Aus der Abteilung für Innere Medizin der
Park-Klinik Weißensee, akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologischer Wandel des peptischen Ulcus - eine retrospektive Studie zur Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* und der Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika bei Patienten in der Park-Klinik Weißensee von 2002 bis 2010

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Osten
aus Schwerin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. S. Müller-Lissner
2. Prof. Dr. med. M. Zeitz
3. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Mönnikes

Datum der Promotion: 22.03.2013

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

1.1 Epidemiologie 1

1.2 Pathogenese der Ulcusentstehung 1

1.3 Ätiologie 2

1.3.1 *Helicobacter pylori* 2

1.3.2 Nicht-steroidale Antirheumatika 8

1.3.3 Andere 12

1.4 Ziel der Studie 13

2 Material und Methoden **14**

2.1 Patientenkollektiv 14

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 15

2.3 Diagnostik 16

2.3.1 Ösophago-Gastro-Duodenoskopie 16

2.3.2 Nachweis von *Helicobacter pylori* 16

2.3.3 Medikamenteneinnahme 17

2.3.4 Definitionen 17

2.4 Statistik 18

3 Ergebnisse **20**

3.1 Patientenkollektiv 20

3.1.1 Geschlecht & Alter 21

3.1.2 Ätiologische Faktoren 22

3.2 Normalgruppe 23

3.2.1 Ätiologie 23

3.2.2 *Helicobacter pylori* 25
3.2.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe 30
3.2.4 Idiopathische Genese 37
3.3 Subgruppen gesamt 40
3.3.1 Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* 40
3.3.2 Einnahme von NSAR 41
3.4 Subgruppe PPI 41
3.4.1 Ätiologie 42
3.4.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz 43
3.4.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe 43
3.5 Subgruppe Antibiotika 44
3.5.1 Ätiologie 45
3.5.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz 46
3.5.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe 46
3.6 Subgruppe Antibiotika & PPI 47
3.6.1 Ätiologie 47
3.6.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz 48
3.6.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe 49

4 Diskussion **51**
4.1 Ulcusverteilung 51
4.2 *Helicobacter pylori*-Infektion 52
4.3 NSAR-Einnahme 57
4.4 Idiopathische Genese 61
4.5 Andere ätiologische Faktoren 65

5 Zusammenfassung **71**

Literatur **73**

Abkürzungsverzeichnis **83**

Erklärung **84**

Danksagung **85**

Lebenslauf **86**

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das peptische Ulcus ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, deren Lebenszeitprävalenz auf ungefähr 10% geschätzt wird. In einem systematischen Literaturreview konnte eine Abnahme der Inzidenz und Prävalenz der gastroduodenalen Ulcuserkrankung in den letzten Dekaden dokumentiert werden.[1] Trotzdem hat sie weiterhin bedeutende Auswirkungen auf das Gesundheitssystem. Sowohl die direkten Gesundheitskosten wie ambulante Arztbesuche, Behandlung im Krankenhaus, diagnostische Verfahren und Medikamenteneinnahme als auch die indirekten Kosten durch Arbeitsfehlzeiten und herabgesetzte Arbeitsproduktivität stellen eine maßgebliche Belastung dar.[2] In Amerika werden die jährlichen direkten und indirekten Krankheitskosten dieser Erkrankung auf ungefähr sechs Milliarden US-Dollar geschätzt.

1.2 Pathogenese der Ulcusentstehung

Als peptisches Ulcus wird ein Defekt der gastralen oder duodenalen Schleimhaut bezeichnet, der die Muscularis mucosae durchbricht und in die tieferen Wandschichten einwandert. Durch ein Ungleichgewicht von aggressiven und protektiven Faktoren kommt es zur Entstehung von Schleimhautläsionen. Eine zentrale Rolle nimmt die Magensäure ein, welche zu einer Schleimhautschädigung führt. In den Anfängen der Ergründung der pathophysiologischen Mechanismen wurde dies im Schwarz'schen Diktum „Ohne Säure kein Ulcus“ deutlich. Unter einer säuresupprimierenden Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder H2-Rezeptorantagonisten kommt es zur Abheilung gastroduodenaler Ulcera. Einen entscheidenden protektiven Faktor stellen die Prostaglandine dar, welche durch die Prostaglandin-Synthetase gebildet werden. Diese führen zu einer Inhibierung der Säuresekretion im Magen. Bereits vor über 30 Jahren wurde in tierexperimentellen Studien ihr schützender Effekt

auf die gastrointestinale Schleimhaut bei unterschiedlichen Säugetierarten beschrieben.[3] Dabei führen sowohl Prostaglandine mit und ohne antisekretorischen Eigenschaften zu einem Schutz gegenüber verschiedenen ulzerogenen Stimuli. Des Weiteren übt die Peroxidase einen schleimhautschützenden Effekt aus, welche zu einer Verminderung der Bildung von H_2O_2 führt und dadurch oxidative Schäden durch Radikale eindämmt.

1.3 Ätiologie

Zu den beiden Hauptrisikofaktoren für eine Ulcuserkrankung zählen die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (*H.p.*) und die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Insbesondere das Duodenalulcus wird durch die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* verursacht. Bei peptischen Ulcera ohne Infektionsnachweis stellt die Therapie mit NSAR oder Acetylsalicylsäure (ASS) einen entscheidenden ätiologischen Faktor dar. Dies gilt vor allem für das Magenulcus. Daneben gibt es seltene Ursachen wie das Zollinger-Ellison-Syndrom oder die chronisch-entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn, welche eine Ulcusentstehung bedingen können.

1.3.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives, spiralförmiges, begeißeltes Bakterium. Durch die Fähigkeit, das Enzym Urease zu produzieren, ist es im sauren Magensaft überlebensfähig.[4] Mit Hilfe der Urease wird Harnstoff in Ammoniak und Hydrogencarbonat gespalten, womit der Magensaft in der Umgebung des Bakteriums neutralisiert wird. Das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion ist mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen wie dem gastroduodenalen Ulcus, der Gastritis Typ B, dem MALT-Lymphom oder dem Magenkarzinom assoziiert. Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts wurde eine pathogenetische Rolle von Bakterien bei der Ulcusentstehung vermutet.[5] Die australischen Forscher Warren und Marshall entdeckten 1982 eine Besiedlung der Magenschleimhaut mit einem gekrümmten Bakterium, welchem im Verlauf eine zentrale Rolle in der Ulcusentstehung zukommen sollte.[6] Hinsichtlich der Prävalenz konnten sie zeigen, dass bei 100% der Patienten mit einem Duodenalulcus eine *Helicobacter pylori*-Besiedlung vorlag sowie bei 77% der Patienten mit einem Magenulcus.[7] Die Koch'schen Postulate über die Isolierung, Kultivierung und Reinfektion

konnten für diesen Keim bestätigt werden. Im Rahmen eines Selbstversuches mit oraler Aufnahme von *Helicobacter pylori*-Organismen konnte Marshall die infektiöse Genese der Gastritis beweisen.[8] Zunächst erfolgte aufgrund morphologischer Ähnlichkeiten die Eingruppierung in die Gattung *Campylobacter* und es erhielt den Namen *pyloric Campylobacter-like organism* oder *gastric Campylobacter-like organism*. Im Verlauf konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Morphologie, der Enzymherstellung und der Zellwandzusammensetzung aufgezeigt werden. Nach Einführen einer neuen Gruppe ging dieses Bakterium schließlich als *Helicobacter pylori* in die Medizingeschichte ein und sollte für die Entdecker den Nobelpreis bedeuten.[9,10]

