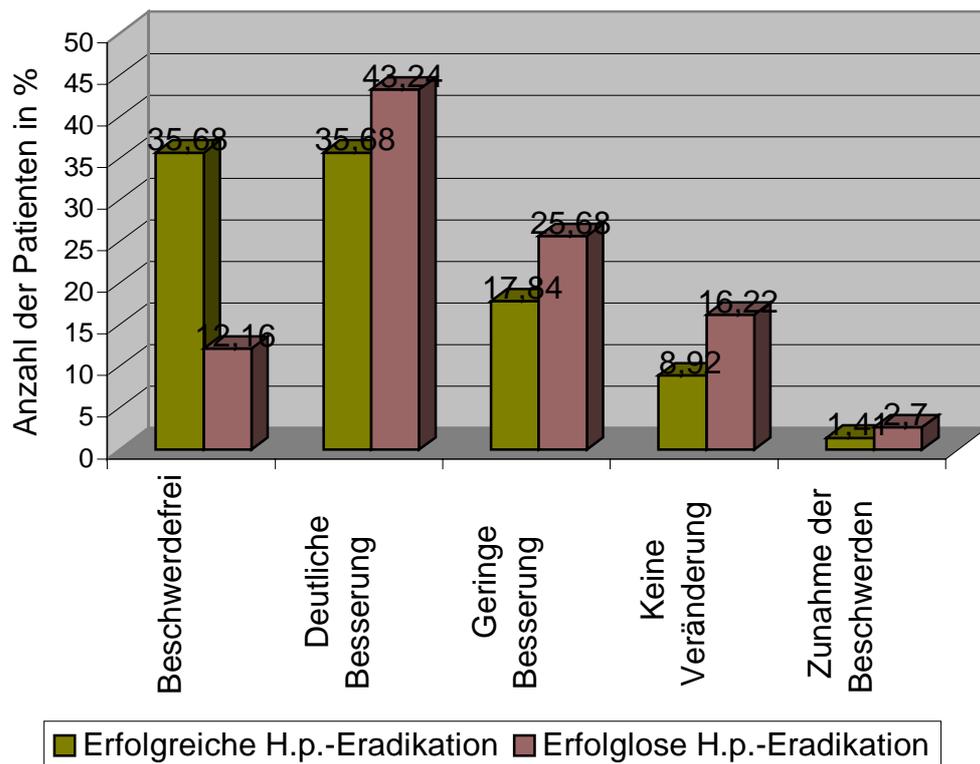
In der Gruppe der erfolgreich Behandelten waren zum Zeitpunkt der Therapiekontrolle 76/213 Patienten (35,68%) völlig beschwerdefrei. Weitere 76/213 Patienten (35,68%) gaben eine deutliche Besserung der Beschwerden an, während ein Anteil von 38/213 Patienten (17,84%) die Besserung als nur gering einstufte. Keine Veränderung trotz erfolgreicher Therapie wurde bei 19/213 Patienten (8,92%) dokumentiert. Drei Patienten [3/213 (1,41%)] aus dieser Gruppe beklagten eine Zunahme der Beschwerden. Eine Patientin konnte aufgrund von Sprachproblemen keine Angaben machen (siehe Tab.13 und Abb.6).

3.10.2. Symptomverlauf bei erfolgloser *H.pylori*-Eradikation

Trotz mißlungener H.p.-Sanierung gaben die meisten Patienten [32/74 (43,24%)] aus dieser Gruppe bei der Kontrolluntersuchung eine deutliche Besserung der Symptomatik an. 19/74 Patienten ohne Therapieerfolg (25,68%) berichteten über eine nur geringe Besserung, während 9/74 Patienten (12,16%) bei Therapiekontrolle keine Beschwerden mehr aufwies. Keine Veränderungen durch die Medikation erfuhren in dieser Gruppe 12/74 Patienten (16,22%). Bei zwei Patienten [2/74 (2,70%)] kam es zu einer Zunahme der Beschwerden (siehe Tab. 13 und Abb. 6).

Tab. 14 Symptomverlauf in Abhängigkeit vom Therapieerfolg /-mißerfolg

	Gesamt		Erfolgreiche Therapie		Erfolglose Therapie	
	Anzahl	v.H.	Anzahl	v.H.	Anzahl	v.H.
Gesamt	287	100 %	213	100 %	74	100 %
Beschwerdefrei	85	29,62 %	76	35,68 %	9	12,16 %
Deutliche Besserung	108	37,63 %	76	35,68 %	32	43,24 %
Geringe Besserung	57	19,86 %	38	17,84 %	19	25,68 %
Keine Veränderung	31	10,80 %	19	8,92 %	12	16,22 %
Zunahme der Beschwerden	5	1,74 %	3	1,41 %	2	2,70 %
Keine Angaben	1	0,35 %	1	0,47 %	-	- %

Abb. 6 Symptomverlauf in Abhängigkeit vom Therapieerfolg / - mißerfolg

4. Diskussion

Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, inwieweit die Ergebnisse klinischer Studien in der Praxis außerhalb eines festgelegten Studienprotokolls reproduziert werden können und ob die Richtlinien der DGVS bzw. die Konsensus-Vereinbarungen der EHPSG bezüglich Indikationsstellung und Wahl des Therapieschemas im Niedergelassenenbereich umgesetzt werden und damit relevant sind.

Die zur Zeit verfügbare Literatur zur H.p.-Eradikation aus dem ambulanten Bereich der Praxis ist recht spärlich. Die Mehrheit dieser Veröffentlichungen resultiert aus Studien, die in der Praxis von niedergelassenen Kollegen/-innen durchgeführt wurden. Die Intention unserer Studie war es hingegen, das therapeutische Verhalten der niedergelassenen Internisten/-innen prospektiv zu dokumentieren ohne entsprechende Vorgaben hinsichtlich Indikation und Wahl des Eradikationsschemas zu machen.

4.1. Therapieerfolg

Im Rahmen unserer Studie konnte bei 74,22% des Gesamtkollektivs eine erfolgreiche H.p.-Eradikation erzielt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der in den Leitlinien der DGVS 1996 und in der Maastrichter Konsensus-Vereinbarung der EHPSG 1997 empfohlenen Therapieschemata, so lagen die Erfolgsquoten unserer Studie bei 82,98% für die *Italienische* Tripeltherapie und 71,88% für die *Französische* Tripeltherapie (93;138). Insgesamt war damit die modifizierte Tripeltherapie, die bei rund drei Viertel der Patienten in den Praxen durchgeführt wurde, bei 81,36% der Patienten erfolgreich.

In der überwiegenden Zahl klinischer Studien aus dem Krankenhausbereich wurden für die modifizierte Tripeltherapie Eradikationsraten um 90% dokumentiert (139;140;141;142). Damit liegen unsere Erfolgsquoten der

modifizierten Tripeltherapie bei niedergelassenen Kollegen/-innen zwar geringfügig unter den publizierten Daten klinischer Studien aus dem Krankenhaus, unterschreiten jedoch nicht die in den Maastrichter Konsensusvereinbarungen geforderte mindestens 80%ige Wirksamkeit eines Eradikationsschemas (138).

Bei mehr als einem Viertel der Patienten unserer Studie konnte die H.p.-Infektion beim ersten Versuch nicht erfolgreich saniert werden. Die Ursachen hierfür mögen vielfältig sein. Zuallererst soll erwähnt werden, daß bei rund 23% des Gesamtkollektivs Schemata eingesetzt wurden, die zum damaligen Zeitpunkt nicht bzw. nicht mehr empfohlen werden konnten (93).

Die Duale Therapie, die bei 12,89% der Patienten eingesetzt wurde, erzielte mit einer Eradikationsquote von 40,54% das schlechteste Ergebnis. Auch der Ersatz des PPH durch Ranitidin bei der Tripeltherapie vermochte im Rahmen unserer Studie mit 57,69% keine akzeptablen Erfolgsquoten zu erzielen.

Des weiteren muß man hinsichtlich unserer Studienergebnisse den mit 50,85% statistisch hochsignifikant verminderten Therapieerfolg bei ausländischen Patienten berücksichtigen. Immerhin war jeder fünfte Patient in der Studie ausländischer Herkunft. Auffällig ist, daß dieses schlechte Ergebnis unter nicht-deutschen Studienpatienten primär unabhängig von der Wahl des Therapieschemas war. Sowohl bei Einsatz der *Italienischen* Tripeltherapie als auch der Dualen Therapie wurden bei ausländischen Patienten im Rahmen unserer Studie statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse als bei deutschen Patienten beobachtet.

Besonders schlecht war der Therapieerfolg mit einer auf 35,71% hochsignifikant verminderten Eradikationsrate unter den türkischen Patienten. Diese stellten jedoch als größte ausländische Gruppe fast die Hälfte (47,46%) des Ausländeranteils unserer Studie dar. Die niedrige Erfolgsrate bei türkischen Patienten deckt sich mit den Ergebnissen einer bereits 1996 veröffentlichten klinischen Studie aus der Türkei. Hierbei wurden 32 Patienten mit Duodenalulzera der damals weit verbreiteten Dualen Therapie mit Omeprazol und Amoxicillin zugeführt. Die Eradikationsrate betrug lediglich 34,4% (153). Bei

Anwendung der *Italienischen* Tripeltherapie konnten allerdings auch bei türkischen Patienten initial Eradikationsraten über 90% erzielt werden (154).

Die Studienergebnisse in einer Gastroenterologen-Praxis in Deutschland entsprechen hinsichtlich des eingeschränkten Therapieerfolges bei türkischen Patienten weitgehend unseren Beobachtungen. Insgesamt 73 Patienten wurden einer Tripeltherapie, bestehend aus Lansoprazol, Azithromycin und Tinidazol, zugeführt. Es zeigte sich, daß der Eradikationserfolg der nicht-europäischen Patienten (meist türkischer Herkunft) mit 54% wesentlich geringer ausfiel als mit 95% unter Europäern (155).

Die Faktoren, die das unterschiedliche Ansprechen bestimmter ethnischer Gruppen auf eine H.p.-Eradikation ausmachen, sind weitgehend ungeklärt. Es könnten, zumindest bei den Untersuchungen in Deutschland, Sprachschwierigkeiten seitens der ausländischen Patienten eine Rolle spielen. Diese wurden jedoch in unserer Studie nur in einem einzigen Fall dokumentiert, bei dem die Befragung einer Patientin bei Kontrolluntersuchung aus diesem Grund nicht möglich war.

