

Ulkuskrankheit – Update 2011

Emanuel Burri, Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und klinische Ernährung, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Quintessenz

- In den industrialisierten Ländern Westeuropas und Nordamerikas nimmt die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion ab.
- ASS/NSAR-induzierte Ulzera sind ein Problem des älteren Menschen mit entsprechender Multimorbidität.
- Nur bei Patienten über 55 Jahre oder wenn Alarmzeichen vorliegen, sollte primär eine Endoskopie zur Abklärung von Oberbauchbeschwerden durchgeführt werden.
- Für die Diagnose und Nachkontrolle einer *H. pylori*-Infektion sollte der ¹³C-Atemtest oder die Stuhlantigenbestimmung verwendet werden.
- Der Maastricht-III-Konsensusbericht empfiehlt für die *H. pylori*-Eradikation primär eine Therapie mit Protonenpumpenblocker + Clarithromycin + Amoxicillin oder Metronidazol.
- Magenzulzera sollten immer biopsiert und nach 8–12 Wochen endoskopisch nachkontrolliert werden.
- Die Indikation zur Langzeittherapie mit einem NSAR sollte immer sehr streng gestellt werden und stratifiziert nach kardiovaskulärem und gastrointestinalem Risikoprofil erfolgen.

Einleitung

Ein Ulkus des Gastrointestinaltrakts ist histopathologisch definiert als Defekt der Schleimhaut, der mindestens bis in die Muscularis mucosae reicht. Endoskopisch wird die Diagnose eines Ulkus bei Schleimhautläsionen von ≥ 5 mm Durchmesser gestellt. Diese Definition ist zwar arbiträr und die Korrelation von endoskopischer und histopathologischer Beurteilung ist nicht etabliert, sie findet aber Anwendung in vielen Studien. Peptische Ulzera kommen in der Mukosa des Magens, des Zwölffingerdarms, an gastrojejunalen Anastomosen und im Bereich ektopter Magenschleimhaut (Meckel-Divertikel) vor. In den USA erkranken rund 1 Million Personen pro Jahr an einem Ulkus und verursachen dabei direkte und indirekte Krankheitskosten von rund 6 Milliarden Dollar [1]. Die *Lifetime*-Prävalenz für eine Ulkuserkrankung liegt bei rund 10%. In den industrialisierten Ländern Westeuropas und Nordamerikas nimmt sie allerdings ab, was möglicherweise mit der abnehmenden Prävalenz von Infektionen mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) zusammenhängt [2].

Das Verständnis der Entstehung gastrointestinaler Ulzera hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten grundsätzlich geändert. In der Pathogenese der Ulkuserkrankung

herrschte lange Zeit das Säure-Dogma («Ohne Säure kein Ulkus») und die entsprechenden Therapien, sowohl medikamentöser wie auch chirurgischer Art, hatten zum Ziel, den Überschuss an Säure zu eliminieren. Erst mit der Entdeckung von *Campylobacter pyloridis* (später in *Helicobacter pylori* umbenannt) im Jahr 1982 erkannte man den Stellenwert der Ulkuskrankheit als infektiöse Erkrankung und stellte das Säure-Dogma in Frage [3, 4]. Das Konzept der Infektionskrankheit ist seither zweifelsfrei belegt worden und die Wichtigkeit dieser Entdeckung zeigte sich in der Verleihung des Nobelpreises für Medizin und Physiologie an die Entdecker von *H. pylori* im Jahre 2005.

Ätiologie und Pathogenese

Zwei Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Ulkuskrankheit gelten als etabliert: eine Infektion mit *H. pylori* und die medikamentöse Therapie mit Aspirin® (ASS) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Es gibt noch weitere prädisponierende Faktoren für die Ulkuserkrankung, die aber allesamt selten sind: Tumorerkrankungen (Magenkarzinom, Lymphom, Zollinger-Ellison-Syndrom), Operationen (Billroth), M. Crohn des Magens/Dünndarms, eosinophile Gastroduodenitis oder strahlenbedingte Schleimhautschädigungen.

Helicobacter-pylori-positives Ulkus

Bei einer Mehrzahl der Patienten mit duodenalen (90–95%) und gastralen Ulzera (60–90%) lässt sich eine *H. pylori*-Infektion nachweisen [5]. Die Prävalenz von *H. pylori* hängt stark vom sozioökonomischen Status ab. Es wird geschätzt, dass 30–40% der Gesamtbevölkerung Westeuropas und Nordamerikas mit *H. pylori* infiziert sind. In den vergangenen 20 Jahren ist allerdings eine deutlich sinkende Tendenz beobachtet worden. Für die Schweiz existieren nur sehr limitierte Daten zur Prävalenz der *H. pylori*-Infektion, die bei Kindern und Adoleszenten bei rund 6,5–9,7% [6, 7] und bei Erwachsenen bei 11,9% liegt [8]. In Drittweltländern ist die Durchseuchung unverändert hoch und in der Schweiz ist die Prävalenz bei Migranten aus Südosteuropa und der Türkei höher als bei der einheimischen Bevölkerung. Obwohl sich bei einem Grossteil der Patienten mit Ulzera *H. pylori* nachweisen lässt, entwickeln nur rund 10–15% aller Infizierten ein Ulkus. Es scheinen somit noch andere erregerspezifische Faktoren eine Rolle in der Entstehung der Ulkuskrankheit zu spielen.



Emanuel Burri

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bei duodenalen Ulzera spielt die Säureexposition der duodenalen Schleimhaut eine entscheidende pathogenetische Rolle. Die Besiedelung durch *H. pylori* betrifft grundsätzlich die gesamte Mukosa des Magens. Der klinische Verlauf wird allerdings von der Verteilung und vom Schweregrad der Infektion bestimmt [9]. Bei Patienten mit Duodenalulzera ist die *H. pylori*-Besiedelung im präpylorischen Magenantrum am höchsten. Im Gegensatz zu Patienten mit Magenulzera, die eine dichtere Besiedelung und schwerere Entzündung im Magenkorpus aufweisen, ist die Säuresekretion des Magens bei Patienten mit Duodenalulzera nicht vermindert. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit duodenalen Ulzera vermehrt säureproduzierende Parietalzellen aufweisen und über einen Gastrin-gesteuerten Feedback-Mechanismus zusätzlich Säure produzieren. Als lokalen Abwehrmechanismus gegen die Magensäure produziert *H. pylori* an seiner Oberfläche Ammoniak, was den pH-Wert lokal erhöht. Dies führt dazu, dass regulatorische D-Zellen den pH-Wert nicht richtig detektieren, weniger Somatostatin freisetzen und somit in benachbarten G-Zellen die Produktion von Gastrin weiter gesteigert wird. Als Folge der dauerhaften Säurebelastung des Duodenums kommt es zur Ausbildung von Heterotopien/Metaplasien (Magenmukosa im Duodenum), insbesondere im Bulbus duodeni. Diese Heterotopien, die eine Voraussetzung für eine Besiedelung des Dünndarms durch *H. pylori* sind, fördern die Ausbildung duodener Ulzera weiter [10].

Bei den Ulzera des Magens ist die *H. pylori*-induzierte Gastritis der wesentlichste pathogenetische Mechanismus. Durch die Besiedelung der Magenmukosa mit *H. pylori* kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion und durch die ungerichtete Immunabwehr zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Diese Zytokine bewirken unter anderem, dass neutrophile Granulozyten und Makrophagen in die Mukosa einwandern, wo die Sekretion lysosomaler Enzyme ulzerogen wirkt. Die Anwesenheit eines bakteriellen Antigens aktiviert zusätzlich die zelluläre Immunantwort. Dies führt zur Sekretion weiterer proinflammatorischer Zytokine, die wiederum die lokale Immunantwort unterhalten. Die Virulenz der verschiedenen Genotypen von *H. pylori* scheint unterschiedlich zu sein. Bei Patienten mit Ulkuserkrankung lassen sich Keime nachweisen, deren höhere Virulenz sich durch eine stärkere Adhäsionsfähigkeit, eine höhere Produktion von Urease und das Freisetzen zytotoxischer Substanzen auszeichnet [11, 12]. Aus Zwillingsstudien wird zusätzlich eine genetische Prädisposition zur *H. pylori*-assoziierten Ulkuserkrankung vermutet [13]. Die Resultate werden allerdings kontrovers diskutiert und haben für die klinische Praxis keine Bedeutung.