Pathophysiologie Der wichtigste Faktor in der Pathogenese eines Duodenalulcus ist das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion. Die dichteste Besiedlung findet sich dabei im präpylorischen Antrum des Magens. Aufgrund einer lokalen Erhöhung des pH-Wertes durch die Ammoniakbildung von *Helicobacter pylori* wird dieser nicht mehr richtig von den D-Zellen wahrgenommen und konsekutiv weniger Somatostatin produziert. Aufgrund einer erhöhten Freisetzung von Gastrin durch die G-Zellen kommt es zu einer verstärkten Magensäuresekretion. Wegen der hohen Magensaftkonzentration im Bulbus duodeni wird dort die Mukosa geschädigt mit Ausbildung von Metaplasien in Form von Magenschleimhaut. Hierdurch erhält *Helicobacter pylori* seine Besiedlungsgrundlage im Duodenum, im Verlauf kommt es zur Entstehung eines duodenalen Ulcus.

Ein entscheidender Faktor für die Pathogenese des Magenulcus ist die durch *Helicobacter pylori* ausgelöste Gastritis. Im Gegensatz zum Duodenalulcus zeigt sich beim Ulcus ventriculi eine stärkere Kolonisation und Entzündung im Corpus des Magens. Aufgrund der Besiedlung entsteht eine lokale Entzündungsreaktion, bei der es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine kommt. Diese führen in der Schleimhaut zu einer Besiedlung mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Es kommt zur Freisetzung lysosomaler Enzyme, die einen ulzerogenen Effekt besitzen. Die bakteriellen Antigene führen außerdem zu einer Aktivierung der zellulären Immunantwort. Dabei scheint eine unterschiedliche Virulenz bei den verschiedenen Genotypen von *Helicobacter pylori* vorzuliegen. Bisher wurden verschiedene

Virulenzfaktoren identifiziert wie zum Beispiel das vakuolisierende Antigen (VacA) und das zytotoxinassoziierte Antigen (CagA).[11] Mit einem CagA-positiven Bakterienstamm infizierte Personen sind häufiger von Ulzerationen, Karzinomen und MALT-Lymphomen betroffen als jene, die von CagA-negativen Organismen befallen sind. Sie weisen eine stärkere Entzündung und höhere Menge an Interleukin-8 in der Magenschleimhaut auf.

Epidemiologie Die Infektion mit *Helicobacter pylori* tritt weltweit auf. In Deutschland beträgt die Infektionsprävalenz 5% bei Kindern und 24% bei Erwachsenen, wobei sie deutlich höher bei Immigranten (36%-86%) liegt.[12] Die Durchseuchungsrate unterscheidet sich merklich zwischen entwickelten Ländern und Entwicklungsländern. Laut einer Literaturübersicht kommt diese Infektion bei 70% und mehr der Bevölkerung von Entwicklungsländern vor, verglichen mit 40% und weniger in entwickelten Ländern.[13] Der überwiegende Teil von Menschen mit einer solchen Infektion bleibt jedoch über das gesamte Leben asymptomatisch. Die Erstinfektion scheint hauptsächlich während der frühen Kindheit aufzutreten und bei einem überwiegenden Teil der Infizierten ein Leben lang zu persistieren. Der Großteil an Infektionen wird vor dem 10. Lebensjahr erworben. In ihrer Studie konnten *Malaty et al.* eine Serokonversionsrate von 2,1% im Alter von 4-5 Jahren im Gegensatz zu 0,3% im Alter von 21-23 Jahren aufzeigen.[14] Im Rahmen einer Querschnittuntersuchung ermittelten *Lindkvist et al.*, dass Kinder in Äthiopien häufiger und früher eine Infektion mit *Helicobacter pylori* erwerben als in Schweden.[15] Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Anstieg der Durchseuchungsrate.[16–23] Für die Industrieländer konnten mehrere seroepidemiologische Studien einen Rückgang der Infektionsprävalenz aufzeigen.[19,21,23] Die Verteilung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz in den Altersgruppen wird auf das Kohortenphänomen zurückgeführt.[24] Die Durchseuchungsrate ist bei Kindern in den letzten Jahrzehnten gesunken, während sie bei der älteren Generation weiterhin hoch ist. Ursächlich hierfür sind insbesondere die Verbesserung des sozioökonomischen Status und der hygienischen Bedingungen während der Kindheit.[18,25]

Nach dem aktuellen Kenntnisstand findet die Übertragung von *Helicobacter pylori* überwiegend von Mensch zu Mensch statt, vor allem innerhalb der Familie.[26,27] Insbesondere Mütter scheinen eine Schlüsselrolle bei der Infektionsübertragung einzunehmen.[27,28] Bis heute ist der Übertragungsweg jedoch nicht vollständig geklärt. Aufgrund des Nachweises von *Helicobacter pylori* in Speichel,[29] Zahnbelag,[30] Fäzes,[31] und Trinkwasser[32] werden eine oro-orale, fäkal-orale oder gastro-orale Transmission vermutet.