Weiterhin könnten ethnische Unterschiede hinsichtlich der allgemeinen Patienten-Compliance von Bedeutung sein (156).

Ein Faktor, der unabhängig von der Patienten-Compliance einen ethnisch bedingten differenten Therapieerfolg erklären würde, könnte sicherlich das regional unterschiedlich häufige Vorkommen von Antibiotikaresistenzen sein. Allerdings würde dies nicht das schlechte Ansprechen der türkischen Patienten auf die Duale Therapie erklären, da keine nennenswerten Resistenzentwicklungen gegen Amoxicillin bekannt sind (123).

Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß in verschiedenen Ländern unterschiedliche *Helicobacter*-Stämme dominieren. Bei der in der Kindheit erworbenen Infektion spielen die Umgebungsbedingungen in den ersten Lebensjahren die entscheidende Rolle (25).

Die Ergebnisse einer 1995 veröffentlichten Studie aus dem Niedergelassenenbereich, bei der initial 61 H.p.-positive Patienten, überwiegend mit Ulkusleiden, einer Dualen Therapie zugeführt wurden, machen die Schwierigkeiten der Durchführung einer Studie im ambulanten Bereich deutlich. Letztlich konnten

hier lediglich die Ergebnisse von 26 Patienten ausgewertet werden, da ein Großteil der Patienten nicht zur Kontrolluntersuchung erschien bzw. aufgrund mangelnder Mitarbeit nicht in die Auswertung kam. Die unter den verbleibenden Patienten erzielte Eradikationsrate von 61% ist demnach eher noch zu hoch gegriffen (157).

Tobai et al. veröffentlichten ebenfalls eine Studie aus ihrer gastroenterologischen Fachpraxis, bei der eine zehntägige Duale Therapie, bestehend aus Omeprazol und Amoxicillin oder Clarithromycin, bei 82 Patienten mit Ulkusleiden durchgeführt wurde. Auch in dieser Arbeit konnten alleine 14 Patienten, aufgrund mangelnder Compliance, dem Auftreten von Nebenwirkungen bzw. Nichterscheinen zur Kontrollgastroskopie, nicht ausgewertet werden. Die Autoren geben eine Gesamteradikationsquote von 73% an, die jedoch aus mehreren Behandlungszyklen resultiert. Eine Auswertung dieser Studie *per intention to treat* würde einen wesentlich geringeren Therapieerfolg von nur 55% aufzeigen, entspräche aber sicherlich eher den realen Ergebnissen einer Untersuchung unter Praxisbedingungen (Tobai).

In einer Studie aus einer spanischen Niedergelassenenpraxis wurde unter Einsatz einer Quadrupeltherapie mit 89% *per protocoll* eine ähnlich hohe Erfolgsrate wie in klinischen Studien aus dem Krankenhausbereich erzielt. Dieses gute Ergebnis relativiert sich jedoch, wenn man die geringe Fallzahl der Studie (n=31) berücksichtigt und den Therapieerfolg *per intention to treat* auswertet (ca. 80%) (159).

Ferner gelang es Vautier et al. mit dem gleichen Schema unter Praxisbedingungen bei 92% der Patienten die H.p.-Infektion zu sanieren. Einschlusskriterium dieser Studie war jedoch die nachgewiesene Sensitivität des Erregers gegenüber Metronidazol (160). Eine Resistenzprüfung gehört jedoch nicht zu den üblichen Untersuchungen in der Praxis vor Einleitung einer H.p.-Eradikation.

Eine jüngst veröffentlichte Arbeit zeigt unter *per protocol*-Auswertung 200 ambulanter Patienten, die überwiegend einer modifizierten Tripeltherapie zugeführt wurden, eine mittlere Eradikationsrate von 71,5% (161).

Auch Rossario et al. erzielten mit der modifizierten Tripeltherapie unter Praxisbedingungen mit 75,5% wesentlich geringere Eradikationsraten als in publizierten klinischen Studien aus dem Krankenhausbereich (151).

Demgegenüber zeigen Ergebnisse einer englischen Untersuchung, bei der die Erfolgsquote einer modifizierten Tripeltherapie bei rund 85% lag, keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen stationärer und ambulanter Behandlung (162).

Zusammenfassend bestätigen jedoch diese Veröffentlichungen aus dem ambulanten Bereich, daß die sehr guten Ergebnisse von Studien aus der Klinik in der Praxis nicht vollständig bestätigt werden können. Als Hauptursachen für diese kontroversen Ergebnisse werden von manchen Autoren die Selektionierung der Patienten in klinischen Studien aus dem Krankenhaus und deren Auswertung *per protocol* verantwortlich gemacht (152). Ein Auswertung *per intention to treat*, bei der alle Patienten eingeschlossen werden, die mindestens eine Medikation erhalten haben, spiegelt die Umstände des realen Praxisalltags sicherlich besser wider.

Deltenre et al. sehen als Gründe für das Versagen einer H.p.-Therapie im ambulanten Bereich u.a. die Verschreibung ungeeigneter Schemata und eine fehlende regionale Bestätigung der Wirksamkeit eingesetzter H.p.-Therapien (163).

4.2. Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen

Die Ursachen für das Scheitern einer H.p.-Eradikation sind vielfältig. Neben Compliancemangel, Antibiotikaresistenzen und Nikotinabusus wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe anderer Faktoren diskutiert.

1992 untersuchten Cutler et al. unter Einsatz einer zweiwöchigen Wismut-Tripeltherapie bei 96 Patienten Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen. In dieser Studie korrelierten jüngeres Alter, Ulcus ventriculi, Compliancemangel und moderate chronische Entzündungszeichen statistisch signifikant mit häufigerem Therapieversagen (164).

Labenz et al. gelang es unter statistischer Analyse von 405 Patienten, die einer Dualen Therapie zugeführt wurden, mangelnde Compliance, Rauchen und Vorbehandlung mit Omeprazol als unabhängige Risikofaktoren für das Fehlschlagen einer H.p.-Therapie zu identifizieren. Demgegenüber korrelierten höheres Alter, Magenulkus und hoher Grad bzw. Aktivität der Gastritis mit einem häufigeren Therapieerfolg (165). Dagegen führte eine Vorbehandlung mit Omeprazol in einer Untersuchung aus der Schweiz zu keiner Verschlechterung der Eradikationsrate (166).

In einer später durchgeführten Studie an 50 Ulkuspatienten bei gleichem Therapieschema konnten Labenz et al. ihre Beobachtungen jedoch größtenteils bestätigen. Neben mangelnder Compliance als Hauptfaktor für das Scheitern einer H.p.-Eradikation fanden sich Zigarettenrauchen, Ulcus duodeni, jüngeres Alter der Patienten und geringerer Schweregrad der Gastritis als weitere unabhängige Risikofaktoren. Ferner konnte gezeigt werden, daß die Patienten ohne Therapieerfolg statistisch signifikant niedrigere pH-Werte im Magen hatten und, daß eine hohe Säurekonzentration mit o.g. Risikofaktoren streng assoziiert war (167).

Moayyedi et al. gelang unter Einsatz einer *Italienischen* Tripeltherapie die Sanierung der H.p.-Infektion statistisch signifikant seltener bei Patienten mit Nikotinabusus, Vorbehandlung mit H₂-Blockern oder weiblichen Geschlechts, während Alter, Alkoholabusus und akutes bzw. anamnestisches Ulkusleiden keine Rolle auf die Therapieeffizienz zu haben schienen (168).

4.2.1. Compliance

Zweifellos ist eine unzureichende Medikamenten-Einnahme einer der wichtigsten Risikofaktoren in Hinblick auf den Erfolg einer jeden H.p.-Eradikationstherapie. Je geringer die Mitarbeit der Patienten, desto niedriger fallen die H.p.-Eradikationsraten aus (128;169).

Graham et al. konnten zeigen, daß die Eradikationsrate unter Patienten, die mehr als 60% ihrer Medikation einnahmen, bei 96% lag, während Patienten, die

weniger als 60% der Tabletten einnahmen, nur in 69% der Fälle erfolgreich behandelt werden konnten (170).

Die Compliance scheint sich mit der Zunahme der Therapiedauer zu vermindern (171). Eine erst jüngst erschienene Meta-Analyse über die Ursache von Therapieabbrüchen unter Einsatz verschiedener H.p.-Regimes zwischen 1990 und 1996 zeigt, daß Schemata mit einer hohen Anzahl (3 - 4) einzunehmender Medikamente weitaus häufiger zu Therapieabbrüchen führten als Mono- oder Dual-Therapien (172).

Außerdem ist die Rate an Therapieabbrüchen naturgemäß abhängig von der Häufigkeit des Auftretens schwerer aber auch milder Nebenwirkungen (163).

In unserer Studie gaben 97,56% der Studienteilnehmer eine regelmäßige und vollständige Medikamenteneinnahme an. Diese außerordentlich hohe Quote an therapietreuen Patienten dürfte jedoch nicht der Realität entsprechen. Die Medikamenteneinnahme wurde in unserer Studie nicht kontrolliert. Die Erfassung der eingenommenen Medikation stellt ein schwer zu lösendes Problem der Studien im Niedergelassenenbereich dar.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurden sog. Compliance-verstärkende Maßnahmen, wie die Verabreichung der Medikation in einer Dosis-verteilenden Einheit, die Mitgabe eines tabellarischen Medikamentenplans und eines Informationsblattes über die Therapie der H.p.-Infektion sowie ein telefonischer Anruf der Patienten zwei Tage nach Therapiebeginn, durchgeführt. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe war die Compliance mit 97% außerordentlich hoch. Entscheidend scheint jedoch, daß vor Therapiebeginn mit allen Studienpatienten ein 20-minütiges Gespräch über die Wichtigkeit der Medikamenteneinnahme geführt wurde. Es scheint durchaus plausibel, daß diese Maßnahme bereits ausreichend war, um eine hohe Medikamenteneinnahme auch in der Kontrollgruppe zu erzielen. Die zusätzlich eingesetzten sog. Compliance-verstärkenden Maßnahmen konnten bei der Interventionsgruppe den Anteil der therapietreuen Patienten nicht mehr erhöhen (173).