***Helicobacter-pylori*-negatives Ulkus (ASS-/NSAR-Ulkus)**

Die Gruppe der ASS-/NSAR-assoziierten Ulkuserkrankung ist unter den *H. pylori*-negativen Ulzera am häufigsten. ASS und NSAR schädigen die Schleimhaut hauptsächlich durch eine systemische Hemmung der Prostaglandinsynthese sowie durch Förderung der Adhärenz von Neutrophilen an das Gefässendothel der

intestinalen Mukosa [14, 15]. Die Hemmung der Zyloxygenase unterdrückt die Prostaglandinsynthese und so auch die Prostaglandin-vermittelten Effekte (Stimulation der Mukusproduktion, Bikarbonatsekretion, epitheliale Zellproliferation, mukosaler Blutfluss) zum Schutz der Magenschleimhaut. Aus Tierversuchen weiss man, dass durch die Adhärenz neutrophiler Leukozyten an die Gefässwand die Mikrozirkulation im Bereich des Ulkus gestört wird [15]. Es kommt zur Freisetzung von freien Radikalen und Proteasen, die eine Obstruktion des Kapillarbett bewirken und so die Wundheilung beeinträchtigen. Die ulzerogene Wirkung von ASS in niedriger Dosierung (100–325 mg/d) scheint im Vergleich zu klassischen NSAR etwas geringer zu sein. Die langfristige Einnahme ist bezüglich Ulkuserkrankung aber nicht risikofrei [16], insbesondere bei gleichzeitiger Infektion mit *H. pylori* [17]. Die *H. pylori*-Infektion erhöht unabhängig zur NSAR-Einnahme das Risiko einer Ulkuserkrankung um das 3,5fache, und die prophylaktische Eradikation von *H. pylori* vor Beginn einer langfristigen NSAR-Therapie reduziert möglicherweise sogar das Auftreten von Ulzera [17, 18].

***Helicobacter-pylori*-negatives, ASS-/NSAR-negatives Ulkus**

Das Auftreten einer Ulkuserkrankung ohne Nachweis von *H. pylori* und ohne Einnahme von ASS/NSAR ist insgesamt selten [19, 20]. Mit der sinkenden Inzidenz von *H. pylori* in der Bevölkerung scheinen *H. pylori*-negative Ulzera häufiger vorzukommen [21]. Bevor allerdings die Diagnose eines *H. pylori*-negativen, ASS-/NSAR-negativen Ulkus gestellt werden kann, muss die Medikamentenanamnese sehr genau erhoben und die Validität des zur Diagnosestellung verwendeten *H. pylori*-Tests genau überprüft werden [22]. Sind andere Risikofaktoren für die Ulkuserkrankung (z.B. Rauchen) nicht vorhanden und sind seltene Ursachen einer Ulkuserkrankung (z.B. Zollinger-Ellison-Syndrom) ausgeschlossen, dann liegt ein idiopathisches Ulkus vor. Der natürliche Verlauf dieser Ulzera ist auf Grund ihrer Seltenheit allerdings unbekannt.

Klinische Präsentation

Das Kardinalsymptom der Ulkuserkrankung ist der Oberbauchschmerz. In der medizinischen Literatur werden epigastrische Symptome oft als Dyspepsie («dyspepsia») beschrieben, wobei die Definition des Begriffes nicht einheitlich ist [23]. Die Rome-III-Kriterien zur Diagnose funktioneller Darmerkrankungen schliessen für die Definition einer Dyspepsie das Vorliegen von Refluxbeschwerden explizit aus [24], während andere den Begriff weiterfassen und alle den oberen Gastrointestinaltrakt betreffenden Symptome beschreiben.

Ulzera des Duodenums äussern sich typischerweise mit Nüchternschmerz, der sich nach Nahrungsaufnahme bessert. Epigastrische Schmerzen, die durch ein Magenulcus verursacht werden, verstärken sich nach Mahlzeiten. Ältere Patienten mit einer Ulkuserkrankung geben oft nur unspezifische Beschwerden an, und bei rund einem Drittel ist der Verlauf völlig asymptomatisch [25]. Bei der

Erhebung der Anamnese ist gezielt nach Alarmsymptomen (ungewollter Gewichtsverlust, Leistungsknick, chronische Müdigkeit, Zeichen der Obstruktion, gastrointestinale Blutung), Ulzera in der Vergangenheit, und der Einnahme von NSAR, ASS und anderen Thrombozyten-Aggregationshemmern, Steroiden und Antikoagulantien zu fragen.

Bei einem Teil der Patienten tritt als Komplikation der Ulkuserkrankung eine Blutung, narbige Stenose oder Perforation auf. Am häufigsten kommt es zu einer gastrointestinalen Blutung, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter steigt und Blutungen häufiger durch asymptotische Ulzera verursacht werden [26]. Perforationen treten deutlich seltener auf (2–10%) und sind bei duodenalen Ulzera häufiger als bei Ulzera des Magens [27]. Eine Magenausgangsstenose als Folge einer Ulkuserkrankung ist äussert selten und verdächtig auf eine maligne Ursache.

Abklärung

Dyspepsie, bzw. das Auftreten epigastrischer Beschwerden, ist ein häufiges klinisches Symptom, eine organische Ursache allerdings selten. Nur in rund 1–3% ist eine maligne Erkrankung und in 5–15% eine Ulkuserkrankung Ursache der Beschwerden [28]. Sehr viel häufiger, insbesondere bei jüngeren Patienten, liegt den Beschwerden eine funktionelle Erkrankung zugrunde (Tab. 1 [↔](#)). Somit ist es schon allein aus Kostengründen nicht sinnvoll, alle Patienten endoskopisch abzuklären. Entscheidend ist die Selektion derjenigen Patienten, die eine frühzeitige Endoskopie benötigen. Ein Abklärungsalgorithmus, wie er von mehreren Fachgesellschaften vorgeschlagen wird, ist in Abbildung 1 [↔](#) zusammengefasst [28–31]. Bei Patienten, die 55 Jahre und älter sind, oder die Alarmsymptome aufweisen (Tab. 2 [↔](#)), sollte primär eine Endoskopie zum Ausschluss einer organischen, insbesondere malignen Erkrankung durchgeführt werden. Diese Empfehlung ergibt sich aus der Beobachtung, dass ältere Patienten mit Alarmzeichen eine höhere Langzeitmortalität bezüglich gastrointestinaler Tumoren haben [32]. Der positiv-prädiktive Wert für eine maligne Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes lag in zwei grossen Metaanalysen allerdings nur bei 6–11% [33, 34]. Waren hingegen keine Alarmzeichen vorhanden, konnte das Vorliegen einer malignen Erkrankung fast sicher ausgeschlossen werden.

Diese Feststellung gilt jedoch nur für Gebiete mit einer niedrigen Prävalenz für Magenkarzinome, wie dies auf Westeuropa zutrifft. Für andere Bevölkerungsgruppen, z.B. in Japan, trifft dies nicht zu. In früheren Empfehlungen zur Abklärung der Dyspepsie wurde die Altersgrenze für eine endoskopische Abklärung mit 45 Jahren angegeben [35]. Diese Empfehlung wurde in den aktuellen Richtlinien revidiert und das Alter auf 55 Jahre angehoben. Die Änderung wurde vorgenommen, weil das Risiko einer malignen Erkrankung bei Patienten <55 Jahre sehr gering ist (<10 Fälle pro 100 000 Patienten). Obwohl die Wahl dieser Altersgrenze von diversen Fallserien aus westlichen Industriestaaten unterstützt wird [36, 37], ist sie nicht abso-

lut, sondern basiert auf Expertenempfehlung und muss entsprechend auf die lokalen Gegebenheiten angepasst werden. Für die Schweiz existieren keine offiziellen Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie.