Die Prävalenz von *Helicobacter pylori* ist von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. Bei asymptomatischen Patienten aus China lag in der Altersgruppe von 20-39 Jahren die Durchseuchung höher als bei Patienten in der gleichen Altersgruppe aus Nordamerika.[16] Solche Unterschiede bestehen auch innerhalb eines Gebietes. So fand sich beispielsweise in Houston eine höhere Prävalenz bei Farbigen als bei Weißen.[17] Diese Beobachtung konnte im Rahmen einer gesamtamerikanischen Untersuchung bestätigt werden.[20] Eine Studie bei Vorschulkindern aus Ulm zeigte ebenso höhere Infektionsraten bei Kindern türkischer Abstammung als bei Kindern deutscher Herkunft.[27,33]

Diagnostik Bei Diagnosestellung eines peptischen Ulcus muss untersucht werden, ob eine *Helicobacter pylori*-Infektion vorliegt. Hierfür existieren verschiedene invasive sowie nicht-invasive Methoden. Keines der Nachweisverfahren ist absolut genau und in Abhängigkeit von der Methode schwankt die Testgenauigkeit mehr oder weniger. Eine vorangegangene Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder gegen *Helicobacter pylori* wirksamen Antibiotika führt zu einer Verminderung von dessen Kolonisationsdichte, was zu einem falsch-negativen Testergebnis führen kann. Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt daher nach Ablauf eines Mindestzeitintervalls von zwei Wochen nach einer PPI-Therapie und vier Wochen nach Antibiotika- beziehungsweise Eradikationstherapie eine erneute Testung auf *Helicobacter pylori* vorzunehmen, um eine Infektion zuverlässig zu diagnostizieren.[12] Bei einem kürzeren Zeitabstand steht ein negatives Ergebnis nicht für eine dauerhafte Elimination im Sinne einer Eradikation, sondern es kann sich lediglich um eine Suppression unter die Grenze der Nachweisbarkeit handeln.

Histologie Der histologische Nachweis aus einer Biopsie ist ein direktes Testverfahren zur Bestimmung einer *Helicobacter*-Besiedlung. Dieser Nachweis ist durch eine hohe Sensitivität gekennzeichnet, welche jedoch durch die fleckförmige Kolonisation, die Anzahl und den Ort der gewonnenen bioptischen Proben[34] sowie der Qualität der histopathologischen Beurteilung beeinflusst wird. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Entnahme von insgesamt vier Biopsien nach den Sydney-Kriterien: Zwei aus dem Antrum und zwei aus der großen Kurvatur.[12]

Ureasetest Bei diesem Testverfahren wird die Fähigkeit von *Helicobacter pylori*, durch das Enzym Urease Harnstoff in Ammoniak und Hydrogencarbonat umzuwandeln, genutzt, da es dadurch zu einer Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich kommt. Mit Hilfe eines Farbindikators kann eine vorliegende Infektion anhand eines Farbumschlages nachgewiesen werden.[4] Für diesen Test wird je eine Biopsie aus der Antrumschleimhaut und der Corpusschleimhaut benötigt. Falsch-negative Ergebnisse können durch eine herabgesetzte Ureaseaktivität nach vorangegangener Einnahme von PPI[35] und Antibiotika hervorgerufen werden. Auch eine Ulcusblutung führt zu einem falsch-negativen Nachweis.[36]

^{13}C-Harnstoff-Atemtest Bei dieser Nachweismethode wird ebenfalls die Fähigkeit von *Helicobacter pylori*, Urease zu produzieren, genutzt. Nach oraler Einnahme von ^{13}C markiertem Harnstoff entsteht bei Vorhandensein von Urease $^{13}CO_2$. Dieses wird von der gastralen Schleimhaut resorbiert, gelangt in den Blutkreislauf und wird über die Lungen ausgeatmet. Mit Hilfe der Massenspektometrie kann der Anteil von $^{13}CO_2$ am Gesamt-CO_2 in der Ausatemluft gemessen werden.[16] Diese Methode eignet sich insbesondere zur Überprüfung des Eradikationserfolges. Von großem Vorteil ist die Nicht-Invasivität, allerdings entstehen durch den Personalaufwand höhere Kosten.

Helicobacterserologie Als ein weiteres nicht-invasives sowie kosten- und zeitsparendes Testverfahren gilt der Antikörpernachweis im Serum. Aufgrund der genannten Kriterien wird diese Methode vorwiegend in seroepidemiologischen Studien angewendet. Nachteil für den Nachweis einer aktuell vorliegenden Infektion von *Helicobacter pylori* ist, dass auch eine vorangegangene Exposition zu einem positiven Testergebnis führt. Ein Eradikationserfolg

kann erst über den Abfall des Serumtiters von IgG-Antikörpern gegen dieses Bakterium über einen Zeitraum von mehreren Monaten dokumentiert werden. Von Vorteil ist, dass das Untersuchungsergebnis nicht durch eine vorangegangene Therapie mit PPI beeinflusst wird.

Darüber hinaus existieren für den Infektionsnachweis noch weitere Verfahren wie der Antigentest im Stuhl, die Kultur und die Polymerasekettenreaktion (PCR). Der Antigentest im Stuhl ist eine nicht-invasive und kostengünstige Methode, die anhand der Bestimmung der Antigen-Konzentration von *Helicobacter pylori* im Stuhl eine aktuell bestehende Infektion anzeigt. Dieser Nachweis wird zur Primärdiagnostik bei Patienten angewendet, bei denen eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nicht durchführbar ist oder zur Therapiekontrolle. Der kulturelle Nachweis von *Helicobacter pylori* besticht durch seine 100%ige Spezifität. Jedoch handelt es sich um ein teures und aufwendiges Verfahren, da Biopsien in einem speziellen Nährmedium transportiert werden müssen. In der Regel wird dieses Verfahren nach erfolglosen Eradikationsversuchen zur Resistenzbestimmung angewendet. Ebenfalls zur Resistenzprüfung wird die PCR genutzt, mit deren Hilfe bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus einer Magenbiopsie nachgewiesen wird.

	Sensitivität (%)	**Spezifität (%)**
invasive Methoden		
Histologie	80-98	90-98
Kultur	70-90	100
PCR	90-95	90-95
Ureasetest	90-95	90-95
nicht-invasive Methoden		
Antigennachweis im Stuhl	85-95	85-95
Harnstoff-Atemtest	85-95	85-95
Serologie	70-90	70-90

Tab. 1.1. Sensitivität und Spezifität von invasiven und nicht-invasiven Testverfahren zum Infektionsnachweis von *Helicobacter pylori* aus *Fischbach et al.*[12] adaptiert.