4.2.2. Nikotinabusus

Mehrere Studien lassen einen verminderten Therapieerfolg bei Rauchern unter Einsatz einer Dualen Therapie mit Omeprazol und Amoxicillin vermuten (165;164;174;175;176). Beispielsweise erreichten Zala et al. unter diesem Schema lediglich Heilungsraten von 22% für Raucher gegenüber 63% für Nichtraucher (174). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, daß ein Nikotinabusus signifikant häufiger auch bei Scheitern einer *Italienischen* Tripeltherapie vorlag als bei erfolgreich behandelten Patienten (168).

Andere Autoren konnten Zigarettenrauchen als Risikofaktor für den Mißerfolg einer H.p.-Therapie nicht bestätigen (177;178;179;180;181;182). So scheint die Therapie mit Omeprazol und Clarithromycin bei Patienten mit Nikotinabusus keine signifikant schlechteren Ergebnisse hervorzubringen (178;179). Auch unter Einsatz einer Klassischen Tripeltherapie mit Wismut, Metronidazol und Tetrazyclin konnten O'Connor et al. keinen negativen Einfluß von Zigarettenrauchen auf die Höhe des Therapieerfolgs feststellen (177). In einer türkischen Studie, bei der 232 H.p.-positive Patienten mit Duodenalulcus verschiedenen Eradikationschemata zugeführt wurden, konnte bei Rauchern ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Therapieerfolg festgestellt werden (181).

Die Ergebnisse unserer Studie geben ebenfalls keinen Hinweis darauf, daß ein Nikotinabusus den Therapieerfolg einer H.p.-Eradikation schmälert. Die Erfolgsquoten unter Nichtrauchern lagen mit 72,91% sogar geringfügig niedriger als unter Rauchern mit 77,38%. Auffällig war, daß der Anteil der Zigarettenraucher am Gesamtkollektiv lediglich bei 29,27% lag.

Die Ursachen für einen potentiell negativen Einfluß von Zigarettenrauchen auf den Therapieerfolg sind noch weitgehend unklar. *Eine* Erklärung könnte sein, daß Rauchen die Säuresekretion im Magen erhöht (183). Hohe Säurekonzentrationen wiederum scheinen mit dem Scheitern einer H.p.-Eradikation assoziiert zu sein (167). Außerdem kommt es bei einem Nikotinabusus zu einer Durchblutungsminderung der gastrischen Schleimhaut (184). Die Erfolgsquote einer H.p.-Therapie korreliert jedoch mit der Höhe der

systemischen Antibiotikakonzentration (185), die durch eine schlechtere Durchblutung der Magenschleimhaut vermindert zu sein scheint. Zigarettenrauchen ist weiterhin mit einer häufigeren Induktion sekundärer Resistenzen gegenüber Nitroimidazolen, wie z.B. Metronidazol, assoziiert (186).

Ferner wurde eine strenge Assoziation zwischen verminderter Compliance und Zigarettenrauchen angeführt (175). Auch Labenz et al. machten für ihre schlechteren Ergebnisse bei Rauchern eine eingeschränkte Mitarbeit verantwortlich (165). Diese Theorie scheint jedoch unwahrscheinlich zu sein, wenn man bedenkt, daß Alkoholabusus - ebenfalls ein Marker für schlechte Compliance - nicht mit einer Minderung des Therapieerfolgs einer H.p.-Sanierung in Zusammenhang gebracht werden konnte (168).

4.2.3. NSAR-Abusus

Inwieweit die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika einen Einfluß auf den Erfolg einer H.p.-Eradikation hat, ist bisher unzureichend untersucht.

Lediglich zwei Drittel der 142 Patienten mit NSAR-Abusus konnten im Rahmen einer multinationalen Studie unter Einsatz der *Französischen* Tripeltherapie erfolgreich behandelt werden. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf einer endoskopischen Kontrolluntersuchung sechs Monate nach Therapieende, während bei alleiniger Berücksichtigung der Kontrolle durch den C13-Atemtest, drei Monate nach Therapieende, 86% der Patienten H.p.-negativ waren (187).

Patienten, die anamnestisch regelmäßig nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einnahmen, wurden nach unseren Studienergebnissen ähnlich häufig erfolgreich therapiert wie Patienten ohne NSAR-Abusus [80,77% resp. 72,77%].

4.3. Therapieschemata

Hirth et al. fanden heraus, daß Gastroenterologen/-innen im Durchschnitt 21 Monate früher erstmals Antibiotika im Rahmen einer H.p.-Therapie rezeptiert hatten als niedergelassene Allgemeinärzte/-innen. Im Frühjahr 1994 hatten fast alle auf die Umfrage antwortenden Gastroenterologen/-innen bereits eine Eradikationstherapie eingesetzt, während rund ein Drittel der Allgemeinmediziner noch nie eine Therapie zur Sanierung der H.p.-Infektion verschrieben hatte (188).

Die Ergebnisse einer von Breuer et al. im Herbst 1995 durchgeführten und 1998 veröffentlichten Umfrage unter insgesamt 756 in Deutschland praktizierenden Allgemeinärzten/-innen und Gastroenterologen/-innen verdeutlichen die Konsequenzen der unübersichtlichen Datenlage bezüglich der H.p.-Eradikation. Demnach therapierten immerhin 22% der Allgemeinmediziner und 5% der Gastroenterologen/-innen ihre Patienten mit Schemata, die zu diesem Zeitpunkt aufgrund mangelnder Effizienz nicht mehr empfohlen werden konnten. Knapp mehr als die Hälfte aller auf die Umfrage antwortenden Ärzte/-innen setzten die bis Ende 1995 in Deutschland noch stark propagierte Duale Therapie mit Omeprazol und Amoxicillin zur Therapie eines H.p.-positiven Ulcus duodeni ein. 42% der Gastroenterologen/-innen bzw. 22% der Allgemeinärzte/-innen gaben an, zur H.p.-Eradikation die heute als Standard geltende modifizierte Tripeltherapie zu verwenden (189).

An einer ähnlich konzipierten Umfrage, die im Frühjahr 1996 in den USA durchgeführt wurde, nahmen insgesamt 2831 Gastroenterologen/-innen, Internisten/-innen und niedergelassene Allgemeinärzte/-innen teil. Während hinsichtlich des Kenntnisstandes über die *H.pylori*-Infektion ähnliche Ergebnisse unter amerikanischen Ärzten/innen dokumentiert wurden, kristallisierten sich bezüglich des bevorzugten Therapieschemas große Unterschiede im deutsch-amerikanischen Vergleich heraus. Die in den USA von ungefähr 40% der praktizierenden Ärzte/-innen angewandte Klassische Tripeltherapie wurde in Deutschland mit einem Anteil von weniger als *einem* Prozent so gut wie gar nicht eingesetzt. Andererseits verwendeten nur ca. 5% der amerikanischen

Ärzte/-innen die Duale Therapie, während dieses Schema fünf Monate zuvor unter deutschen Ärzten/-innen das beliebteste zur Sanierung der H.p.-Infektion war. Als Ursache für diese doch deutlichen Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Managements der H.p.-Infektion führt der Autor die sehr guten Ergebnisse initialer Therapiestudien mit der Dualen Therapie an, die insbesondere in Deutschland gewonnen wurden (189;190).

Mitte 1995 wurde retrospektiv das Management der H.p.-Infektion in fünf verschiedenen schottischen Praxen untersucht. Man fand heraus, daß nicht weniger als 56 Modifikationen verschiedener Eradikationsschemata bei nur 154 Patienten verwendet wurden. Auch in dieser Studie wurde die Duale Therapie von der überwiegenden Mehrheit der behandelnden Ärzte/-innen bevorzugt (191).

Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Untersuchungen aus dem Jahre 1995 wurde die Duale Therapie in unserer 1997 durchgeführten Studie mit einem Anteil von 12,89% nur noch relativ selten eingesetzt.

Ein Übersichtsartikel von Dammann zeigt, daß die 1995 weltweit erzielten Eradikationsquoten unter Dualer Therapie im Mittel bei 56% lagen. Interessanterweise waren die Erfolgsraten in Deutschland – obwohl geringer als in den Jahren zuvor – mit durchschnittlich 60% wesentlich höher als z.B. in den USA mit 37% (192). Die große Streubreite der Eradikationsraten (134) mit der Dualen Therapie ist verantwortlich dafür, daß dieses Schema in Deutschland seit 1996 nicht mehr empfohlen wird (93). Die im Rahmen unserer Studie erzielte äußerst dürftige Erfolgsquote der Dualen Therapie (40,54%) kann diese Empfehlung der DGVS nur bestätigen.

In unserer Studie erhielten 9,06% der Patienten eine Ranitidin-Tripeltherapie. Der Ersatz des PPH durch Ranitidin bei der modifizierten Tripeltherapie ist bis heute umstritten. Zwar gelang es Hentschel et al. ca. 90% der über zwölf Tage mit einem Ranitidin-Tripelschema behandelten Patienten erfolgreich zu behandeln, in einer später veröffentlichten Metaanalyse konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Hier lag der durchschnittliche Therapieerfolg der Tripeltherapie mit Ranitidin bei lediglich 74% (103;193).

Zwei neuere Vergleichsstudien lassen allerdings keine signifikant verminderte Wirksamkeit einer Ranitidin-Tripeltherapie gegenüber einem PPH-Schema erkennen (194;195).

Der Einsatz von Ranitidin in der Sanierung der H.p.-Infektion wird vor allem aufgrund der niedrigeren Kosten im Vergleich zum Einsatz von Protonenpumpenhemmern propagiert. Als weiterer Vorteil dieser Medikation wird seine außerordentlich gute Verträglichkeit genannt (196).

Die mäßige Erfolgsquote (57,69%) der Ranitidin-Tripeltherapie unserer Studie spricht allerdings gegen den Einsatz dieses Schemas.

In jüngster Zeit scheint sich die modifizierte Tripeltherapie auch bei den Niedergelassenen in der Therapie der H.p.-Infektion durchzusetzen. In einer italienischen Studie von 1998 gaben bereits 93% der 100 befragten niedergelassenen Allgemeinmediziner an, eine modifizierte Tripeltherapie in der Therapie der H.p.-Infektion zu verwenden (197). 1997 wurden im Rahmen einer retrospektiv angelegten Studie Gastroenterologen/-innen, zuweisende Ärzte/-innen und Patienten getrennt voneinander zum Thema *Helicobacter pylori* befragt. Interessanterweise empfahl die überwiegende Mehrheit (93%) der partizipierenden zuweisenden Ärzte/-innen in der Therapie der H.p.-Infektion eine modifizierte Tripeltherapie, der jedoch letztlich - nach Patientenangaben - nur 61% der H.p.-positiven Patienten zugeführt wurden (198).