Das Vorgehen bei Patienten, die jünger als 55 Jahre sind und keine Alarmsymptome aufweisen, ist sehr viel umstrittener, insbesondere bezüglich Kosteneffizienz [38]. Es gibt grundsätzlich drei diagnostische Vorgehensweisen:

Direkte Endoskopie

Wie oben ausgeführt, sind maligne Erkrankungen bei Patienten unter 55 Jahren ohne Warnsymptome sehr selten, andererseits werden bei sofortiger Endoskopie auch Erkrankungen wie Ulzera oder Refluxösophagiden frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt. Mit einer negativen Endoskopie können zudem die Angst vieler Patienten vor «Krebs» beruhigt und die Patientenzufriedenheit gesteigert werden [39, 40]. Dies kann möglicherweise verhindern, dass aus Angst vor einer schweren Erkrankung immer wieder medizinischer Rat eingeholt wird und unnötige medikamentöse Therapien durchgeführt werden [41]. Allerdings gibt es keine überzeugenden Daten, dass eine frühzeitige Endoskopie die Langzeitmortalität oder -morbidity entscheidend beeinflusst [42, 43]. In den

Tabelle 1. Rome-III-Kriterien zur Diagnose einer funktionellen Dyspepsie.

Die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien während insgesamt dreier Monate innerhalb der letzten mindestens sechs Monate vorhanden waren:

1. Mindestens eines der folgenden Symptome
 - Postprandiales Völlegefühl
 - Frühzeitiges Sättigungsgefühl
 - Epigastrische Schmerzen
 - Epigastrisches Brennen
2. Keine Hinweise auf eine organische Erkrankung

Ein *postprandial distress syndrome* liegt vor, wenn die Beschwerden mehrfach pro Woche nach Einnahme normal grosser Nahrungspartionen auftreten und zudem ein frühzeitiges Sättigungsgefühl besteht. Ein *epigastric pain syndrome* liegt vor, wenn mehrfach pro Woche ein intermittierender, lokalisierter Schmerz von höchstens mittlerer Intensität im Epigastrium besteht. Der Schmerz darf nicht generalisiert sein und nicht lokalisiert andere Regionen betreffen.

Tabelle 2. Alarmzeichen bei Patienten mit Dyspepsie.

- Alter >55 Jahre, neu aufgetretene Symptome
- Familienanamnese für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes
- Ulkuserkrankung in der Vergangenheit
- Ungewollter Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Blutung oder Eisenmangelanämie
- Zunehmende Dysphagie oder Odynophagie
- Anhaltendes Erbrechen
- Ikterus
- Tumor in abdomine, Lymphadenopathie

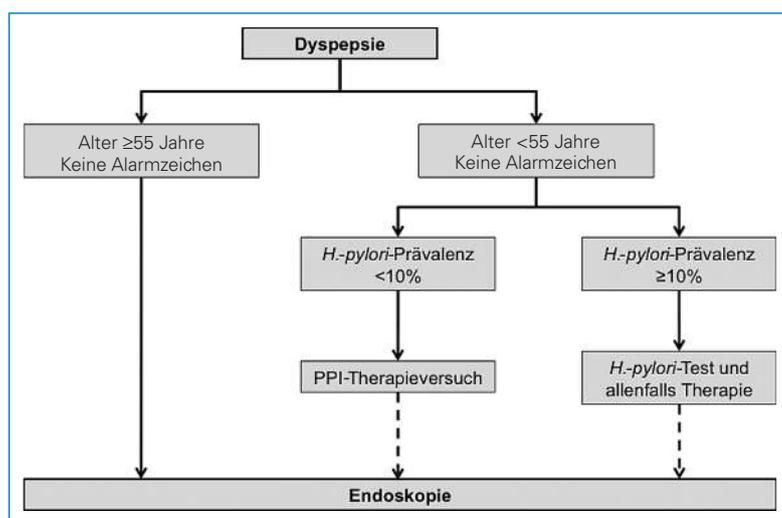


Abbildung 1

Algorithmus zur Abklärung dyspeptischer Beschwerden.

Alarmzeichen: Familienanamnese für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes, Ulkuskrankheit in der Vergangenheit, ungewollter Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutung oder Eisenmangelanämie, zunehmende Dysphagie oder Odynophagie, anhaltendes Erbrechen, Ikterus, Tumor in abdomine, Lymphadenopathie.
Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in der Schweiz bei Erwachsenen rund 12% [8].

meisten Studien werden zudem höhere Kosten aufgeführt [43].

Test und Behandlung von *H. pylori*

Bei den meisten Patienten mit einer Ulkuskrankheit kann auch eine Infektion mit *H. pylori* nachgewiesen werden [5]. Obwohl die Prävalenz von *H. pylori* in westlichen Ländern abnimmt [44], ist die Test- und Behandlungsstrategie bei Patienten unter 55 Jahren ohne Warnsymptome weiterhin sinnvoll und wird dementsprechend auch als primärer Schritt im Abklärungs- und Behandlungsalgorithmus verschiedener Fachgesellschaften empfohlen. Diese Strategie ist möglicherweise auch kosteneffizienter als die direkte Endoskopie [45, 46]. Die Daten müssen allerdings kritisch beurteilt werden, da die ökonomischen Modelle teilweise von älteren Studien stammen, als die Prävalenz einer Ulkuserkrankung oder Infektion mit *H. pylori* höher lag. Verschiedene Studien belegen zumindest einen identischen Langzeitverlauf im Vergleich zu Patienten, die direkt endoskopiert wurden [43, 47, 48]. Als weiterer Vorteil einer allfälligen *H. pylori*-Eradikation kann im Langzeitverlauf auch die Risikoreduktion für maligne Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes (MALT-Lymphom, Magenkarzinom) angeführt werden [49]. Nachteile dieser Strategie sind einerseits die unerwünschten Wirkungen einer antibiotischen Therapie und andererseits der Effekt auf die Entwicklung resistenter Bakterienstämme.

Empirische Säuresuppression

Die Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer als ersten Schritt bei Patienten mit Dyspepsie hängt von der Prävalenz von *H. pylori* ab. Liegt die Infektionsrate von *H. pylori* bei Patienten mit funktioneller Dys-

pepsie unter 12% und wird bei weniger als 48% aller Patienten mit Ulkuskrankheit *H. pylori* nachgewiesen, dann scheint eine initiale Säuresuppression die kosteneffektivste Therapievariante zu sein [50]. Insgesamt scheint es so zu sein, dass sich die Kosteneffizienz von der Test- und Behandlungsstrategie hin zur empirischen Säuresuppression verschiebt, sobald die *H. pylori*-Infektionsrate der Bevölkerung unter 20% sinkt [51]. Die wenigen Studien, die eine empirische Säuresuppression mit der direkten Endoskopie verglichen haben, sind bezüglich der Kosteneffizienz inkonklusiv [52]. Die Nachteile der Säuresuppression sind einerseits die hohe Rezidivrate nach Absetzen der Therapie, andererseits die Förderung von Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern [53, 54]. Die Rezidivrate ist am ehesten bedingt durch Patienten mit nicht eradizierter *H. pylori*-Infektion oder Patienten, die zwar kein Ulkus, aber z.B. eine Refluxösophagitis als zugrundeliegende Erkrankung haben.

Diagnostik der *H. pylori*-Infektion

Es existiert kein Goldstandard für die Diagnose einer *H. pylori*-Infektion. Die vorhandenen Nachweisverfahren werden in nicht-invasive Verfahren (Serologie, ¹³C-Atemtest, Stuhlantigen) und invasive Verfahren (Urease-Schnelltest, Histologie, Kultur, PCR-Analyse) unterteilt. Tabelle 3 fasst die Testcharakteristika der verschiedenen Verfahren zusammen.

Nicht-invasive Verfahren

Der serologische Nachweis einer *H. pylori*-Infektion basiert auf der Messung von IgG-Antikörpern im Serum oder im Urin. Antikörper gegen *H. pylori* sind rund drei Wochen nach Infektion nachweisbar und bleiben danach über Jahre erhöht [55]. Die Testgenauigkeit wird für verschiedene Verfahren übereinstimmend mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 79% angegeben [56]. Nachteile der serologischen Messung sind einerseits, dass bei sinkender *H. pylori*-Prävalenz der positive prädiktive Wert des Tests abnimmt und andererseits, dass serologische Testverfahren nicht zur Therapiekontrolle nach einer Eradikationstherapie benutzt werden können [55].