Therapie Eine durch *Helicobacter pylori* verursachte gastroduodenale Erkrankung wird mit Hilfe der Eradikationsbehandlung therapiert. Nach der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS wird bei der Erstbehandlung eine mindestens einwöchige Tripel-Therapie bestehend aus einem Protonenpumpeninhibitor sowie Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin empfohlen.[12] Vier Wochen nach Ende dieser Therapie sollte der Nachweis von *Helicobacter pylori* negativ ausfallen. Aufgrund von Antibiotikaresistenzen nimmt die Eradikationsrate ab. Unabhängig vom Schema der Eradikationstherapie beeinträchtigen unerwünschte Nebenwirkungen die Patientencompliance, teilweise wird daher die Behandlung frühzeitig abgebrochen. Über die Inhibierung der H^+/K^+-ATPase in den Parietalzellen des Magens vermitteln PPI eine Reduzierung der Magensäuresekretion. Sie besitzen gegenüber *Helicobacter pylori* eine bakteriostatische Wirkung[37,38] und haben einen direkten Einfluss auf das Wachstum und die Ureaseaktivität.[35]

1.3.2 Nicht-steroidale Antirheumatika

Heutzutage stellt die Einnahme von NSAR einen gesicherten Risikofaktor für die Entstehung der gastroduodenalen Ulcuserkrankung und dessen Komplikationen wie die obere gastrointestinale Blutung oder die Ulcusperforation dar.[39–41] Bei Patienten mit einem peptischen Ulcus ohne Nachweis von *Helicobacter pylori* gilt die Einnahme von NSAR als wichtiger pathogenetischer Faktor. Dies konnte auch für ASS oder die kombinierte Einnahme von NSAR und ASS gezeigt werden.[42] Nicht nur die klassischen Ulzerationen im Magen und Duodenum werden durch die Einnahme von NSAR oder ASS verursacht. Auch im Dünndarm treten unspezifische Ulzerationen unter diesen Arzneien auf. Auch wenn diese nicht so häufig vorkommen, führen sie dennoch zu lebensbedrohlichen Komplikationen.[43] Die Bedeutung dieser Medikamente für die Ätiologie des peptischen Ulcus hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Zwischen 1989 und 1999 nahm die Verschreibung von ASS 75 mg in England um 260% und von NSAR um 13% zu.[44]

NSAR nehmen einen zentralen Stellenwert in der Analgesie und der Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis ein. Derzeit gehören sie zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten weltweit. In Europa variiert der Anteil an NSAR bei

den Arzneimittelverschreibungen und reicht von 5% der Verschreibungen in Großbritannien bis zu 11% in Italien.[45] Ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer solchen Therapie beklagen gastrointestinale Nebenwirkungen. Endoskopisch können charakteristische Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut unter dieser Behandlung gesehen werden.[46] Zwischen der Dosis und dem Auftreten eines peptischen Ulcus konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden: Je höher die Dosierung, desto wahrscheinlicher ist die Entstehung eines Ulcus ventriculi oder eines Ulcus duodeni und deren Komplikationen.[39] Insbesondere die Entstehung eines Ulcus ventriculi wird durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika gefördert.[47,48]

Der Wirkstoff ASS wird breit eingesetzt und dient insbesondere der Hemmung der Thrombozytenaggregation, welche bereits in niedriger Dosis auftritt. Mit steigender Dosierung kommt es zusätzlich zur Ausbildung analgetischer, antipyretischer und entzündungshemmender Effekte. Die gerinnungshemmende Wirkung hat eine große Bedeutung für die Sekundärprävention von cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen wie dem Myokardinfarkt und dem ischämischen Schlaganfall und wird im Rahmen der low-dose Aspirintherapie genutzt. Bereits vor über 70 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und Schäden an der gastralen Schleimhaut festgestellt.[49] Die Behandlung mit einer low-dose Aspirintherapie führt zu einem gesteigerten Risiko der Ulcusentstehung. So tritt bei jedem zehnten Patienten unter dieser Therapie ein peptisches Ulcus auf, wobei dieses Risiko bei Patienten ab einem Alter von 70 Jahren erhöht ist.[50] Bei zusätzlicher Einnahme von NSAR kommt es nochmals zu einer Risikosteigerung.[51] Werden höhere Dosierungen von ASS im Rahmen eines Missbrauchs eingenommen, kann es typischerweise zum Auftreten ungewöhnlich therapieresistenter und multipler gastroduodenaler Ulcera kommen.[52]

Insbesondere die Komplikationen NSAR-induzierter Ulcera wie die gastrointestinale Blutung oder seltener die Ulcusperforation machen eine Behandlung im Krankenhaus notwendig und sind mit einer vermehrten Sterblichkeit assoziiert.[43,53,54] In England ist die Anzahl der Krankenhauseinweisungen älterer Personen aufgrund einer Ulcusblutung oder Ulcusperforation zwischen 1989 und 1999 gestiegen, was der zunehmenden Einnahme von NSAR und ASS zugeschrieben wird.[44] Vor allem das Risiko einer Ulcusblutung ist unter der Therapie

mit NSAR oder ASS gesteigert, welches sich nochmals bei einer kombinierten Einnahme erhöht.[55–57] Auch das zusätzliche Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion steigert die Wahrscheinlichkeit einer Ulcusblutung bei Patienten mit einer NSAR-Therapie.[58] In diesen Fällen ist ferner die Wahrscheinlichkeit einer Re-Blutung, die Notwendigkeit einer endoskopischen Blutstillung oder einer chirurgischen Intervention sowie die Sterblichkeitsrate erhöht.

Pathophysiologie Der exakte pathogenetische Mechanismus der Schleimhautschädigung mit anschließender Entstehung eines peptischen Ulcus unter der Behandlung mit NSAR ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Es sind zum einen systemische zum anderen lokale Mechanismen, die zu einer Zerstörung der gastroduodenalen Schleimhaut führen. Dabei scheinen insbesondere die systemischen Effekte eine zentrale Rolle in der Ulcusentstehung einzunehmen, da auch die parenterale oder rektale Gabe zu einer Schleimhautschädigung führt. Einen wichtigen Stellenwert hat die Hemmung der mukosalen Prostaglandinsynthese durch NSAR. Aufgrund der Blockierung des Enzyms Cyclooxygenase verhindern diese Medikamente eine Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine. Das Unterenzym Cyclooxygenase-1 (COX-1) ist für die protektiven Eigenschaften bezüglich der gastrointestinalen Mukosa zuständig, während die Cyclooxygenase-2 (COX-2) entzündliche Prozesse im Körper vermittelt. Prostaglandine üben ihre zytoprotektiven Eigenschaften auf die gastroduodenale Schleimhaut durch Stimulation der Mukusproduktion, der Bikarbonatsekretion und des mukosalen Blutflusses sowie Hemmung der Säureproduktion im Magen aus. Zudem unterstützen NSAR die Adhärenz von neutrophilen Granulozyten an das Gefäßendothel der gastroduodenalen Schleimhaut, was zusätzlich eine Schädigung der Mukosa bedingt.