Erfreulicherweise wurden drei Viertel unserer Studienteilnehmer einer modifizierten Tripeltherapie zugeführt, die nur kurze Zeit vorher von der DGVS als Standardschema in der Sanierung der H.p.-Infektion deklariert wurde (93). Die EHPSG forderte im Rahmen der Maastrichter Konsensus-Vereinbarungen Anfang 1997 von einem Therapieschema gegen *H.pylori*, daß es einfach, gut verträglich, eine hohe Kosten-Nutzen-Relation und eine über 80%ige Eradikationsrate aufweisen sollte (138). Diesen hohen Ansprüchen weitgehend gerecht und konsekutiv empfohlen wurde damals ausschließlich die modifizierte Tripeltherapie mit einem PPH.

Fast zwei Jahre später wurden die Empfehlungen durch Mitglieder der gleichen Arbeitsgruppe überarbeitet und ergänzt um den Einsatz RWZ-basierender Tripelschemata, deren hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit in der

Zwischenzeit durch verschiedene Studien ausreichend belegt werden konnte (149;161;199;200;201).

Lediglich die modifizierte Tripeltherapie erzielte in unserer Studie nach o.g. Richtlinien akzeptable Eradikationsquoten (81,36%). Die modifizierte Tripeltherapie zeigt demnach auch unter Praxisbedingungen eine relativ hohe Wirksamkeit. RWZ-basierte Schemata wurden von den niedergelassenen Kollegen/-innen während des Zeitraums unserer Untersuchungen nicht verabreicht.

Seelis und Dohmen machten in einer 1998 veröffentlichten eigenen Studie insbesondere die Selektionierung der Patienten für die außerordentlich guten Ergebnisse einer modifizierten Tripeltherapie in Studien aus der Klinik verantwortlich. Auf der Suche nach einem neuen, effektiven und preisgünstigen Schema, das auch unter Praxisbedingungen hohe Erfolgsraten aufweist, führten sie unter Verwendung verschiedenster Schemata eine prospektive Studie an 194 H.p.-positiven Patienten durch. Anschließend postulierten sie, daß eine Kurzzeittripeltherapie mit Pantoprazol, Azithromycin und Tinidazol über sechs Tage in 92% der Fälle *per intention to treat* die H.p.-Infektion saniert. Die Studie leidet darunter, daß lediglich ein kleiner Teil der Patienten (n=25) diesem Schema zugeführt wurde. Ferner fand durch die Beschränkung der Einschlusskriterien auf ‚europäische Herkunft‘ auch in dieser Studie unter sog. Praxisbedingungen eine Selektionierung der Patienten statt. Türkische Patienten wurden somit aus der Studie ausgeschlossen, was - angesichts des hohen türkischen Ausländeranteils in Deutschland - die Aussagekraft bezüglich einer im ambulanten Bereich einsetzbaren effektiven Therapie zur Sanierung der H.p.-Infektion deutlich schmälert (152).

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß niedergelassene Ärzte/innen auf solche Schemata zurückgreifen sollten, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit in klinischen Studien ausreichend dokumentiert ist. Dies gilt zur Zeit nur für die modifizierte Tripeltherapie und die RWZ-Tripeltherapie.

4.4. Indikationsstellung

Bei ca. 30% der Patienten unserer Studie wurde als Indikation zur *Helicobacter*-Behandlung ein florides Ulkus genannt. Rechnet man die Patienten dazu, bei denen vorausgegangene Ulzera dokumentiert wurden, kommt man auf einen Anteil von insgesamt 35%.

Häufigste Indikation zur Eradikation war jedoch mit 61% eine Gastritis. Bei rund einem Viertel der Patienten wurden ‚Funktionelle Beschwerden‘ oder der Wunsch des Patienten dokumentiert (jeweils 13%).

Die im Niedergelassenenbereich durchgeführte Studie von Breuer et al. zeigt ebenfalls, daß die Indikationen zur H.p.-Eradikation in der Praxis sehr unterschiedlich sind. Nach dieser Untersuchung wurde 1995 in Deutschland von fast 36% der Allgemeinärzte/-innen und 10% der Gastroenterologen/-innen bereits aufgrund eines positiven H.p.-Status eine Eradikationsbehandlung durchgeführt. Andererseits wurde bei jedem vierten Allgemeinarzt und immerhin bei 14% der Gastroenterologen/-innen auf eine Therapie der H.p.-Infektion bei erstmalig auftretendem H.p.-positiven *Ulcus duodeni* verzichtet (189).

Eine Ende 1996 durchgeführte retrospektive Umfrage unter niedergelassenen Allgemeinärzten/-innen und Internisten/-innen in München zeigte, daß ein H.p.-positives Ulkus von fast allen Kollegen/-innen (94%) als absolute Indikation zur H.p.-Eradikation gesehen wurde. Rund zwei Drittel der teilnehmenden niedergelassenen Ärzte/-innen empfahl eine H.p.-Sanierung auch bei Vorliegen einer nicht-ulzerösen Dyspepsie (NUD) (198).

Die Leitlinien der DGVS 1996 beschränken die Indikation zur H.p.-Eradikation im wesentlichen auf das Ulkus und das MALT-Lymphom (93).

Diese Empfehlungen decken jedoch die in unserer Studie dokumentierten Indikationen nur unzureichend ab, da lediglich 35% der Patienten ein florides Ulkus bzw. eine positive Ulkusanamnese aufwiesen.

Sehr viel besser werden die Indikationen in der Praxis durch die Konsensusvereinbarungen der EHPHG von 1997 erfaßt.

Diese empfiehlt neben Ulkus und MALT-Lymphom, zusätzlich dringend die H.p.-Sanierung als Prophylaxe des Magenkarzinoms bei histologisch

fortgeschrittener Gastritis (intestinale Metaplasie, glanduläre Atrophie oder erosive bzw. hypertrophe Gastritis), bei Zustand nach Magenresektion wegen Magenfrühkarzinom oder präkanzerösen Läsionen und bei positiver Familienanamnese für das Magenkarzinom.

Die Konsensusempfehlungen sind noch weiterführend und befürworten die H.p.-Eradikation bei funktioneller Dyspepsie nach Ausschluß organischer Ursachen.

Auch vor einer Langzeittherapie mit säuresuppressiven Medikamenten bei Refluxösophagitis oder geplanter bzw. fortwährender NSAR-Therapie empfiehlt die EHPSG die Sanierung der H.p.-Infektion.

Zusätzlich wurde die H.p.-Therapie bei Zustand nach Magenresektion wegen eines peptischen Ulkus sowie auf Wunsch des Patienten angeraten.

Nur asymptomatische H.p.-positive Patienten, eine Magen-CA-Prophylaxe ohne Risikofaktoren sowie extraintestinale Erkrankungen, die möglicherweise mit der H.p.-Infektion assoziiert sind, stellen nach diesen Richtlinien keine Indikation für eine H.p.-Eradikation dar (138).

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Leitlinien der DGVS sich streng an den wissenschaftlich gesicherten Daten orientieren. Sie spiegeln jedoch nicht die Realität in der Praxis wider. Die Maastricht-Kriterien decken sich sehr viel besser mit der geübten Praxis im Niedergelassenen-Bereich. Sie enthalten jedoch Empfehlungen, für die die wissenschaftliche Datenlage unzureichend bzw. umstritten ist. Insbesondere ist der Benefit einer H.p.-Sanierungstherapie bei funktioneller Dyspepsie, vor Langzeittherapie einer Refluxkrankheit und bei NSAR-induzierten Ulzera nicht belegt (202;203;204;205;206;207).

4.5. Symptomverlauf

Insgesamt gaben mehr als 70% der erfolgreich sanierten Patienten unserer Studie bei der Kontrolluntersuchung Beschwerdefreiheit bzw. eine deutliche Besserung der Symptomatik an. Interessanterweise war die Symptomatik der überwiegenden Mehrheit der Patienten (55%) ohne erfolgreiche *H.pylori*-Sanierung ebenfalls deutlich gebessert oder sogar verschwunden.

Nur knapp ein Fünftel der Patienten (19%) aus der Gruppe der erfolglos Therapierten, klagte vier Wochen nach Therapieende über weiter bestehende, zunehmende oder neue Beschwerden. Im Vergleich dazu berichtete immerhin jeder zehnte Patient (10%) aus der Gruppe der erfolgreich Therapierten, daß entweder keine Veränderung der Symptomatik, eine Zunahme der Beschwerden oder neue Beschwerden eingetreten seien.

Eine Erklärung dieser Beobachtungen könnte sein, daß sich eine Symptombesserung auch unabhängig vom Eradikationserfolg einstellt. Mögliche Faktoren könnten hier eine vorübergehende Beschwerdebesserung der Patienten durch eine temporäre Suppression der bakteriellen Besiedlung des Magens, die potente Säuresuppression durch den PPH und ein Placeboeffekt sein.

Über ähnliche Effekte einer H.p.-Therapie bei Patienten mit non-ulcer Dyspepsie berichteten McCarthy et al., die in einer Studie den Symptomverlauf in Abhängigkeit vom Therapieerfolg vor Beginn, vier Wochen und zwölf Monate nach Beendigung der H.p.-Eradikation prüften. Vier Wochen nach Therapieende trat unabhängig vom H.p.-Status eine signifikante Besserung der Symptomatik auf. Ein Jahr nach Durchführung der Therapie war allerdings die ursprüngliche Symptomatik in der Gruppe der erfolgreich *H.pylori*-Eradizierten signifikant geringer als in der Gruppe der Patienten ohne Therapieerfolg (202).

Bereits 1991 konnte gezeigt werden, daß bei H.p.-positiven dyspeptischen Patienten vier Wochen nach Therapieende eine signifikante Symptombesserung unabhängig vom Therapieerfolg auftrat (204). Eine erst kürzlich veröffentlichte doppelt-blind angelegte Placebo-kontrollierte Studie aus Japan belegt, daß bei non-ulcer Dyspepsie mit keiner signifikanten

Beschwerdebesserung nach erfolgreicher H.p.-Eradikation zu rechnen ist (203). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer Meta-Analyse für den Zeitraum 1983-1999, bei der retrospektiv 23 Studien zur Assoziation von *H.pylori* mit der non-ulzerösen Dyspepsie bzw. 5 Eradikationsstudien mit Daten zur Beschwerdebesserung ausgewertet wurden. Während eine Assoziation des Keims mit der non-ulcer Dyspepsie gerade noch statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte, trat eine Beschwerdebesserung der NUD nach erfolgreicher H.p.-Eradikation im Durchschnitt doppelt so häufig auf wie bei erfolgloser Therapie (208).