Der Harnstoff-Atemtest weist eine Infektion mit *H. pylori* durch dessen Urease-Aktivität nach. Es wird gemessen, ob im Harnstoff eingebauter oral eingenommener ¹³C-markierter Kohlenstoff in der Atemluft nachgewiesen werden kann. Dies ist nur der Fall, wenn das *H. pylori*-assoziierte Enzym Urease vorhanden ist. Die Nachweisgenauigkeit dieses Verfahrens ist sehr gut (Sensitivität und Spezifität >95%), und es kann auch zur Kontrolle nach Eradikationstherapie verwendet werden [57]. Die Sensitivität wird allerdings deutlich reduziert, wenn gleichzeitig säuresupprimierende Medikamente eingenommen werden. Ein weiterer Nachteil sind die etwas höheren Kosten, bedingt durch den grösseren Personalaufwand.

Der Nachweis von *H. pylori*-Antigen im Stuhl mit Hilfe monoklonaler Antikörper ist ein Testverfahren jüngeren Datums, das ähnlich dem ¹³C-Atemtest eine hohe

Tabelle 3. Diagnostische Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori*.

Diagnostische Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) invasiver und nicht-invasiver Testmethoden für das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion. Adaptiert aus [62].

	Methodik	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Nicht-invasive Methoden	Serologie im Serum	70–90	70–90
	¹³ C-Atemtest	85–95	85–95
	Stuhl-Antigen	85–95	85–95
Invasive Methoden	Urease-Schnelltest	90–95	90–95
	Histologie	80–98	90–98
	Kultur	70–90	100
	PCR-Analyse	90–95	90–95

Sensitivität und Spezifität aufweist [58] und ebenfalls zur Therapiekontrolle nach *H. pylori*-Eradikationstherapie verwendet werden kann [59]. Die älteren, polyklonalen Testverfahren weisen eine signifikant schlechtere diagnostische Genauigkeit auf und sollten nicht mehr verwendet werden [58].

Invasive Verfahren

Wird eine Endoskopie durchgeführt, müssen bei jedem Patienten mit einem Ulkus Biopsien für die *H. pylori*-Diagnostik entnommen werden. Während die amerikanische Fachgesellschaft *American College of Gastroenterology* die Entnahme von drei Biopsien (Magenangulus, Magenkorpus und Magenantrum grosskurvaturseits) empfiehlt [60], richten sich die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten nach den Sydney-Empfehlungen [61], die eine Entnahme von fünf Biopsien (Magenkorpus und Magenantrum gross- und kleinkurvaturseits, Magenangulus) vorschlagen [62].

Zur Diagnostik des *H. pylori* kann an den entnommenen Magenbiopsien der Urease-Schnelltest billig, schnell und einfach durchgeführt werden. Die Urease-Aktivität des in der Biopsie vorhandenen *H. pylori* führt zu einem pH-abhängigen Farbumschlag des Testmaterials. Verschiedene Produkte sind kommerziell erhältlich, die alle eine hohe Sensitivität (>90%) und Spezifität (<95%) aufweisen, allerdings nur unter optimalen Testbedingungen. Unter gleichzeitiger säuresupprimierender Therapie verringert sich die Dichte der *H. pylori*-Besiedlung im Magen, und die Sensitivität kann rasch auf 25% fallen [63].

Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Magenbiopsien hat einen grossen Vorteil gegenüber nicht-invasiven Testverfahren. Ausser dem Nachweis einer *H. pylori*-Infektion können auch andere, mit einer Infektion assoziierte Gewebeeränderungen (Entzündung, atrophie Gastritis, intestinale Metaplasie, Dysplasien, Neoplasien) erkannt werden. Die histologische Diagnose kann aber trotzdem nicht als diagnostischer Goldstandard angesehen werden, da sie abhängig ist von Anzahl und Ort der entnommenen Proben und von der Qualität der pathologischen Beurteilung [64].

Die Kultivierung von *H. pylori* wird kaum mehr durchgeführt, da die Sensitivität schlecht und die Methodik

aufwendig und teuer sind [65]. In Einzelfällen, z.B. zur Resistenzbestimmung nach erfolglosen Eradikationsversuchen, kann die Kulturmethode allerdings Sinn machen.

Der Nachweis von bakterieller DNA mittel PCR-Analyse in Magenbiopsie ist ein Verfahren, das ebenfalls nicht routinemässig durchgeführt wird. Sie weist eine höhere Sensitivität auf als der mikroskopische Nachweis von *H. pylori* [66] und hat wie die Kultivierung den Vorteil, dass eine Resistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Medikamentöse Behandlung der Ulkuskrankheit

Seit der Einführung der ersten säureblockierenden Medikamente hat sich vor allem das Angebot der Protonenpumpenblocker vervielfacht und die altbekannten H₂-Rezeptorantagonisten wie Ranitidin wurden fast vollständig verdrängt. Die heute vermarkteten Protonenpumpenblocker unterscheiden sich durch ihr Interaktionsprofil, die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts und ihre Halbwertszeit. Für die Behandlung der Ulkuskrankheit sind diese Unterschiede jedoch irrelevant.

Eine effektive Säuresuppression ist der Grundpfeiler jeder medikamentösen Therapie der Ulkuskrankheit, die nach acht Wochen rund 90% aller Ulzera abheilen lässt. *H. pylori*-negative, NSAR-induzierte Ulzera des Duodenum heilen dabei etwas schneller ab als Ulzera des Magens [21, 22]. Für den klinischen Alltag gelten folgende Grundsätze: Erstens müssen bei Auftreten einer Ulkuserkrankung die Indikation zur NSAR-Therapie hinterfragt und alternative Medikamente (COX-2-Inhibitoren) geprüft werden, zweitens ist die Komedikation (Steroide, ASS) zu überdenken, und drittens sollte bei dringlicher Indikation für eine Therapie mit ASS/NSAR eine prophylaktische Therapie mit einem Protonenpumpenblocker installiert werden.

Bei der Behandlung *H. pylori*-positiver Ulzera steht die Behandlung der *H. pylori*-Infektion im Mittelpunkt. Tabelle 4  zeigt die Therapieindikationen. Bei unkomplizierten Duodenalulzera scheint die alleinige Eradikation von *H. pylori* auszureichen, während bei Ulzera des Magens eine achtwöchige Säuresuppression der Eradikationstherapie folgen sollte [67, 68]. In der

Tabelle 4. Indikation zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation.

Therapieindikation gesichert

- Aktive Ulkuserkrankung (Duodenalulcus, Magenulcus)
- MALT-Lymphom des Magens (*low grade*)
- St. n. endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms
- Nicht abgeklärte Dyspepsie (gemäss Algorithmus, siehe Abb. 1)

Therapieindikation kontrovers

- Funktionelle Dyspepsie
- Gastroösophageale Refluxerkrankung
- Therapie mit NSAR
- Ungeklärte Eisenmangelanämie
- Hochrisikopatienten für Magenkarzinom

Literatur sind verschiedene Therapieschemata zur *H. pylori*-Eradikation beschrieben, die sich unter anderem an die jeweiligen lokalen Antibiotikaresistenzen angepasst haben und somit nicht zwingend auf andere Gebiete übertragen lassen. Ungeachtet der unterschiedlichen Schemata fordern die Maastricht-III-Konsensusempfehlungen grundsätzlich eine Eradikationsrate von >80% [59].

Tabelle 5 führt die gängigen Therapien zur Behandlung einer *H. pylori*-Infektion auf. Der Maastricht-III-Konsensus empfiehlt als primäres Behandlungsschema eine Therapie mit Protonenpumpenblocker + Clarithromycin + Amoxicillin oder Metronidazol. In Gebieten mit hoher Antibiotikaresistenz gegen Clarithromycin wird eine Vierertherapie mit Protonenpumpenblocker + Metronidazol + Tetrazykline + Bismuth empfohlen [59]. In der Schweiz sollte aufgrund der Resistenzlage Amoxicillin gegenüber Metronidazol vorgezogen werden. Als Zweitlinientherapie werden eine Tripeltherapie mit Protonenpumpenblocker + Amoxicillin und je nach Erstlinientherapie entweder Clarithromycin oder Metronidazol oder die oben erwähnte Bismuth-basierte Vierertherapie vorgeschlagen.