Robert Vane beschrieb 1971 die Funktionsweise der Acetylsalicylsäure anhand der Hemmung der Prostaglandinproduktion und erhielt dafür 1982 den Nobelpreis für Medizin.[59] Wie die traditionellen NSAR wirkt ASS durch Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2, wobei erste deutlich stärker inhibiert wird. Durch diese wird die Bildung der Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 katalysiert, welche die Säuresekretion im Magen inhibieren und die Bildung von zellschützendem Mukus fördern. Bereits eine tägliche Dosis ab 30 mg ASS führt zu einer signifikanten Reduktion von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$.[60]

Therapie Um den schleimhautschädigenden Einfluss eines NSAR zu verhindern, müsste das Medikament abgesetzt werden, was jedoch in der Praxis bei einer indizierten Therapie nicht immer möglich ist. Dennoch sollte die Indikation einer NSAR-Therapie nach der Diagnosestellung einer gastroduodenalen Ulcuserkrankung kritisch hinterfragt werden. Alternativ könnte eine Behandlung mit COX-2-Inhibitoren in Frage kommen, welche zur Verhinderung gastrointestinaler Nebenwirkungen entwickelt wurden. Diese führen zu einer selektiven Hemmung der Cyclooxygenase-2 und greifen gezielt in die entzündungsvermittelten Effekte ein. Gegenüber den nicht-selektiv wirkenden NSAR erreichen die COX-2-Inhibitoren eine relative Risikoreduktion bezüglich des Auftretens gastroduodenaler Ulcera und gehen mit einer geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungsrate einher.[39] Allerdings wurden wegen des erhöhten Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse die COX-2-Inhibitoren Rofecoxib und Valdecoxib in der Zwischenzeit wieder vom Markt genommen.

Während einer NSAR-Therapie führt die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors als schleimhautprotektiver Faktor zu einer Reduktion derartig induzierter Ulcera. Sowohl in der Abheilungsrate als auch der Remissionserhaltung unter fortlaufender NSAR-Einnahme sind die Protonenpumpeninhibitoren den Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten überlegen.[61,62] Nach vierwöchiger Einnahme sind über 90% der Ulcera duodeni in der Regel abgeheilt. Das Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol führt ebenfalls zu einer Schleimhautprotektion unter der Behandlung mit NSAR und senkt die Inzidenz des peptischen Ulcus. Allerdings ist diese Therapie durch andere gastrointestinale Nebenwirkungen wie abdominelle Schmerzen oder Diarrhoe limitiert.[63,64]

Derzeit ist in Deutschland keine generelle Co-Medikation von PPI bei einer Dauermedikation mit traditionellen NSAR vorgesehen. In der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS wird dies jedoch bei Vorliegen folgender Risikofaktoren empfohlen: Alter über 60 Jahre, männliches Geschlecht, positive Anamnese bezüglich gastroduodenaler Ulcera oder einer gastrointestinalen Blutung, eine orale Antikoagulation und die Einnahme von Kortikosteroiden.[12] Bei der kombinierten Gabe von ASS und NSAR sollte leitliniengemäß gleichzeitig eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren erfolgen. Die fixe Kombination eines NSAR mit einem PPI als Magenschutz zur Schmerztherapie ist in Deutschland seit März 2012 zugelassen.

1.3.3 Andere

Neben den beschriebenen beiden Hauptursachen in der Entstehung eines peptischen Ulcus wurden andere Faktoren untersucht, welche die Ulcuskrankheit zwar verursachen, aber insgesamt selten sind. Dazu zählen Tumorerkrankungen wie das Magenkarzinom, Lymphome oder das Zollinger-Ellison-Syndrom, weiterhin die chronisch-entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn sowie Operationen am Gastroduodenum und strahlenbedingte Schleimhautschäden.

Zollinger-Ellison-Syndrom Das Zollinger-Ellison-Syndrom ist eine seltene neuroendokrine Tumorerkrankung. Durch eine vermehrte Produktion von Gastrin kommt es zu einer Stimulation der Parietalzellen und damit zu einer gesteigerten Salzsäureproduktion, welche zur Entstehung gastroduodenaler Ulcera führt. Die Tumore kommen überwiegend in der Bauchspeicheldrüse vor, können aber auch im Duodenum liegen. Häufig handelt es sich um therapierefraktäre Ulcera.

Morbus Crohn Diese zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zählende Krankheit kann am gesamten Magen-Darm-Trakt diskontinuierlich auftreten und bei Befall der gastroduodenalen Schleimhaut zur Bildung eines Ulcus führen. Im Jahr 1923 wurden erstmals Manifestierungen dieser Erkrankung am terminalen Ileum beschrieben. Das Auftreten von Läsionen im Bereich des oberen im Vergleich zum unteren Gastrointestinaltrakt scheint insgesamt weniger häufig zu sein. Inwiefern die Infektion mit *Helicobacter pylori* eine ätiologische Rolle in der Ulcusentstehung bei den Crohn-Patienten spielt, ist noch nicht geklärt. Auffällig ist eine signifikant niedrigere Infektionsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung.[65–67]

Ob andere Faktoren das Auftreten einer gastroduodenalen Ulcuskrankheit fördern, wird kontrovers diskutiert. Unter anderem sind die Einnahme von Glukokortikoiden und das Vorliegen einer Leberzirrhose Gegenstand der Forschung.

1.4 Ziel der Studie

Vor 20-30 Jahren wurde eine *Helicobacter pylori*-Infektion bei über 90% der Ulcera duodeni und 70% der Ulcera ventriculi nachgewiesen. Nach Etablierung der Eradikationstherapie wurde diese Behandlung standardmässig durchgeführt. Dies könnte zu einer Abnahme der durch *Helicobacter pylori* induzierten peptischen Ulcera geführt haben. Andererseits ist in den letzten Jahren die Einnahme von NSAR in der Bevölkerung gestiegen. Nach aktueller Datenlage wird eine Häufung von peptischen Ulcera beobachtet, welche nicht im pathogenetischen Zusammenhang mit der Infektion von *Helicobacter pylori* oder der Einnahme von NSAR stehen. Dementsprechend muss eine Verschiebung der ätiologischen Faktoren bei der Ulcusentstehung angenommen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das Auftreten der beiden klassischen Einflussgrößen zur Ulcusentstehung, die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* und die Einnahme von NSAR bei Patienten mit nachgewiesener peptischer Ulcuskrankheit für die Jahre zwischen 2002 und 2010 untersucht. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, wie viele Ulcera durch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* oder die Einnahme von NSAR verursacht wurden und inwiefern eine Änderung der beiden Haupteinflussfaktoren über den untersuchten Zeitraum vorliegt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für den Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2010 wurden die in der Park-Klinik Weißensee Berlin durchgeführten Ösophago-Gastro-Duodenoskopien retrospektiv ausgewertet. Aufgenommen in die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit endoskopisch nachgewiesenem peptischen Ulcus (Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi et duodeni). Als peptisches Ulcus wurde eine gastrale oder duodenale Schleimhautläsion mit eindeutigem Randwall und tiefem, nach Einschätzung des Endoskopikers über die Muscularis mucosae hinausgehenden Defekt gewertet. Es handelte sich um Patienten, welche stationär oder in der Rettungsstelle behandelt wurden sowie um ambulante Patienten aus dem Medizinischen Versorgungszentrum der Park-Klinik Weißensee.