In einer anderen Studie wurde versucht, das Verschwinden dyspeptischer Symptome bei Patienten mit Duodenalulkus als Indiz für eine erfolgreiche H.p.-Eradikation zu nutzen. Die Sensitivität des Fehlens dyspeptischer Symptome nach Therapieende betrug nach ein und sechs Monaten 87,5% bzw. 97,5%, während die Spezifität bei 56,3% bzw. 90,6% lag (209).

Eindeutig sind die Ergebnisse bei Patienten mit Ulkusleiden. Reilly et al. konnten zeigen, daß Ulkuspatienten in hohem Maße von einer H.p.-Eradikation profitieren. Eine im Mittel acht Monate nach Therapie durchgeführte Befragung der Patienten erbrachte signifikant geringere Beschwerden, Arztbesuche und Medikamentenanfragen im Vergleich zu den Patienten mit persistierender H.p.-Infektion (162). Diese Verbesserung der Lebensqualität nach Sanierung der H.p.-Infektion bestätigte sich in einer Langzeituntersuchung bei Patienten mit *Ulcus duodeni* (210).

Im Gegensatz dazu scheint die Sanierung der H.p.-Infektion bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie langfristig wahrscheinlich keine Besserung der Symptomatik hervorzurufen (211).

5. Zusammenfassung

Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* hat, neben einem völlig neuen Verständnis der Ätiologie von Magenerkrankungen, eine Flut von Veröffentlichungen zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen ausgelöst.

Weltweit sind rund 50% der Menschen H.p.-infiziert. Der Keim induziert zunächst eine chronisch-aktive Typ-B-Gastritis. Folgen der Langzeitinfektion sind häufig peptische Ulzera, seltener MALT-Lymphome und das Magenkarzinom. Möglicherweise ist *H.pylori* auch für andere teilweise nicht-gastrointestinale Erkrankungen verantwortlich. Eine Eradikation des Keims führt zu einer drastisch gesenkten Rezidivquote des Ulkusleidens. Die Suche nach einem wirksamen, gut verträglichen Schema führte zu einer Tripeltherapie bestehend aus einem PPH und zwei Antibiotika. Die Ergebnisse von Therapiestudien aus der Klinik zeigen für diese modifizierte Tripeltherapie durchweg hohe Erfolgsquoten um 90%.

Die Therapie der H.p.-Infektion ist jedoch die Domäne der niedergelassenen Ärzte/-innen. Die Datenlage zur H.p.-Eradikation in der Praxis ist recht spärlich. Ziel unserer Studie war es deshalb zu untersuchen, ob die Ergebnisse der Studien aus Kliniken im ambulanten Bereich reproduzierbar sind. Weiterhin interessierte uns, inwieweit die Empfehlungen verschiedener Konsensuskonferenzen bzgl. der Indikationsstellung und der Wahl des Eradikationschemas in der Praxis umgesetzt werden und damit relevant sind.

Der Erfolg der *Helicobacter*-Eradikation in unserer Studie lag bei rund 75% und entspricht damit weitgehend den Ergebnissen anderer Studien aus dem Niedergelassenenbereich. Erfolgsraten um 90% konnten in keiner der bisher veröffentlichten Arbeiten im ambulanten Bereich erzielt werden.

Rund ein Viertel der im Rahmen unserer Beobachtung angewandten Schemata werden nach den Richtlinien der DGVS aufgrund unzureichender Wirksamkeit nicht (mehr) empfohlen. Auffällig war das deutlich schlechtere Ansprechen der ausländischen Patienten (50% türkischer Abstammung) auf eine H.p.-Eradikation. Während diese Beobachtung auch von anderen Autoren

beschrieben wurde, sind die Ursachen für diese möglichen ethnischen Differenzen nach wie vor unklar. Zigarettenrauchen und die Einnahme von NSAR führten in unserer Studie zu keiner Verminderung des Therapieerfolges. Drei Viertel der Patienten wurden einer modifizierten Tripeltherapie zugeführt, womit sich dieses Schema - im Vergleich zu Untersuchungen aus den Vorjahren - als Standardtherapie zur Sanierung der H.p.-Infektion auch bei niedergelassenen Ärzten/-innen durchzusetzen scheint.

Häufigste Indikationen zur H.p.-Eradikation waren Gastritis, Ulkus, funktionelle Beschwerden, der Wunsch des Patienten und die Prophylaxe des Magen-CAs. Die Indikationen im Niedergelassenenbereich werden demnach sehr viel besser durch die Leitlinien der EHPHG erfaßt als durch die DGVS, die sich weitgehend auf Ulkus und MALT-Lymphom beschränken.

Die Kurzzeitergebnisse nach H.p.-Eradikation zeigen in Übereinstimmung mit anderen Studien überwiegend eine deutliche Symptombesserung, die jedoch weitgehend unabhängig vom Therapieerfolg zu sein scheint.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273
- (2) Breed RS, Murray EGD, Hitchens AP (1948). *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 6th edn. Williams and Wilkins; Baltimore: p 217
- (3) Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio di rivestimento della mucosa. *Arch Mikr Anat* 1893; 42: 82
- (4) Salomon H. Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Centralbl Bakt (Abt. 1)* 1896; 19: 433-422
- (5) Krienitz U. Über das Auftreten von Spirochaeten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *DMW* 1906; 32: 872
- (6) Rosenow EC, Sanford AH. The bacteriology of ulcer of the stomach and duodenum in man. *J Infect Dis* 1915; 17: 219-226
- (7) Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. *Biochem J* 1924; 18: 357-365
- (8) Doenges JL. Spirochaetes in the gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 536-538
- (9) Palmer ED. Investigation of the gastric spirochaetes of the human. *Gastroenterology* 1954; 27: 218-220
- (10) Fitzgerald D, Murphy P. Studies in the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. *Ir J Med Sci* 1950; 292: 97-159
- (11) Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochem Biophys Acta* 1968; 151: 646-650
- (12) Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-646
- (13) Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16: 590-597

- (14) Marshall B. Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. in: Mégraud F, Lamouliatte H. eds. *Helicobacter pylori*, Vol 1, Épidémiologie, Pathogénie, Diagnostic. Paris: Elsevier, 1996; 35-43
- (15) Marshall BJ, Royce H, Annear DL et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbiol Lett* 1984; 25: 83-88
- (16) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempts to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436
- (17) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-1315
- (18) Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J System Bacteriol* 1987; 37: 68
- (19) Suerbaum S. Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren, in: Malfertheiner P. *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*. 2. Aufl. 1996; Stuttgart; New York: Thieme Verlag
- (20) Eissele R. Ulcus – eine Infektionskrankheit? *Chirurg* 1996; 67 (1): 1-6
- (21) Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870
- (22) Cave, DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100; (suppl 5A): 12S-16S
- (23) Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88
- (24) 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
- (25) Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100: 1495-1501
- (26) Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1554-1560

- (27) Dwyer B, Kaldor J, Tee W, et al. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 349-350
- (28) Malaty HM, Evans DG, Evans jr. DJ, et al. *Helicobacter pylori* in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813-816
- (29) Opferkuch W. Die Epidemiologie von *Helicobacter pylori*, in: Malfertheiner P. *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*. 2. Aufl. 1996; Stuttgart; New York: Thieme Verlag
- (30) Thomas JE, Whatmore AM, Barer MR, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2641-2646
- (31) Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1397-1398
- (32) Nguyen AMH, El-Zaatari FAK, Graham DY. *Helicobacter pylori* in the oral cavity. A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 76: 705-709
- (33) Thomson ABR, Chiba N, Sinclair P. From bench to bedside and back - *Helicobacter pylori* study group Xth international workshop on gastroduodenal pathology and *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 1998; 12 (6): 437-446
- (34) Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications. *Infect Immun* 1994; 62: 2367-2374
- (35) Ansorg R, Heintschel v. Heinegg E, et al. Cat owners risk of acquiring a *Helicobacter pylori* infection. *Zbl Bakt* 1995; 1105: 1-5
- (36) Klein PD, Graham DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506
- (37) Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, et al. Pets are not a risk factor for H.p.-infection in young children: results of a population-based study in Southern Germany. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (10): 909-910

- (38) Osato MS, Ayub K, Le HH et al.. Homeflies are an unlikely reservoir or vector for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1998; 36(9): 2786-2788
- (39) Drumm B, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ et al. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990; 322: 359-363
- (40) Mitchell HM, Bohane T, Hawkes RA et al. *Helicobacter pylori* infection within families. *Int J med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 280: 128-136
- (41) Sonnenberg A, Sengupta A, Bauerfeind P. Epidemiology of peptic ulcer disease, in: Rees WDW (Hrsg). *Advances in peptic ulcer pathogenesis*. MTP Press 1988; Lancaster, S1
- (42) Suerbaum S, Josenhans C et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* : implications for vaccine development. *Molecular Medicine Today* 1999; 5 (1): 32-39
- (43) Tsuda M, Karita M, Mizote T et al. Essential role of *Helicobacter pylori* urease in gastric colonization: definite proof using a urease-negative mutant constructed by gene replacement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 49-52
- (44) Andrutis KA, Fox JG, Schauer DB et al. Inability of an isogenic urease-negative mutant strain of *Helicobacter mustelae* to colonize the ferret stomach. *Infect Immun* 1995; 63: 3722-3725
- (45) Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization in gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 3604-3607
- (46) Williams CL, Preston T, Hossack M et al. *Helicobacter pylori* utilises urea for amino acid synthesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 13: 87-94
- (47) Suzuki J, Muraoka H, Kataoka H et al. Urease-negative variants of *H.pylori* isolated from gastric mucosa of the patients with peptic ulcer and chronic gastritis. *Gastroenterology* 1998; 114: A1095
- (48) Suzuki J, Muraoka H, Ohnishi H et al. Evidence of the colonization of urease negative variants of *Helicobacter pylori* in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1999; 116: A324