Wie lange die Antibiotikatherapie durchgeführt werden soll, ist umstritten. Die europäischen Studien [59] geben meist eine Therapiedauer von sieben Tagen an, während in Nordamerika 10–14 Tage empfohlen werden [60]. Die Eradikationsrate einer siebentägigen im Vergleich zu einer zehntägigen Therapie ist identisch. Im Vergleich zu einer 14-tägigen Therapie konnte dagegen in mehreren Studien eine signifikant schlechtere Eradikationsrate nachgewiesen werden [69]. Alle Therapieschemata haben unerwünschte Wirkungen, insbesondere gastrointestinaler Art, und es ist nachvollziehbar, dass die Compliance gegenüber der Antibiotikatherapie nicht optimal ist. Ein Teil der Patienten bricht deshalb die *H. pylori*-Eradikationstherapie frühzeitig ab. Aus pragmatischer Sicht sollte die Antibiotikatherapie deshalb über mindestens zehn Tage rezeptiert werden.

Als neues Therapiekonzept ist in den letzten Jahren die sequentielle Eradikationstherapie beschrieben worden [70]. Verschiedene Studien aus Italien und Spanien konnten mit der sequentiellen Therapie (Amoxicillin Tag 1–5, Clarithromycin + Metronidazol Tag 6–10) eine im Vergleich zu einer Standard-Tripel-Therapie um 10% höhere Eradikationsrate erzielen. Dies betraf insbesondere Patienten mit einer Clarithromycinresistenz, die in Südeuropa häufig ist [71]. In Mitteleuropa ist *H. pylori* zurzeit meist noch Clarithromycin-sensibel, weshalb die sequentielle Therapie noch nicht verbreitet ist.

Für Patienten, die zweimalig erfolglos mit einer adäquaten *H. pylori*-Eradikationstherapie behandelt worden sind, existieren zurzeit keine Therapieempfehlungen von gastroenterologischen Fachgesellschaften. Grundsätzlich sollte eine Drittlinientherapie in Absprache mit Experten und wenn immer möglich nach Resistenzprüfung erfolgen. Als mögliche Therapien werden Tripeltherapien mit Protonenpumpenhemmer + Amoxicillin oder Clarithromycin + Levofloxacin oder Rifabutin vor-

geschlagen [72, 73]. Die Eradikationsrate pendelt bei Levofloxacin-haltigen Kombinationen zwischen 63% und 94%. Rifabutin-haltige Therapieschemata sollten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden, da ihr Einsatz die Ausbildung resistenter Mykobakterien führen könnte.

Nachkontrollen

Ulzera des Magens sollten immer biopsiert und üblicherweise nach 8–12 Wochen endoskopisch nachkontrolliert werden, da 5–11% aller Magenulzera maligne sind [74]. Der Nutzen dieses Vorgehens ist allerdings unklar, insbesondere auch bezüglich der Kosteneffektivität [75], denn die Diagnose eines Magenkarzinoms oder eines Lymphoms wird selten erst im Rahmen der Nachkontrolle gestellt [76]. Solange die Prävalenz unentdeckter Magenkarzinome 6% nicht übersteigt, scheint eine endoskopische Nachkontrolle nicht kosteneffektiv zu sein [77]. Bei jungen Patienten mit unverdächtigem Magenulkus sowie einer nachgewiesenen Risikokonstellation für eine Ulkuserkrankung (*H. pylori*-Infektion, ASS-/NSAR-Einnahme) kann auf eine Re-Endoskopie wahrscheinlich verzichtet werden. Atypisch aussehende Ulzera sollten jedoch immer nachkontrolliert werden, auch wenn die initial entnommenen Biopsien negativ sind, was bei 2–5% der Magenkarzinome vorkommt [74].

Intestinale Metaplasie

Die intestinale Metaplasie des Magens repräsentiert einen histomorphologischen Schritt in der Karzinogenese hin zum Magenkarzinoms vom intestinalen Typ nach Lauren [78]. Die Metaplasie, der Ersatz des ortsansässigen Epithels durch ein differenzierteres anderes Gewebe, kann im Magen zwei Formen annehmen: die komplette intestinale Metaplasie (Ersatz des Magenepithels durch Dünndarm-ähnliches Epithel) und die inkomplette intestinale Metaplasie (Ersatz des Magenepithels durch Dickdarm-ähnliches Epithel). Letzere weist ein höheres Risiko für das Fortschreiten hin zur Dysplasie auf. Metaplastische Areale sind am häufigsten am Magenangulus und entlang der kleinen Kurvatur zu finden, können aber im gesamten Magen vorkommen. Innerhalb der metaplastischen Areale entstehen über die Zeit dysplastische Veränderungen, die sich als prä-maligne Läsionen zu einem Karzinom entwickeln können. Ob die *H. pylori*-Eradikation das Risiko eines Magenkarzinoms bei nachgewiesener intestinaler Metaplasie verringert, ist unklar [79]. Zumindest scheint es nicht zu einer Rückbildung der metaplastischen Veränderungen nach erfolgreicher Eradikation zu kommen [80].

Zurzeit gibt es keine Empfehlungen von Fachgesellschaften, ob und wie die intestinale Metaplasie nachkontrolliert werden soll [81]. Insgesamt scheint das Risiko einer Progression hin zum Magenkarzinom in industrialisierten Ländern sehr klein zu sein, und endoskopische Nachkontrollen werden nur für Immigranten aus Hochrisikogebieten oder bei familiärer Belastung in Betracht gezogen. In einer niederländischen Kohortenstudie wurde das 5-Jahres-Risiko für

Tabelle 5. Antibiotikatherapie bei *Helicobacter-pylori*-Infektion.

		Medikament	Dosierung	Dauer (d)
Primärtherapie	Italienische Tripeltherapie #	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	7–14
		Clarithromycin	250–500 mg 1-0-1	7–14
		Metronidazol	400–500 mg 1-0-1	7–14
	Französische Tripeltherapie ‡	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	7–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	7–14
		Clarithromycin	500 mg 1-0-1	7–14
	Tripeltherapie (Penicillinallergie)	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Clarithromycin	500 mg 1-0-1	10–14
		Levofloxacin	500 mg 1-0-1	10–14
	Sequentielle Therapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	Tag 1–10
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	Tag 1–5
		Clarithromycin	500 mg 1-0-1	Tag 6–10
		Metronidazol	500 mg 1-0-1	Tag 6–10
	Vierertherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	7–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	7–14
		Clarithromycin	250–500 mg 1-0-1	7–14
Metronidazol		400 mg 1-0-1	7–14	
Bismuth-Vierertherapie †	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	7–14	
	Metronidazol	250 mg 1-0-1	7–14	
	Tetrazykline	500 mg 1-0-1	7–14	
	Bismuth-Salizylat	525 mg 1-0-1	7–14	
Sekundärtherapie	Bismuth-Vierertherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Metronidazol	250 mg 1-0-1	10–14
		Tetrazykline	500 mg 1-0-1	10–14
		Bismuth-Salizylat	525 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Metronidazol	250 mg 1-0-1	10–14
		Tetrazykline	500 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	10–14
		Levofloxacin	500 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	10–14
		Moxifloxacin	400 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	10–14
		Furazolidone ¶	100 mg 1-0-1 oder 2-0-2	10–14
Tertiärtherapie / Rescue-Therapie	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Clarithromycin	500 mg 1-0-1	10–14
		Levofloxacin	500 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Clarithromycin	500 mg 1-0-1	10–14
		Rifabutin	150 mg 1-0-1	10–14
	Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	SD* 1-0-1	10–14
		Amoxicillin	1000 mg 1-0-1	10–14
		Levofloxacin	500 mg 1-0-1	10–14

* SD = Standarddosierung (Pantoprazol 40 mg, Esomeprazol 20 mg, Omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Rabeprazol 20 mg).

Clarithromycin-Resistenz <20% und Metronidazol-Resistenz <40%.

‡ Clarithromycin-Resistenz <20% und Metronidazol-Resistenz >40%.

† Clarithromycin-Resistenz >20% und Metronidazol-Resistenz >40%.

¶ Vor allem in China und Lateinamerika verwendet. Adaptiert aus [62].