Für die Studie wurden folgende Variablen erhoben:

- Patientenname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Untersuchungsdatum
- Untersuchername
- einweisende Abteilung (Rettungsstelle, Medizinisches Versorgungszentrum, Klinikabteilung)
- Indikation
- Anästhesie während der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (keine, Rachenanästhesie, Midazolam, Propofol)

- Untersuchungsgerät
- Art des Ulcus (Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi et duodeni)
- Lokalisation
- Größe
- Stadium (im floriden Stadium, in Abheilung)
- Komplikation (Blutungszeichen nach Forrest, Penetration, Perforation)
- *Helicobacter pylori*-Status mit Nachweismethode (Histologie, Ureasetest, Serologie)
- Histologiebefund, wenn biopsiert wurde
- Einnahme von NSAR mit Angabe des Substanznamens und der Dosierung
- vorbestehende Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorblockern mit Angabe des Substanznamens und der Dosierung
- Einnahme von Glukokortikoiden mit Angabe des Substanznamens und der Dosierung
- Einnahme von oralen Antikoagulanzien mit Angabe des Substanznamens
- vorangegangene oder aktuelle Therapie mit Antibiotika
- Vorliegen einer Leberzirrhose
- Vorliegen eines Morbus Crohns
- Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war der endoskopische Nachweis einer peptischen Ulcuserkrankung bei Patienten, bei denen aufgrund unterschiedlicher Symptomatik die Indikation für eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie gestellt wurde.

Als Ausschlusskriterium galt der histologische Nachweis eines Karzinoms aus den bioptischen Ulcusproben, seltene Erkrankungen wie der Morbus Crohn und das Zollinger-Ellison-Syndrom sowie vorangegangene operative Eingriffe am Gastroduodenum. Des Weiteren wurden Patienten, bei denen eine Eradikationsbehandlung bis vier Wochen vor Diagnosestellung erfolgte, nicht mit in die Auswertung einbezogen. Auch nicht berücksichtigt wurden Fälle, bei denen der *Helicobacter*-Status oder klare Angaben zur Einnahme von NSAR fehlten.

2.3 Diagnostik

2.3.1 Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Diese Untersuchung wurde bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Als Ulcus galt das Vorliegen eines umschriebenen, über die Muscularis mucosae hinausgehenden Defektes in der gastralen oder duodenalen Schleimhaut. Anzahl und Lokalisation eines Ulcus wurden erfasst. Die Untersuchung erfolgte durch endoskopisch erfahrene Assistenzärzte und Fachärzte der Abteilung für Innere Medizin. Zeichen einer gastrointestinalen Blutung wurden anhand der Forrest-Klassifikation bestimmt. Eine aktive Blutung wurde definiert als ein sichtbares Gefäß mit einer spritzenden (Forrest Ia) oder einer sickernden Blutung (Forrest Ib). Eine kürzlich aufgetretene Ulcusblutung lag bei einem sichtbaren Gefäßstumpf (Forrest IIa), einem Koagel (Forrest IIb) oder dem Vorhandensein von Hämatin (Forrest IIc) vor. Bei anamnestischen Blutungszeichen (Hämatemesis, Meläna) und einem sichtbaren Ulcus ohne eine weitere endoskopisch sichtbare Läsion wie zum Beispiel eine Erosion, Ösophagusvarizen oder ein Mallory-Weiss-Riss erfolgte die Einteilung in das Forrest-Stadium III.[68]

2.3.2 Nachweis von *Helicobacter pylori*

Der Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion wurde durch die histologische Untersuchung endoskopischer Biopsien aus dem Ulcusareal und/oder durch den Ureasetest bei der initialen Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bestimmt. Konnte während der endoskopischen Erstdiagnose der peptischen Ulcuserkrankung keine Biopsie erfolgen, beispielsweise aufgrund

einer vorhandenen Blutung, einer Blutungsgefahr bei eingeschränktem Gerinnungsstatus, einer Einnahme von oralen Antikoagulanzien oder einer klinischen Instabilität, wurde die Serologie als Nachweismethode eingesetzt.

Für die histologische Untersuchung erfolgte die bioptische Probenentnahme aus dem Ulcusareal. Die Proben wurden zur histopathologischen Beurteilung in eine Praxis für Pathologie oder in das Institut für Pathologie der Charité Berlin weitergeleitet. Eine Probe galt als positiv, wenn dies von den Pathologen anhand des untersuchten Materials nach Durchführung einer Hämatoxylin-Eosin- oder Giemsa-Färbung dokumentiert wurde.

Für den Ureasetest erfolgte je eine Biopsieentnahme aus dem Antrum- und dem Corpusbereich. Das gewonnene Material wurde anschließend mit einem kommerziell erhältlichen Ureaseschnelltest untersucht. Ein Farbumschlag von gelb zu rot innerhalb von 24 Stunden wurde als positives Testergebnis gewertet.

2.3.3 Medikamenteneinnahme

Zur Bestimmung der Medikation erfolgte die Durchsicht der Aufnahmebögen beziehungsweise Rettungsstellenbögen, welche auf die anamnestischen Angaben der Patienten beruhen, der Überweisungsscheine und Medikamentenscheine. Es wurde insbesondere auf die Einnahme von NSAR oder Acetylsalicylsäure geachtet. Des Weiteren wurde evaluiert, inwiefern eine säuresupprimierende Therapie durch Protonenpumpeninhibitoren oder Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vorlag. Auch die Therapie mit Antibiotika, Kortikosteroiden und oralen Antikoagulanzien wurde erfasst.

2.3.4 Definitionen

Ein positiver *Helicobacter pylori*-Status lag bei Patienten vor, bei denen der histologische Nachweis und/oder der Ureasetest positiv war. Konnten diese beiden Tests nicht erfolgen, galten Patienten als *Helicobacter pylori*-positiv, wenn das serologische Testergebnis positiv war. Als *H.p.*-negativ wurden Patienten definiert, bei denen sowohl die Histologie als auch der Ureasetest negativ waren unabhängig vom Ergebnis der Serologie. Wurde nur ein Test-

verfahren zum Infektionsnachweis durchgeführt und war das Ergebnis negativ, galten diese Patienten ebenfalls als *H.p.*-negativ.

Eine NSAR-Behandlung lag vor, wenn innerhalb von 30 Tagen vor Diagnosestellung der Ulcuserkrankung mindestens einmal NSAR oder ASS eingenommen wurden. Lag solche Behandlung nicht vor, wurden Ulcera als NSAR-negativ gewertet.