- (49) Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GB et al. Helicobacter pylori urease activity is toxic to human epithelial cells. *Infect Immun* 1990; 58: 1992-1994
- (50) Makristathis A, Rokita E, Labigne A et al. Highly significant role of Helicobacter pylori urease in phagocytosis and production of oxygen metabolites by human granulocytes. *J Infect Dis* 1998; 177: 803-806
- (51) Fan X, Crowe SE, Behar S et al. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of Helicobacter pylori and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J Exp Med* 1998; 187: 1659-1669
- (52) Michetti P, Corthezsy-Theulaz I, Davin C et al. Immunization of BALB/c mice against Helicobacter felis infection with Helicobacter pylori urease. *Gastroenterology* 1994; 107: 1002-1011
- (53) Lee CK, Weltzin R, Thomas WD et al. Oral immunization with recombinant Helicobacter pylori urease induces secretory IgA antibodies and protects mice from challenge with Helicobacter felis. *J Infect Dis* 1995; 172: 161-172
- (54) Ferrero RL, Thiberge JM, Huerre M, et al. Recombinant antigens prepared from the urease subunits of Helicobacter spp.: Evidence of protection in a mouse model of gastric infection. *Infect Immun* 1994; 62: 4981-4989
- (55) Hazell SL, Lee A, Brady L et al. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153: 658-663
- (56) Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW et al. Identification, characterization and spatial localization of two flagellin species in Helicobacter pylori flagella. *J Bacteriol* 1991; 173: 937-946
- (57) Suerbaum S, Josenhans C, Labigne A. Cloning and the genetic characterization of the Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae flaB flagellin genes and construction of H. pylori flaA- and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J Bacteriol* 1993; 175: 3278-3288

- (58) Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: Both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J Bacteriol* 1995; 177: 3010-3020
- (59) Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C et al. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect Immun* 1996; 64: 2445-2448
- (60) Fallone CA. A review of the possible bacterial determinants of clinical outcome in *Helicobacter pylori* infection. *Can J Microbiol* 1998; 44: 201-210
- (61) Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10; (suppl 1): 3-15
- (62) Segal ED, Falkow S, Tompkins LS. *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1259-1264
- (63) Ilver D, Amqvist A, Ogren J et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377
- (64) Borén T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262: 1892-1895
- (65) Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547
- (66) Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M et al. Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 1994; 179: 1653-1658
- (67) De Bernard M, Papini E, De Fillippis V et al. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 270: 23937-23940
- (68) Papini E, De Bernard M, Milia E et al. Cellular vacuoles induced by *Helicobacter pylori* originate from late endosomal compartments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9720-9724

- (69) Figura N, Gugienetti P, Rossolini A et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 225-226
- (70) Cover TL, Cao P, Lind CD et al. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. *Infect Immun* 1993; 61: 5008-5012
- (71) Tee W, Lambert JR, Dwyer B. Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1203-1205
- (72) Zhang QB, Nakshabendi IM, Mokhashi MS et al. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 1996; 38: 841-845
- (73) Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61: 1799-1809
- (74) Covacci A, Censini S, Bugnoli M et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-5795
- (75) Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. Mutation of the cytotoxin-associated *cagA* gene does not affect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 2609-2613
- (76) Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-610
- (77) Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338: 332-335

- (78) Ching CK, Wong CY, Kwok E et al. Prevalence of cagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-cagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 949-953
- (79) Pugliese G, Sanseverino P, De Giuli M et al. CagA positive *Helicobacter pylori* infection is found in 96% of gastric cancer cases of Italian patients. *Gastroenterology* 1995; 108: A196 (abstract)
- (80) Miehlike S, Kibler K, Kim JG et al. Allelic variation in the cagA gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1322-1325
- (81) Wheel JFL, van der Hulst RW, Gerrits Y et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1171-1175
- (82) Go MF, Kapur V, Graham D et al. Population genetic analysis of *H. pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allele diversity and recombinational population structure. *J Bacteriol* 1996; 178: 3934-3938
- (83) Akopyants NS, Kersulyte D, Berg DE. CagII, a new multigene locus associated with virulence in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37: A1 (abstract)
- (84) Censini S, Lange C, Xia Z et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14648-14653
- (85) Suerbaum S, Smith JM, Bapunia K et al. Free recombination within *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12619-12624
- (86) Moran AP. Cell surface characteristics of *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 10: 271-280
- (87) Negrini R, Lisato L, Zanella I et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 437-445
- (88) Faller G, Steininger H, Eck M et al. Antigastric-autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis: prevalence, in-situ binding sites and clues for clinical relevance. *Virchows Arch* 1996; 427: 483-486

- (89) Dunn BE, Roop RM, Sung CC et al. Identification and purification of a cpn60 heat shock protein homolog from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1992; 60: 1946-1951
- (90) Stolte M, Bethge B, Ritter M et al. Praxis der Gastritis-Klassifikation. *Endoskopie heute* 1990; 4: 228-230
- (91) Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32: 1415-1418
- (92) Crabtree JE, Lindley IJD. Mucosal interleukin-8 and *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6; (suppl 1): S33-38
- (93) 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; 34: 392-401
- (94) Price AB. The Sidney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 8: 209
- (95) Fiocca R, Billani L, Turpini F et al. High incidence of *Campylobacter*-like organisms in endoscopy biopsies from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. *Digestion* 1987; 38: 234
- (96) Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 127-139
- (97) Stolte M. Pathologie der *Helicobacter-pylori*-Krankheiten, in: Malfertheiner P. *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*. 2. Aufl. 1996; Stuttgart; New York: Thieme Verlag
- (98) Malfertheiner P, Bode G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5; (suppl 1): 51-58
- (99) Stolte M. *Helicobacter pylori*-Krankheiten aus der Sicht des Pathologen. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 10-22
- (100) Oi M, Ito Y, Kumagai F et al. A possible dual control mechanism in the origin of peptic ulcer. *Gastroenterology* 1969; 57: 280-289

- (101) Cox Aj. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *Arch Pathol* 1952; 54: 407-422
- (102) Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven year follow-up. *Lancet* 1994; 343:258
- (103) Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 326: 308
- (104) Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in der Ulkuserkrankung, in Malfertheiner P: *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*. 2. Aufl. 1996; Stuttgart; New York: Thieme Verlag
- (105) Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13; (suppl 1): 3-11
- (106) Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560
- (107) 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
- (108) Nomura AG, Stemmermann N, Ghyou PH et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136
- (109) 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
- (110) IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *WHO Publications* 1994; 61; Geneva
- (111) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176
- (112) Hauke Ch, 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
- (113) 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
- (114) Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT Lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118:821-828
- (115) Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular factors. *BMJ* 1997; 311: 711-714
- (116) Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *H. pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 458-461
- (117) Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Schoenlein-Henoch purpura associated with gastric *H. pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 876-879
- (118) Figura N, Guarino G, Gagnoli A, et al. *H. pylori* infection and thyroid diseases. *Gut* 1996; 39; (suppl): A93
- (119) Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner I et al. Eradication of *H. pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1393
- (120) Tebbe B, Geilen CC, Schulzke Bojaatski C et al. *H. pylori* and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-686
- (121) Tosti A, Pretolani S, Figura N et al. *Helicobacter pylori* and skin diseases. *Gastroenterology Int* 1997; 10; (suppl 1): 37-39
- (122) Danesh J. Is there a link between chronic *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease? *Eur J Surg* 1998; 164; (suppl 582): 27-31
- (123) Caspary WF, Braden B. Sanierung der *Helicobacter pylori* Infektion. *Internist* 1996; 37:1204-1211
- (124) Labenz J, Börsch G. Aktuelle Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion, in Malfertheiner P. *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*. 2. Aufl. 1996; Stuttgart; New York: Thieme Verlag

- (125) Labenz J. Helicobacter-pylori-Therapie mit Omeprazol und Clarithromycin: Heutiger Stand. *Leber Magen Darm* 1994; 24: 203 -209
- (126) Sieber CC, Frei R, Beglinger C et al. Resistenz von Helicobacter pylori gegen Metronidazol in der Schweiz: Implikationen für die Eradikationstherapie? *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1381-1384
- (127) Mégraud F. H. pylori resistance to antibiotics, in Hunt RH, Tytgat GNJ (eds.): *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure*. Kluwer Academic Publishers (1994); Dordrecht, Boston, London: 570-583
- (128) Guay DRP, Gilberstadt SJ. Antimicrobial management of Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract disease. *Arch Fam Med* 1997; 6: 173-180
- (129) Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ et al. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during the treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12-16
- (130) Waggstaff JA, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; 36: 132-157
- (131) Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Metaanalysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterology* 1992; 87: 1716-1727
- (132) Graham DY, Lew GM, Evans DG et al. Effect of triple therapy (antibiotic plus bismuth) on duodenal ulcer healing: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 266-269
- (133) De Boer W, Driessen W, Jansz A et al. Effect on acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 817-820
- (134) Van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ et al. Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1 (1): 6-19
- (135) Laine L, Stein C, Neil G. Limited efficacy of omeprazole based dual and triple therapy for Helicobacter pylori: a randomized trial employing 'optimal' dosing. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 1407-1409

- (136) Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991
- (137) Graham DY, Malaty H, El-Zimaity HM et al. Variability with omeprazol-amoxicillin combinations for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 1415-1418
- (138) EHPHG. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997 Jul; 41 (1): 8-13
- (139) Labenz J, Stolte M, Rühl GH et al. One-week low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterology Hepatol* 7 (1995): 9-11
- (140) Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S et al. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterology Hepatol* 1994; 6: 773-777
- (141) Jaup BH, Norrby A. Low-dose, short-term triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection and healing peptic ulcers. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 943-945
- (142) Lind T, Veldhyzen van Zanter SJO, Unge P et al. The MACH 1 study: optimal one-week treatment for *Helicobacter pylori* defined? *Gut* 1995; 37; (suppl 1): 114
- (143) Laine L, Estrada R, Trujillo M et al. Randomized comparison of ranitidine bismuth citrate based triple therapies for *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 1997; 112: A192 (abstract)
- (144) Williams M, Sercombe J, Pounder RE. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and tetracycline: a seven day *Helicobacter pylori* eradication regimen. *Gut* 1997; 40: A5 (abstract)
- (145) Savarino V, Mansi C, Mele MR et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week therapy combining ranitidine bismuth citrate with two antibiotics. *Gastroenterology* 1997; 112: A280 (abstract)
- (146) McLaren A, McDowell SR. Ranitidine bismuth citrate can significantly reduce the emergence of *H. pylori* resistant to antibiotics. *Gut* 1995; 37; (suppl 1): 248