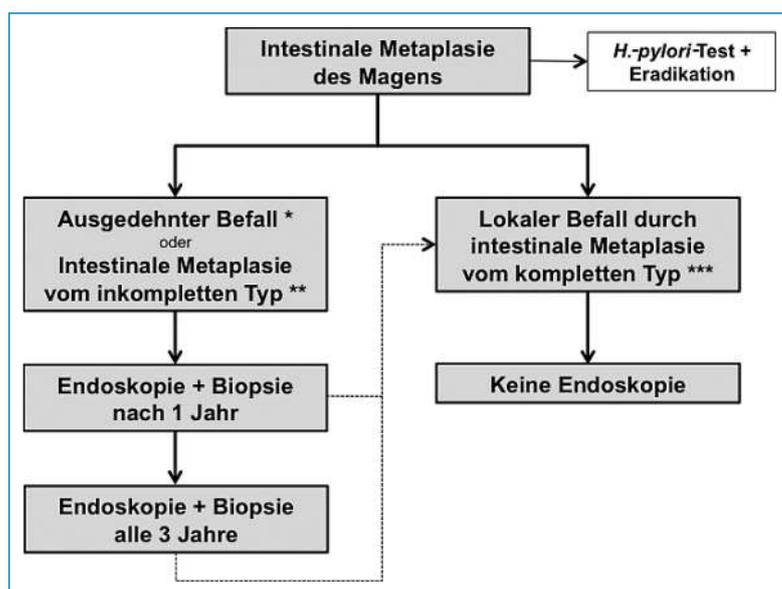


Abbildung 2

Algorithmus in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schweregrad der intestinalen Metaplasie.

- * Ausgedehnter Befall: Metaplasie an ≥ 2 Orten im Magen.
- ** Intestinale Metaplasie vom inkompletten Typ: Ersatz des Magenepithels durch ein Dickdarm-ähnliches Epithel.
- *** Intestinale Metaplasie vom kompletten Typ: Ersatz des Magenepithels durch ein Dünndarm-ähnliches Epithel.

die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Vorliegen einer atrophischen Gastritis mit 0,1%, bei intestinaler Metaplasie mit 0,25%, bei niedrig- bis mittelgradigen Dysplasien mit 0,6% und bei schwerer Dysplasie mit 6% angegeben [82]. Als Risikofaktoren für die Progression der atrophischen Gastritis hin zu einer neoplastischen Läsion gelten höheres Alter (>50 Jahre), die atrophische Pangastritis und die ausgedehnte intestinale Metaplasie des Magenkorpus [83]. Entscheidet man sich für eine endoskopische Nachkontrolle, zeigt Abbildung 2  einen möglichen Algorithmus [84].

Strategien zur Minimierung NSAR-assoziiertes Ulkuskomplifikationen

In den industrialisierten Gesellschaften nimmt der Anteil an alten und betagten Menschen zu und damit auch die Prävalenz degenerativer und entzündlicher Erkrankungen des Bewegungsapparates. Rund 25% aller Patienten, die dauerhaft NSAR einnehmen, entwickeln eine Ulkuskrankheit [85], und bei 2–4% davon kommt es als Folge zu einer Blutung oder Perforation. Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung und die Mortalität aufgrund gastrointestinaler Komplikationen sind unter niedrigdosierter ASS-Einnahme zwar geringer als für NSAR, das relative Risiko ist aber immer noch erhöht [86]. In den USA werden die direkten und indirekten Kosten, die durch NSAR-assoziierte Komplikationen verursacht werden, auf 4 Mia. US-Dollar geschätzt [87].

Das synthetische Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol wurde als erste Substanz zur Prophylaxe von NSAR-assoziierten Ulzerationen eingesetzt. In verschiedenen Studien konnten zwar Ulzera verhindert werden (Reduktion Duodenalulkus 53%, Magenulkus 74%), aber der Nutzen des Medikaments wurde limitiert durch die häufige Einnahme (4× täglich) und das Nebenwirkungsprofil (Abdominalkrämpfe, Diarrhoe) [88]. Für H₂-Rezeptorantagonisten gibt es bislang nur eine einzige Studie, die einen positiven Effekt in der Prävention der NSAR-assoziierten Ulkuskrankheit zeigen konnte [89]. Entsprechend unbedeutend ist ihre Rolle in der Prävention NSAR-induzierter Ulzera.

Als Standard werden heutzutage Protonenpumpenhemmer eingesetzt. Sie reduzieren das Auftreten von Ulzera bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR effektiv [88, 90], auch in Risikopopulationen [91]. In zwei grossen randomisierten Studien konnte an insgesamt 1425 Patienten gezeigt werden, dass über einen Zeitraum von sechs Monaten bei gleichzeitiger Einnahme von Esomeprazol 40 mg und 20 mg im Vergleich zu Placebo das Auftreten NSAR-assoziiertes Ulzera gesenkt wurde (Esomeprazol 40 mg 4,4–4,7%, Esomeprazol 20 mg 5,2–5,3% und Placebo 12,3–20,4%) [91]. Die gleiche Gruppe zeigte zudem kürzlich, dass auch bei Einnahme von ASS in kardioprotektiver Dosis (75–325 mg) die Ulkusrate mit einem Protonenpumpenhemmer gesenkt werden kann [92]. Die Ulkusrate bei den insgesamt 2426 randomisierten Patienten lag bei 1,5 bzw. 1,1% mit Esomeprazol 40 mg bzw. 20 mg und bei 7,4% mit Placebo. Auch die Ulkuskomplikationen scheinen durch Protonenpumpenhemmer verhindert werden zu können. Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung sank nicht nur bei Patienten mit NSAR (relatives Risiko RR = 0,13), sondern auch bei Patienten mit ASS (RR = 0,32) und Clopidogrel (RR = 0,19) [93]. Die fixe Kombination von NSAR mit einem Protonenpumpenhemmer ist in vielen klinischen Situationen sinnvoll. Das erste Kombinationspräparat (Naproxen + Esomeprazol) wurde von Swissmedic im Mai 2011 zugelassen [94].

Zyklooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren wurden ursprünglich entwickelt, um durch eine selektive Enzymhemmung die gastrointestinalen Komplikationen der unselektiven NSAR zu eliminieren. In zwei grossen randomisierten Studien konnte denn auch eine Reduktion der Ulkuskomplifikationen von 50% über 6–9 Monate gezeigt werden [95, 96]. Im Langzeitverlauf verschwand dieser Effekt allerdings [96]. Der Effekt verschwand ebenso, wenn gleichzeitig zu COX-2-Inhibitoren ASS in kardioprotektiver Dosierung eingenommen wurde [97]. Ein Cochrane-Review bestätigte vor kurzem die Vorteile der COX-2-Inhibitoren bezüglich Risikoreduktion einer Ulkuskrankheit (RR = 0,26), einer Ulkuskomplikations (RR = 0,39) sowie eines Therapieversagens wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen im Vergleich zu NSAR [98]. Wird der Effekt einer zusätzlichen Gastroprotektion untersucht, so weist eine Kombination aus COX-2-Inhibitoren plus Protonenpumpenhemmern das geringste Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen auf (OR 0,36 im Vergleich zu 0,67 für NSAR + Protonenpumpenhemmer) [99].

Tabelle 6. Medikamentöse Therapie zur Prävention der NSAR-induzierten Ulkuserkrankung und ihrer Komplikationen.

	Gastrointestinales Risiko		
	Tief	Mittel	Hoch
Tiefes kardiales Risikon	NSAR	NSAR + PPI COX-2	NSAR + PPI COX-2 + PPI
Hohes kardiales Risiko	Naproxen + PPI	Naproxen + PPI	Keine NSAR/COX-2 *

Die medikamentöse Therapie ist stratifiziert nach gastrointestinem Risiko (Alter >65 Jahre, Hochdosis-NSAR-Therapie, Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte, Komedikation mit ASS/Kortikosteroiden/oraler Antikoagulation).

Tief: keine Risikofaktoren; Mittel: 1–2 Risikofaktoren; Hoch: >2 Risikofaktoren und kardiovaskuläres Risiko (10-Jahres-Mortalität; Tief: <10%, Hoch: ≥10%). Zykllooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2), Protonenpumpenhemmer (PPI). Naproxen (Aleve®, Apranax®, Proxen®, Naproxen Mepha®).

* Bei hohem gastrointestinem und kardialem Risiko sollte wenn immer möglich auf Paracetamol, Metamizol oder Opiate ausgewichen werden.

Bereits in der ersten grossen Studie aus dem Jahre 2000 traten vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt) bei den mit COX-2-Inhibitoren behandelten Patienten auf [96]. Diese Beobachtung bestätigte sich in den nachfolgenden Studien und führte schliesslich dazu, dass die COX-2-Inhibitoren Rofecoxib (Vioxx®) und Valdecoxib (Bextra®) vom Markt genommen wurden. In der Schweiz sind nur noch Celecoxib (Celebrex®) und Etoricoxib (Arcoxia®) erhältlich. Auch NSAR weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf [100, 101]. Unter den vielen verschiedenen im Handel erhältlichen NSAR scheint Naproxen (Aleve®, Apranax®, Proxen®, Naproxen Mepha®) das beste kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil aufzuweisen [100, 101].