Ulcera ohne Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion und einer NSAR-Einnahme galten als *Helicobacter pylori*- und NSAR-negativ. Lag des Weiteren kein Morbus Crohn oder Zollinger-Ellison-Syndrom als möglicher ätiologischer Faktoren vor, wurden diese als Ulcera idiopathischer Genese bezeichnet.

In Abhängigkeit einer vorangegangenen oder laufenden Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder Antibiotika erfolgte eine Eingruppierung der Patienten in die Normalgruppe oder in Subgruppen. Patienten ohne Einnahme dieser Medikation wurden in die Normalgruppe eingeschlossen. Lag eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren an mindestens drei Tagen innerhalb von 14 Tagen vor Diagnosestellung der Ulcuserkrankung vor, wurden Patienten zur Subgruppe PPI gezählt. Bei Vorhandensein einer Einnahme von Antibiotika innerhalb von 28 Tagen vor Diagnosestellung wurden die Patienten in die Subgruppe Antibiotika aufgenommen. Wurde sowohl mit Protonenpumpeninhibitoren als auch mit Antibiotika in den oben beschriebenen Zeiträumen therapiert, erfolgte der Einschluss in die Subgruppe Antibiotika & PPI.

2.4 Statistik

Sämtliche Daten wurden in Microsoft Excel 2010 für Microsoft Windows 7 erfasst und ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Softwareprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, relase 20.0). Demographische Daten wurden in absoluten Zahlen, Prozenten oder als Mittelwerte ±Standardabweichung (SD) angegeben. Das Vorliegen bestimmter Merkmale (z.B. *H.p.*-Prävalenz, NSAR-Einnahme, Geschlecht) in den verschiedenen Ulcusgruppen sowie zeitliche Unterschiede für die Jahre

2002 und 2010 wurden mit Hilfe des *Chi-Quadrat-Tests* verglichen. Für den Altersvergleich wurde der *Mann-Whitney-U-Test* angewendet. Ein p-Wert $< 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Zur Veranschaulichung zeitlicher Trends wurde eine lineare Regressionsanalyse mit Hilfe der Datenanalysefunktion in Microsoft Excel durchgeführt. Die Formel für die jeweilige Regressionsgerade wurde in der Form:

$$y = b_{yx}x + a_{yx}$$

dargestellt, wobei der Anstieg der Geraden durch den Regressionskoeffizienten b_{yx} beschrieben wird und a_{yx} den Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse ergibt. Zusätzlich wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der Zeit vom 01.01.2002 bis 31.12.2010 wurde in der Park-Klinik Weißensee Berlin bei 1189 Patienten während der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie die Diagnose eines peptischen Ulcus gestellt. Von diesen 1189 Patienten wurden 225 Patienten aufgrund der definierten Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung einbezogen.

Von den eingeschlossenen 964 Patienten waren 478 (49,6%) an einem Ulcus ventriculi, 406 (42,1%) an einem Ulcus duodeni und 80 (8,3%) an einem Ulcus ventriculi et duodeni erkrankt. Die Diagnose eines Magenulcus verteilte sich mit 316 von 478 (66,1%) Patienten auf die Normalgruppe und 162 (33,9%) Patienten auf die Subgruppen. Von den 406 Patienten, bei denen ein Duodenalulcus festgestellt wurde, wurden 271 (66,7%) in die Normalgruppe und 135 (33,3%) Patienten in die Subgruppen aufgenommen. 60 von 80 (75%) Patienten mit einem kombinierten Ulcus wurden in die Normalgruppe eingeschlossen. Bei 20 (25%) Patienten lag eine Therapie mit PPI, Antibiotika oder beidem vor (**Tab. 3.1**).

	Ulcus ventriculi	**Ulcus duodeni**	**Ulcus ventriculi et duodeni**
	n = 478	*n = 406*	*n = 80*
Normalgruppe	316 (66,1)	271 (66,7)	60 (75,0)
Subgruppe PPI	64 (13,4)	49 (12,1)	5 (6,25)
Subgruppe Antibiotika	64 (13,4)	65 (16,0)	8 (10,0)
Subgruppe PPI & Antibiotika	34 (7,1)	21 (5,2)	7 (8,75)

Tab. 3.1. Aufteilung der Patienten in Normalgruppe und Subgruppen (Anteil an der Ulcusgruppe in Prozent).

3.1.1 Geschlecht & Alter

In der Gruppe der Patienten mit einem Ulcus ventriculi waren 58,4% (279 von 478) weiblich und 41,6% (199 von 478) männlich. Das Duodenalulcus wurde mit 55,4% (225 von 406) häufiger bei Männern als mit 44,6% (181 von 406) bei Frauen diagnostiziert. Der Anteil an Frauen lag beim Ulcus ventriculi et duodeni mit 60% (48 von 80) höher, als der an Männern mit 40% (32 von 80). Bei männlichen Patienten trat signifikant häufiger ein Ulcus duodeni und bei Frauen ein Ulcus ventriculi beziehungsweise ein kombiniertes Ulcus auf ($p < 0{,}0001$).

Unabhängig von der Lokalisation waren Frauen zum Zeitpunkt der Ulcusdiagnose signifikant älter als Männer ($p < 0{,}01$). Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten mit einem Magenulcus lag bei 63,1 Jahren SD ±14,07 (17-95 Jahre), das der weiblichen Patienten bei 75,0 Jahren SD ±13,87 (16-101 Jahre). Bei Männern mit einem Ulcus duodeni betrug das Durchschnittsalter 61,7 Jahre SD ±15,39 (29-94 Jahre). Bei Frauen lag dies mit durchschnittlich 73,2 Jahren SD ± 15,54 (22-98 Jahre) um mehr als eine Dekade höher. In der Gruppe des kombinierten Ulcus betrug das Erkrankungsalter bei den männlichen Patienten im Mittel 68,0 Jahre SD ±10,47 (48-91 Jahre) und bei Frauen im Mittel 74,1 Jahre SD ±13,36 (39-91 Jahre). In den Altersgruppen 61-70, 71-80 und 81-90 Jahre trat das peptische Ulcus bevorzugt auf (**Abb. 3.1**).