- (147) Mégraud F, Pichavant R, Palegry D et al. Ranitidine bismuth citrate (RBC) co-prescribed with clarithromycin is more effective in the eradication of *Helicobacter pylori* than omeprazole with clarithromycin. *Gut* 1997; 41; (suppl 1): A92
- (148) Kung NNS, Sung JJY, Yuen YWF et al. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter* triple therapy: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterology* 1999; 94 (3): 721-724
- (149) Gasbarrini G, Malfertheiner P, Deltenre M et al. New concepts concerning management of *Helicobacter pylori* infection: 2 years after the Maastricht Consensus Report. *Ital J Gastroenterology Hepatol* 1998; 30; (suppl 3): 244-247
- (150) Deltenre M, Jonas C, Otero J et al. Strategies for *Helicobacter pylori* eradication in 1995. A review of international and belgian experience. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47: 59-69
- (151) Rossario M, Omar R, Santos JA et al. Efficacy of an anti *Helicobacter pylori* triple therapy regimen in a routine clinical practice setting. *Helicobacter pylori (basic mechanism to clinical cure Ottawa)* 1996: 65 (abstract)
- (152) Seelis RE und Dohmen W. Kurzzeit-Eradikation der *Helicobacter-pylori*-Infektion über 6 Tage in der Kassenarztpraxis. *DMW*. 1998; 123: 103-108
- (153) Simsek H, Kadayifci A, Tatar G. Low eradication rates of *Helicobacter pylori* with omeprazole plus amoxicillin combination in a Turkish population. *Am J Gastroenterology* 1996; 91 (5): 1062
- (154) Gürel S, Besisk F, Demir K et al. After the eradication of *Helicobacter pylori* infection, relapse is a serious problem in Turkey. *J Clin Gastroenterology* 1999; 28 (3): 241-244
- (155) Dohmen W, Seelis R. *Helicobacter*-Therapie in der Praxis. *Z Allg Med* 1996; 72: 1431-1433
- (156) Dohmen W. Die hausärztliche und sozialmedizinische Bedeutung des Hausarztes für den ausländischen Patienten. *Z Allg Med* 1995; 71: 10-11

- (157) Eisenbach T. Helicobacter-pylori-Eradikation mit Lansoprazol und Amoxicillin. *Der Kassenarzt* 1995; 42: 56-58
- (158) Tobai G, Hüppe D, Schenck B et al. Eradikation von Helicobacter pylori bei Ulcera ventriculi oder duodeni. *Münch Med Wschr* 1996; 138: 277-281
- (159) Gomollón F, Gimeno L, Valdepérez J et al. Eradication of Helicobacter pylori among patients from a primary care practice. *J Fam Pract* 1996; 43 (6): 551-555
- (160) Vautier G, Scott BB. A one-week quadruple eradication regimen for Helicobacter pylori in routine clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 107-108
- (161) Cammarota G, Cianci R, Gasbarrini G. Eradication of Helicobacter pylori in routine clinical practice: doubts and uncertainties. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 312-315
- (162) Reilly TG, Ayres RCS, Poxon V et al. Helicobacter pylori eradication in a clinical setting: success rates and the effect on the quality of life in peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 483-490
- (163) Deltenre M, Ntounda R, Jonas C et al. Eradication of Helicobacter pylori: why does it fail? *Ital J Gastroenterology Hepatol* 1998; 30 (3): S326-328
- (164) Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 505-509
- (165) Labenz J, Leverkus F, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of Helicobacter pylori infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterology* 1994; 29: 1070-1075
- (166) Zala G, Wirth HP, Giezendanner S et al. Omeprazol / Amoxicillin: beeinträchtigte Eradikation von Helicobacter pylori durch Rauchen, aber nicht durch eine Omeprazol-Vorbehandlung. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1398-1404
- (167) Labenz J, Stolte M, Blum AL, et al. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of Helicobacter pylori eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* 1995; 37: 39-43

- (168) Moayyedi P, Chalmers DM, Axon ATR. Patient factors that predict failure of omeprazole, clarithromycin, and tinidazole to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterology* 1997; 32: 24-27
- (169) Damianos AJ, McGarrity TJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Am Fam Phys* 1997; 55: 2765-2774
- (170) Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102 (2): 493-496
- (171) Laine L, Estrada R, Trujillo E et al. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1029-1033
- (172) Buring SM, Winner LH, Hatton RC et al. Discontinuation rates of *Helicobacter pylori* treatment regimes: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (3): 324-332
- (173) Henry A, Batey RG. Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of *Helicobacter pylori*: the HeLP study. *Am J Gastroenterology* 1999; 94 (3): 811-815
- (174) Zala G, Schwery ST, Flury R et al. The negative influence of smoking on *H. pylori* eradication depends on the therapy regimen. *Gastroenterology* 1995; 108: A266 (abstract)
- (175) Unge P, Gad A, Eriksson K. Amoxicillin added to Omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterology Hepatol* 1993; 5: 325-331
- (176) Koelz HR, Beglinger C, Inauen W et al. Helicoswiss Studiengruppe: Doppelblinder Vergleich von drei Therapieschemen mit Amoxicillin und Omeprazol bei Patienten mit *Helicobacter pylori*-positivem peptischen Ulkus. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125; (suppl 71): 6S
- (177) O'Connor HJ, Kanduru C, Bhutta AS et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Postgrad Med J* 1995; 3: 90-93
- (178) Bardhan KD, Graham DY, Hunt RH et al. Effect of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. *Helicobacter* 1997; 2: 27-31

- (179) De Bartolo M, Reitmayer R, Olson C et al. Effect of smoking on Helicobacter pylori eradication and duodenal ulcer recurrence in patients receiving dual therapy with clarithromycin in combination with omeprazole. *Gut* 1995; 37; (suppl 2): A81
- (180) Mosca S, Rocco VP, De Caprio M et al. Influence of smoking on the efficacy of omeprazole + amoxicillin therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 1995; 37; (suppl 2): A226
- (181) Kadayifci A, Simsek H. Does smoking influence the eradication of Helicobacter pylori and duodenal ulcer healing with different regimens? *Int J Clin Pract* 1997; 51 (7): 516-517
- (182) Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S et al. Factors that may affect treatment outcome of triple Helicobacter pylori therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 63-67
- (183) Blair AJ, Feldman M, Barnett C, et al. Detailed comparison of basal and food-stimulated gastric acid secretion in normal subjects and patients with duodenal ulcer. *J Clin Inv* 1987; 79: 582-587
- (184) Holm L, Perry MA. Role of blood flow in gastric acid secretion. *Am J Physiol* 1988: G281-G283
- (185) Adamek RJ, Wegener M, Labenz J, et al. Medium-term-results of oral and intravenous omeprazole / amoxicillin Helicobacter pylori eradication therapy. *Am J Gastroenterology* 1994; 89: 39-42
- (186) Witteman EM, Hopman WPM, Becx MC et al. Short report: Smoking habits and the acquisition of metronidazole resistance in patients with Helicobacter pylori-related gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7/6: 683-687
- (187) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998; 352: 1016-1021
- (188) Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist adoption of antibiotic therapy to eradicate Helicobacter pylori infection. *Med Care* 1996; 34 (12): 1199-1204

- (189) Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ et al. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. *Helicobacter* 1998; 3 (1): 1-8
- (190) Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM et al. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases? *Am J Gastroenterology* 1998; 93 (4): 553-61
- (191) Penston JG, Mistry KR. Eradication of *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 139-145
- (192) Dammann HG. *Helicobacter-pylori*-Eradikation: Tripel-Therapie versus duale Therapie. *Fortschr Med* 1996; 114 (4): 38-42
- (193) Mohamed H, Chiba N, Wilkinson J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* (Hp): A meta-analysis. *Gastroenterology* 1994; 4: A142
- (194) Savarino V, Zentilin P, Bisso G et al. Head-to-head comparison of 1-week triple regimens combining ranitidine or omeprazole with two antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 643-649
- (195) Kihira K, Satoh K, Saifuku K et al. Comparison of ranitidine and lansoprazole in short-term low-dose triple therapy in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 511-514
- (196) Miederer SE. Tripel-Ran-Therapie bei der *Helicobacter-pylori*-Infektion. *Fortschr Med* 1996; 144 (33): 460-462
- (197) Maconi G, Tosetti C, Miroglio G et al. Management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1499-1504
- (198) Fritz N, Birkner B, Schusdziarra V et al. Are guidelines followed in *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy? An inquiry among gastroenterologists, referring physicians and patients in Munich. *Z Gastroenterology* 2000; 38: 349-355
- (199) Savarino V, Mansi C, Mele MR et al. A new 1-week-therapy for *Helicobacter pylori* eradication: ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 699-703

- (200) Williams MP, Hamilton MR, Sercombe JC et al. Seven-day treatment for *Helicobacter pylori* infection: ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and tetracycline hydrochloride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 705-710
- (201) Hetzel DJ, Dekkers C, Coremans G et al. Ranitidine bismuth citrate with low dose clarithromycin and metronidazole twice daily for one week gives high rates of *H. pylori* eradication. *Gut* 1997; 41; (suppl 3): A206
- (202) McCarthy C, Patchett S, Collins MR et al. Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 114-119
- (203) Miwa H, Hirai S, Naghara A et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 317-324
- (204) Patchett S, Beattie S, Leen E et al. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1991; 303: 1238-1240
- (205) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 914-920
- (206) Porro GB, Pace F. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in patients with recurrent GORD? *Eur J Gastroenterology Hepatol* 2000; 12 (suppl 1): pS7-10
- (207) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al.. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID's study. *Lancet* 1998; 352: 1016-1021
- (208) Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 1040-1044
- (209) Phull PS, Halliday D, Price AB et al. Is absence of dyspeptic symptoms a useful test to assess *H. pylori* eradication? *Gut* 1995; 36 (suppl 1): A12
- (210) Wilhelmsen I. Quality of life and *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31; (suppl 221): 18-20
- (211) Blum A, Talley NJ, O'Morain C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339 (26): 1875-1881

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen (Tab.)