Aktuelle Richtlinien empfehlen die alleinige Gabe von NSAR nur bei Patienten mit geringem kardiovaskulärem und geringem gastrointestinem Risiko für NSAR-induzierte Komplikationen (Alter <65, keine Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte, niedrige NSAR-Dosis, keine Komedikation mit ASS oder Kortikosteroiden). Allen anderen Patienten wird eine Kombination aus NSAR oder COX-2-Inhibitoren plus Protonenpumpenhemmern oder Misoprostol empfohlen [102, 103]. Tabelle 6  gibt einen Überblick.

Zusammenfassung

Das Verständnis der Entstehung gastrointestinaler Ulzera hat sich in den letzten 20 Jahren grundsätzlich geändert und vom Dogma der säurebedingten Erkrankung entfernt. Heute gelten zwei Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Ulkuserkrankung als etabliert: eine Infektion mit *H. pylori* und die medikamentöse Therapie mit Aspirin® (ASS) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

H. pylori kann bei einer Mehrzahl der Patienten mit duodenalen (90–95%) und gastralen Ulzera (60–90%) nachgewiesen werden, allerdings entwickeln nur 10–15% aller infizierten Patienten tatsächlich ein Ulkus. Die Prävalenz von *H. pylori* in der Bevölkerung hängt stark vom sozioökonomischen Status ab. Für die Schweiz wird eine Infektionsrate bei Erwachsenen von rund 12% an-

genommen, allerdings existieren dazu kaum Daten. Die ASS-/NSAR-assoziierte Ulkuserkrankung ist unter den *H. pylori*-negativen Ulzera am häufigsten. Die ulzerogene Wirkung von ASS in niedriger Dosierung (100–325 mg/d) scheint im Vergleich zu klassischen NSAR etwas geringer zu sein, die langfristige Einnahme ist aber nicht risikofrei. Liegt gleichzeitig eine Infektion mit *H. pylori* vor, erhöht sich das Ulkusrisiko zusätzlich um das 3,5fache.

Das Kardinalsymptom der Ulkuserkrankung ist der Oberbauchschmerz. Allerdings liegt nur bei einem Bruchteil aller Patienten den epigastrischen Schmerzen eine Ulkuserkrankung oder ein Malignom zugrunde. Eine sofortige endoskopische Abklärung ist deshalb nur bei Vorliegen von Alarmsymptomen oder bei älteren Patienten über 55 Jahren empfohlen. Bei allen anderen Patienten ist der Abklärungsalgorithmus abhängig von der *H. pylori*-Prävalenz in der Bevölkerung. Bei einer Prävalenz von <10% wird in den Richtlinien die empirische Säuresuppression einer *H. pylori*-Test- und Behandlungsstrategie vorgezogen, auch wenn die Rezidivrate nach Absetzen der antaziden Therapie hoch ist.

Für den Nachweis einer *H. pylori*-Infektion stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung, ein eigentlicher Goldstandard existiert aber nicht. Der positive prädiktive Wert der *H. pylori*-Serologie nimmt aufgrund der gesunkenen *H. pylori*-Prävalenz ab, weshalb die Serologie nicht mehr als primäres Nachweisverfahren verwendet werden sollte. Zudem ist keine Therapiekontrolle nach Eradikation möglich. Sowohl der ¹³C-Atemtest als auch der *H. pylori*-Antigennachweis im Stuhl haben eine Sensitivität und Spezifität von 95% und können zur Diagnose genauso wie für den Eradikationsnachweis verwendet werden.

Die effektive Säuresuppression ist der Grundpfeiler jeder Ulkustherapie. Rund 90% aller Ulzera heilen so nach acht Wochen ab, wobei duodenale Ulzera schneller abheilen als Ulzera des Magens. Bei der Behandlung *H. pylori*-positiver Ulzera steht die Behandlung der Infektion im Mittelpunkt.

Es existiert eine Vielzahl von Therapieschemata, die meist durch die lokalen Resistenzmuster bestimmt sind. Europäische Richtlinien empfehlen als primäres Behandlungsschema Clarithromycin + Amoxicillin oder Metronidazol unter doppelt dosierter Protonenpumpenhemmer-Therapie. In Gebieten mit hoher Antibiotikaresistenz gegen Clarithromycin wird eine Vierertherapie mit Protonenpumpenblocker + Metronidazol + Tetracycline + Bismuth empfohlen. In der Schweiz sollte aufgrund der Resistenzlage Amoxicillin gegenüber Metronidazol vorgezogen werden. Die optimale Dauer der Antibiotikatherapie liegt zwischen 7 und 14 Tagen. Um der Therapie-Malcompliance wegen bekannter gastrointestinaler Nebenwirkungen vorzubeugen, sollte aus pragmatischer Sicht die Therapie über mindestens zehn Tage rezeptiert werden.

Als Zweitlinientherapie wird eine Tripeltherapie mit Protonenpumpenblocker + Amoxicillin und je nach Erstlinientherapie entweder Clarithromycin oder Metronidazol oder die oben erwähnte Bismuth-basierte Vierertherapie vorgeschlagen. Nach zweimalig erfolgloser

Eradikation mit einem adäquaten Therapieschema sollte die Drittlinientherapie nur in Absprache mit Experten nach Resistenzprüfung erfolgen.

Ulzera des Magens sollten zum Ausschluss einer Neoplasie immer biopsiert werden. Üblicherweise wird nach 8–12 Wochen eine Kontrollendoskopie durchgeführt, da 5–11% aller Magenulzera maligne sind und negative Biopsien bei 2–5% aller Magenkarzinome vorkommen. Bei jungen Patienten mit makroskopisch unverdächtigen Ulzera und nachgewiesener Risikokonstellation (*H. pylori*-Infektion, ASS-/NSAR-Einnahme) kann auf eine Re-Endoskopie wahrscheinlich verzichtet werden. Für die Nachkontrolle der intestinalen Metaplasie, einer Vorstufe der Dysplasie in der Entstehung des Magenkarzinoms vom intestinalen Typ, gibt es keine Empfehlungen. Das Risiko einer Progression hin zum Magenkarzinom ist in industrialisierten Ländern sehr klein, und endoskopische Nachkontrollen werden nur für Immigranten aus Hochrisikogebieten oder bei familiärer Belastung in Betracht gezogen.

Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates nehmen mit der älter werdenden Bevölkerung zu, und rund ein Viertel aller Patienten, die dauerhaft NSAR einnehmen, entwickeln eine Ulkuserkrankung. Der Entschluss einer Schmerztherapie sollte deshalb stratifiziert nach kardiovaskulärem und gastrointestinalem Risikoprofil erfolgen. Die alleinige Gabe eines NSAR sollte nur bei Patienten unter 65 Jahren ohne kardiovaskuläres Risiko, ohne Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte, niedriger NSAR-Dosis und ohne Komedikation mit ASS oder Kortikosteroiden erfolgen.

Obwohl wir die Ulkuserkrankung besser denn je verstehen und therapieren können, verursacht die Erkrankung weiterhin enorme direkte und indirekte Krankheitskosten. Die abnehmende Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in Industriestaaten stellt die bestehenden Abklärungs- und Behandlungsalgorithmen weiter in Frage, insbesondere bezüglich deren Kosteneffizienz.

Korrespondenz:

Prof. Rémy Meier
Gastroenterologie, Hepatologie und Klinische Ernährung
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal
CH-4410 Liestal
[remy.meier\[at\]ksli.ch](mailto:remy.meier[at]ksli.ch)

Empfohlene Literatur

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14–22.
- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–80.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772–81.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, et al. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(1):68–102.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–38.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Ein 49-jähriger türkischer Patient, der seit 20 Jahren in der Schweiz lebt, wird in Ihrer Hausarztpraxis wegen neu aufgetretener Oberbauchschmerzen vorgestellt. Er berichtet, vor Jahren einmal ein Magengeschwür gehabt zu haben, seither aber immer beschwerdefrei gewesen zu sein. Der Patient ist ansonsten gesund und nimmt ausser gelegentlich Ibuprofen 600 mg bei Rückenschmerzen keine Medikamente ein. Das Labor ist unauffällig. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- A Primär sollte *H. pylori* gesucht und eradiziert werden.
- B Es sollte rasche eine Gastroskopie durchgeführt werden.
- C Als Erstes sollte eine probatorische Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer versucht werden.
- D Es sollten primär die Ibuprofen-Therapie abgesetzt und der Verlauf abgewartet werden.
- E Der Patient sollte einen H₂-Rezeptorantagonisten in hoher Dosierung erhalten, und falls die Symptome nach vier Wochen nicht bessern, sollte eine Gastroskopie durchgeführt werden.

2. Ein Jahr später stellt sich der Patient wieder bei Ihnen vor. Er berichtet, dass seine Rückenschmerzen in den letzten Monaten stark zugenommen hätten und er nun täglich Paracetamol und gelegentlich auch Ibuprofen 600 mg einnehmen würde. Andere Medikamente nimmt er nicht ein. Er hat weiterhin Beschwerden und bittet Sie, ihm eine längerfristige, wirksame Schmerztherapie zu verschreiben. Der Patient ist aktiver Raucher (1 Schachtel pro Tag, 35 pack years), hat aber noch nie pektanginöse Beschwerden gehabt. Folgende Schmerztherapie kann nun empfohlen werden, *ausser*:

- A Celecoxib Tbl. 2× 100 mg/d.
- B Paracetamol Tbl. 4× 1 g/ und Tramadol Tbl. 2× 100 mg/d.
- C Paracetamol Tbl. 4× 1 g/d und Ibuprofen Tbl. 2× 600 mg/d.
- D Metamizol Tbl. 3× 1 g/d.
- E Naproxen Tbl. 3× 250 mg/d und Esomeprazol Tbl. 40 mg/d.

Ulkuskrankheit – Update 2011 /

Ulcères peptiques – mise à jour 2011

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(4):614-20.
2. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24(1):2-17.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311-5.
4. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273-5.
5. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:59-69.
6. Boltshauser S, Herzog D. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic 5-7-year-old children of St. Gallen canton]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(15):579-84.
7. Heuberger F, Pantoflickova D, Gassner M, Oneta C, Grehn M, Blum AL, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents: prevalence and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(2):179-83.
8. Gruber D, Pohl D, Vavricka S, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Swiss tertiary care center experience challenges the age-cohort effect in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008;17(4):373-7.
9. Schultze V, Hackelsberger A, Gunther T, Miehke S, Roessner A, Malfertheiner P. Differing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with duodenal, prepyloric, and gastric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(2):137-42.
10. Khulusi S, Badve S, Patel P, Lloyd R, Marrero JM, Finlayson C, et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration. *Gastroenterology.* 1996;110(2):452-8.
11. Mauch F, Bode G, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Demonstration of a phospholipid-rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1993;105(6):1698-704.
12. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, 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(1):225-6.
13. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med.* 1994;120(12):982-6.
14. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88(4):1547-65.
15. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 1990;259(3 Pt 1):G462-7.
16. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293-304.
17. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359(9300):14-22.
18. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9300):9-13.

19. Xia HH, Wong BC, Wong KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC, et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-Helicobacter pylori, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(12):1875-82.
20. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):2950-61.
21. Bytzer P, Teglbjaerg PS. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1409-16.
22. McColl KE. Helicobacter pylori-negative ulcer disease. *J Gastroenterol.* 2000;35 Suppl 12:47-50.
23. Westbrook JI, McIntosh JH, Talley NJ. The impact of dyspepsia definition on prevalence estimates: considerations for future researchers. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(3):227-33.
24. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466-79.
25. Hilton D, Iman N, Burke GJ, Moore A, O'Mara G, Signorini D, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):380-4.
26. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ.* 1995;311(6999):222-6.
27. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg.* 2005;140(2):201-8.
28. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1756-80.
29. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(6):1071-5.
30. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
31. Froehlich F, Bochud M, Gonvers JJ, Dubois RW, Vader JP, Wietlisbach V, et al. 1. Appropriateness of gastroscopy: dyspepsia. *Endoscopy.* 1999;31(8):579-95.
32. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(9):999-1007.
33. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131(2):390-401; quiz 659-60.
34. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1045-52.
35. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1985;102(2):266-9.
36. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut.* 1992;33(10):1318-22.
37. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol.* 1999;94(1):75-9.
38. Hession PT, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients--the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(4):379-88.
39. Rabeneck L, Wristers K, Soucek J, Ambriz E. Impact of upper endoscopy on satisfaction in patients with previously uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(3):295-9.
40. Quadri A, Vakil N. Health-related anxiety and the effect of open-access endoscopy in US patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(6):835-40.

41. Hungin AP, Thomas PR, Bramble MG, Corbett WA, Idle N, Contractor BR, et al. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. *Br J Gen Pract.* 1994;44(388):519-21.
42. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1838-44.
43. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001961.
44. Loffeld RJ, van der Putten AB. Changes in prevalence of Helicobacter pylori infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(9):938-41.
45. Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for Helicobacter pylori-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. *Ann Intern Med.* 1997;126(4):280-91.
46. Sonnenberg A, Townsend WF, Muller AD. Evaluation of dyspepsia and functional gastrointestinal disorders: a cost-benefit analysis of different approaches. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(7):655-9.
47. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1606-12.
48. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut.* 2004;53(12):1758-63.
49. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49(3):347-53.
50. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1270-85.
51. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1491-501.
52. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet.* 2000;356(9246):1965-9.
53. Rabeneck L, Soucek J, Wristers K, Menke T, Ambriz E, Huang I, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3045-51.
54. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ.* 2003;326(7399):1118.
55. Sharma P, Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):297-305.
56. Dent J. Review Article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15 Suppl 1:16-21.
57. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1001-17.
58. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1921-30.
59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772-81.
60. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25.
61. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of*

- Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81.
62. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, et al. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"]. *Z Gastroenterol.* 2009;47(1):68-102.
 63. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):871-8.
 64. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):863-9.
 65. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):879-84.
 66. Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, Mund MT, Schaub N, Meier R, et al. Increased rate of Helicobacter pylori infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):242-8.
 67. Harris AW, Misiewicz JJ, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, et al. Incidence of duodenal ulcer healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. The Lansoprazole Helicobacter Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(8):741-5.
 68. Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1157-62.
 69. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(5):603-9.
 70. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut.* 2007;56(10):1353-7.
 71. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374-84.
 72. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):35-44.
 73. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(1):91-6.
 74. Pruitt RE, Truss CD. Endoscopy, gastric ulcer, and gastric cancer. Follow-up endoscopy for all gastric ulcers? *Dig Dis Sci.* 1993;38(2):284-8.
 75. Bustamante M, Devesa F, Borghol A, Ortuno J, Ferrando MJ. Accuracy of the initial endoscopic diagnosis in the discrimination of gastric ulcers: is endoscopic follow-up study always needed? *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(1):25-8.
 76. Saini SD, Eisen G, Mattek N, Schoenfeld P. Utilization of upper endoscopy for surveillance of gastric ulcers in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):1920-5.
 77. Yeh JM, Ho W, Hur C. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of gastric ulcers to improve survival. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):33-43.
 78. Yuasa Y. Control of gut differentiation and intestinal-type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(8):592-600.
 79. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9):2100-15.
 80. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005;54(11):1536-40.
 81. Wit NJ, Boer WA, Geldof H, Hazelhoff B, Bergmans P, Tytgat GN, et al. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease with rabeprazole in primary and secondary care: does Helicobacter pylori infection affect proton pump inhibitor effectiveness? *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2004;20(4):451-8.
82. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52.
 83. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):1042-50.
 84. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8.
 85. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(4):307-19.
 86. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119(8):624-38.
 87. Fendrick AM, Bandekar RR, Chernew ME, Scheiman JM. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(1):36-43.
 88. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD002296.
 89. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1435-9.
 90. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162(2):169-75.
 91. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701-10.
 92. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97(10):797-802.
 93. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):507-15.
 94. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):401-13.
 95. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-55.
 96. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
 97. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8.
 98. Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):818-28, 28 e1-5; quiz 768.

99. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134(4):937-44.
100. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
101. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
102. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
103. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818-22.