Tab. 1 (S.19): Eingesetzte Therapieschemata - Erläuterung

Tab. 2 (S.23): Diagnostik der *H.pylori*-Infektion

Tab. 3 (S.24): Kontrolle der erfolgreichen *Helicobacter*-Eradikation

Tab. 4 (S.25): Nationalität der Patienten

Tab. 5 (S.26): Eingesetzte Therapieschemata

Tab. 6 (S.28): Endoskopischer Befund

Tab. 7 (S.30): Indikationen zur *Helicobacter*-Eradikation

Tab. 8 (S.31): Einfluss des Therapieschemas

Tab. 9 (S.33): Therapieerfolg nach Nationalität

Tab. 10 (S.34): Therapieerfolg der eingesetzten Therapieschemata
in Abhängigkeit von der Nationalität der Patienten

Tab. 11 (S.36): Nebenwirkungen der Therapie

Tab. 12 (S.38): Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Therapieschema

Tab. 13 (S.40): Symptomverlauf in Abhängigkeit vom Therapieerfolg/-mißerfolg

Abbildungen (Abb.)

Abb. 1 (S.25): Nationalität der Patienten

Abb. 2 (S.27): Eingesetzte Therapieschemata

Abb. 3 (S.31): Therapieerfolg in Abhängigkeit
von dem eingesetzten Therapieschema

Abb. 4 (S.33): Therapieerfolg nach Nationalität

Abb. 5 (S.35): Therapieerfolg der eingesetzten Therapieschemata
in Abhängigkeit von der Nationalität der Patienten

Abb. 6 (S.40): Symptomverlauf in Abhängigkeit vom Therapieerfolg /-mißerfolg

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

bzw.: beziehungsweise

C13: Kohlenstoffatom 13

ca.: circa

CA: Karzinom

Cag / cag: Cytotoxin-assoziiertes-Antigen

CO₂: Kohlendioxid

d: Tage

DGVS: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Diagr.: Diagramm

DNA: Desoxyribonukleinsäure

EHPSG: European Helicobacter Pylori Study Group

et al.: et altera: und andere

evtl.: eventuell(er)

FlaA: Flagellin A

FlaB: Flagellin B

g: Gramm

H.: Helicobacter

H.p.: Helicobacter pylori

H₂: Histaminrezeptor 2

HE: Hämatoxylin-Eosin

Hop: Helicobacter outer membrane proteins

HspA: Hitzeschockprotein A

HspB: Hitzeschockprotein B

HUT: Helicobacter Urease Test

IL-8: Interleukin 8

Inc.: Incorporation

ITT: Intention to treat

kDa: kiloDalton

KHK: Koronare Herzkrankheit

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue

mg: Miligramm

n: number: Anzahl

NUD: Nicht-ulzeröse Dyspepsie

NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

NW: Nebenwirkungen

o.g.: oben genannt(er)

p: Signifikanz

pH: pondus hydrogenii: Potenz der Wasserstoffionen

picA: permits induction of cytokines A

picB: permits induction of cytokines B

PP: per protocol

PPH: Protonenpumpenhemmer

resp.: respektive

RWZ: Ranitidin-Wismut-Zitrat

sog.: sogenannt(er)

SPSS: Statistical Package Social

Tab.: Tabelle

u.a.: unter anderem

USA: United States of America

VacA / vacA: Vakuolisierendes Zytotoxin A

z.B.: zum Beispiel

z.Zt.: zur Zeit

9. Anhang

Fragebogen vor Behandlung

DOKUMENTATION: ERADIKATION VON H. PYLORI

I. Fragebogen vor Behandlung Seite 1

PRAXIS:

DATUM:

1. PATIENTENDATEN

Initialen: _____ Geschlecht: männl.: weibl.:

Alter: _____ Nationalität: _____

Tel.: _____

2. ANAMNESE

Nikotinabusus: ja: nein:

Tätigkeit: _____

NSAID-Einnahme: ja: nein:

Vortherapie: nein:

ja: mit: _____

Familienanamnese

Ulkus

Magen-Ca

3. SYMPTOME:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Abdominelle Schmerzen | <input type="checkbox"/> Erbrechen |
| <input type="checkbox"/> Druckgefühl im Oberbauch | <input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme |
| <input type="checkbox"/> Blähungen | <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit |
| <input type="checkbox"/> Völlegefühl | <input type="checkbox"/> Blutungszeichen |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> keine Beschwerden |
| <input type="checkbox"/> Andere: _____ | |
| _____ | |

4. GASTROSKOPIE-BEFUND

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ulcus ventriculi | <input type="checkbox"/> Rötung und Schwellung |
| <input type="checkbox"/> Ulcus duodeni | <input type="checkbox"/> Atrophie |
| <input type="checkbox"/> Erosionen im Magen | <input type="checkbox"/> Gastrointestinale Blutung |
| <input type="checkbox"/> Erosionen im Duodenum | <input type="checkbox"/> unauffälliger Befund |
| <input type="checkbox"/> Schleimhautblutungen | |

Fragebogen zur Kontrolluntersuchung

DOKUMENTATION: ERADIKATION VON H. PYLORI

II. Fragebogen zur Kontrolluntersuchung	Seite 1
--	----------------

PRAXIS:

DATUM:

1. PATIENTENDATEN

Initialen:

Alter:

2. SYMPTOME

 keine Veränderung keine Beschwerden mehr gering gebessert Zunahme der Beschwerden deutlich gebessert neue Beschwerden: _____

3. ENDOSKOPIE-BEFUND

 Zunahme der Veränderungen unveränderter Befund Befundbesserung Normalbefund neue Veränderungen: _____

4. NEBENWIRKUNGEN DER ERADIKATIONSTHERAPIE

 nein ja - Wenn „ja“, welcher Art? Übelkeit / Erbrechen Kopfschmerzen Durchfall Schwindel Verstopfung Hautveränderungen Geschmacksstörungen Andere: _____

DOKUMENTATION: ERADIKATION VON H. PYLORI

II. Fragebogen zur Kontrolluntersuchung	Seite 2
--	----------------

5. EINNAHME DER MEDIKAMENTE	
------------------------------------	--

<input type="checkbox"/> Gesamte Medikamente nach Anweisung eingenommen	<input type="checkbox"/> Therapie nach _____ Tag(en) abgebrochen <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen <input type="checkbox"/> andere Gründe: _____ _____
<input type="checkbox"/> Teil der Medikamente eingenommen: <input type="checkbox"/> ca. 20 % <input type="checkbox"/> ca. 40 % <input type="checkbox"/> ca. 60 % <input type="checkbox"/> ca. 80 %	<input type="checkbox"/> Therapie nicht durchgeführt

6. KONTROLLE DER ERADIKATIONSBEHANDLUNG	
--	--

<input type="checkbox"/> Endoskopie: Ureasetest	<input type="checkbox"/> Serologie
<input type="checkbox"/> Endoskopie: Histologie	<input type="checkbox"/> ¹³ C-Harnstoff-Atemtest

Ergebnis der Kontrolluntersuchung:

H.pylori: <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv
--

Anleitung des C13-Atemtests

ANLEITUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES C13-HARNSTOFF-ATEMTESTS

- Testinhalt:
- 1 Mundstück
 - 2 Atembeutel mit den Bezeichnungen:
'0 Minuten-Wert'; '30 Minuten-Wert'
 - 1 Harnstoffbehälter (enthält C13-markierten Harnstoff)
 - 200 ml Orangensaft
- Durchführung:
1. Patient ist nüchtern
 2. Entfernen der blauen Verschlusskappe.
Aufstecken des Mundstückes
 3. Aufblasen des Atembeutels mit Aufschrift
'0 Minuten-Wert' bis zur prallen Füllung.
Darauf achten, daß nach tiefer Inspiration
möglichst 2. Hälfte der Ausatemluft in
Atembeutel strömt
 4. Flexiblen Schlauch sofort wieder zusammen-
drücken, so daß keine Ausatemluft entweicht.
Verschluß mit blauer Verschlusskappe.
 5. Füllen des Harnstoffbehälters mit Orangensaft.
Verschluß des Behälters.
Schütteln des Behälters bis zur Auflösung des Harnstoffs.
 6. Trinken dieser Mischung. Nachspülen des Behälters mit
Orangensaft. Erneutes Trinken dieser Mischung.
Trinken des restlichen Orangensaftes.
 7. Nach 30 Minuten Aufblasen des 2. Atembeutels mit der
Bezeichnung '30 Minuten-Wert' gemäß Punkt 3 und 4.
 8. Beschriftung der Atembeutel mit:
 - 1) Name des Patienten
 - 2) Geburtsdatum
 - 3) Name der Praxis

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren:

Arnold, Aumüller, Aurich, Bauer, Basler, Baum, Beato, Ehlenz, Eissele, Engel, Eschenbach, Feuser, Ganz, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Hoffmann, Huffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Kummer, Lang, Lennartz, Maisch, Mannherz, Meyer-Breiting, Netter, Oertel, Pfab, Pohlen, Remschmidt, Riedmiller, Rinze, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Seifart, Schulz, Schweigerer, Thomas, Vohland, von Wichert

11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Arnold für die Überlassung der vorliegenden Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Eissele für die intensive Betreuung bei meiner Arbeit. Als guter Ansprechpartner hat er mir jederzeit mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite gestanden.

Des weiteren danke ich ganz herzlich den an unserer Studie teilnehmenden niedergelassenen Kollegen/-innen Frau Dr. I. Göcke-Dommers, Frau Dr. H. Funk, Herrn Dr. R. Diedrich, Herrn Dr. L. Drude, Herrn Dr. D. Kalden, Herrn Dr. G. von Knoblauch, Herrn Dr. B. Küllmer, Herrn Dr. G. Leiber, Herrn Dr. H. Lichti und Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Schönborn, ohne deren tatkräftige Mithilfe und Unterstützung eine Durchführung unserer Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

12. Lebenslauf

Name	Mario Sánchez Lansch	
Geburtsdatum	20.08.1971	
Geburtsort	Gijón (Spanien)	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Anschrift	Alteburger Str. 33; 50678 Köln	
Schulbildung	1977-1981	Grundschule Köln-Porz
	1981-1990	Städtisches Gymnasium Köln-Porz
Wehrdienst	1990-1991	Erndtebrück, Kerpen-Nörvenich, Köln-Wahn
Zivildienst	1991	Sonderschule für Geistigbehinderte, Köln-Wahn
Studium	1991-1992	Sonderpädagogik an der Universität zu Köln
	1992-1999	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg, der Universität von Salamanca und der Universität zu Köln
Beruf	1999	Arzt im Praktikum / Abteilung Innere Medizin Vinzenz-Pallotti-Hospital Bergisch Gladbach – Bensberg

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel ‚Helicobacter pylori – Eradikation ambulant in der Praxis‘ im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abt. Gastroenterologie, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Arnold, mit Unterstützung durch 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.

Marburg, den 20.09.2001