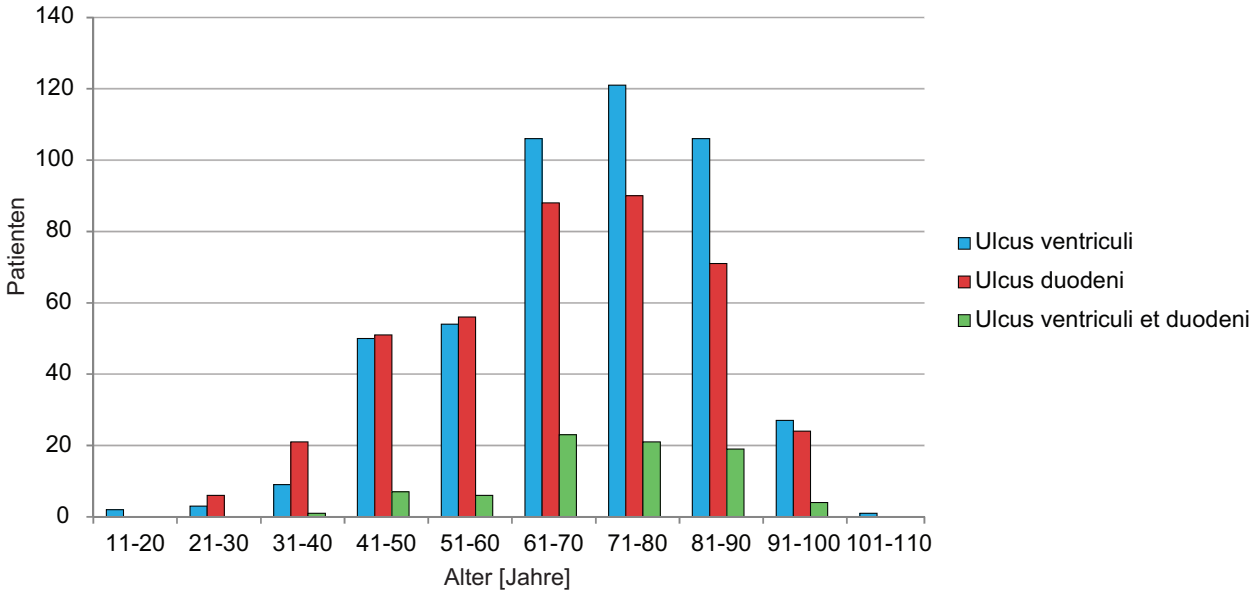

Abb. 3.1. Verteilung der Altersgruppen nach Ulcusdiagnose.

3.1.2 Ätiologische Faktoren

Der Nachweis von *Helicobacter pylori* war bei 397 von 964 (41,2%) Patienten positiv. Bei 567 von 964 (58,8%) Patienten lag ein negatives Testergebnis vor. Männer waren häufiger mit *Helicobacter pylori* infiziert als Frauen (53,1% vs. 46,9%; $p < 0{,}001$).

Eine Therapie mit NSAR erfolgte bei 509 von 964 (52,8%) Patienten. 455 (47,2%) Patienten nahmen diese nicht ein. Frauen wiesen häufiger eine Behandlung mit NSAR auf im Gegensatz zu Männern (60,5% vs. 39,5%, $p < 0{,}001$). Dieser statistisch signifikante Unterschied zeigte sich nur in der Normalgruppe ($p < 0{,}0001$), hingegen in den Subgruppen nicht (Subgruppe PPI: $p = 0{,}18$; Subgruppe Antibiotika: $p = 0{,}75$, Subgruppe Antibiotika & PPI: $p = 0{,}30$).

Insgesamt lag bei 231 der 964 (24,0%) Patienten eine Ulcuserkrankung ohne Assoziation mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder NSAR-Einnahme (im Weiteren als Ulcera idiopathischer Genese bezeichnet) vor. Davon waren 122 Männer und 109 Frauen betroffen (52,8% vs. 47,2% $p = 0{,}054$). In der Normalgruppe war dieser Unterschied signifikant (11,9% vs. 7,4%; $p < 0{,}01$). In den Subgruppen PPI sowie Antibiotika & PPI waren ebenfalls mehr Männer an einem Ulcus idiopathischer Genese erkrankt, jedoch ohne statistische Signifikanz (Subgruppe PPI: 34,7% vs. 27,5%, $p = 0{,}41$; Subgruppe Antibiotika & PPI: 46,7% vs. 16,7%, $p = 0{,}30$). In der Subgruppe Antibiotika wurde sowohl bei Frauen als auch Männern nahezu gleichhäufig ein Ulcus idiopathischer Genese diagnostiziert (34,7% vs. 33,9%; $p = 0{,}92$). Patienten mit einem idiopathischen Ulcus waren häufiger an einer Leberzirrhose erkrankt als Patienten mit einem Ulcus anderer Genese (22,5% vs. 9,8%; $p < 0{,}0001$). Dieser Unterschied traf signifikant sowohl in der Normalgruppe (29,6% vs. 9,6%; $p < 0{,}001$) als auch in der Subgruppe PPI zu (22,2% vs. 8,5%; $p < 0{,}05$).

Bei 124 der 964 (12,9%) Patienten bestand eine Leberzirrhose, davon waren 78 (62,9%) männlich und 46 (37,1%) weiblich ($p < 0{,}001$).

	Männer	Frauen	gesamt	
Ulcus				
Ulcus ventriculi	199 (41,6)	279 (58,4)	478	
Ulcus duodeni	225 (55,4)	181 (44,6)	406	*p<0,0001*
Ulcus ventriculi et duodeni	32 (40,0)	48 (60,0)	80	
Alter				
Ulcus ventriculi	63,1 ± 14,07	75,0 ± 13,87	70,1 ± 15,13	
Ulcus duodeni	61,7 ± 15,39	73,2 ± 15,54	66,8 ± 16,47	*p<0,01*
Ulcus ventriculi et duodeni	68,0 ± 10,47	74,1 ± 13,36	71,7 ± 12,58	
Helicobacter pylori				
positiv	211 (53,1)	186 (46,9)	397	*p<0,001*
negativ	245 (43,2)	322 (56,8)	567	
NSAR				
ja	201 (39,5)	308 (60,5)	509	*p<0,001*
nein	255 (56,0)	200 (44,0)	455	
Idiopathische Genese				
ja	122 (52,8)	109 (47,2)	231	*p=0,054*
nein	334 (45,6)	399 (54,4)	733	
Leberzirrhose				
ja	78 (62,9)	46 (37,1)	124	*p<0,001*
nein	378 (45,0)	462 (55,0)	840	

Tab. 3.2. Epidemiologische Daten nach Geschlecht (Anteil des Geschlechts in Prozent).

3.2 Normalgruppe

3.2.1 Ätiologie

Ulcus ventriculi Im Zeitraum von 2002 bis 2010 waren 26,9% (85 von 316) der Magenulcera alleinig durch das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion bedingt. Die Einnahme von NSAR als einziger ätiologischer Faktor wurde bei 32,9% (104 von 316) der Patienten festgestellt. Ein positiver Nachweis von *Helicobacter pylori* kombiniert mit einer NSAR-Therapie war ursächlich für 24,4% (77 von 316) der Ulcera ventriculi in der Normalgruppe. Von idiopathischer Genese waren 15,8% (50 von 316) der Magenulcera (**Abb. 3.2**).

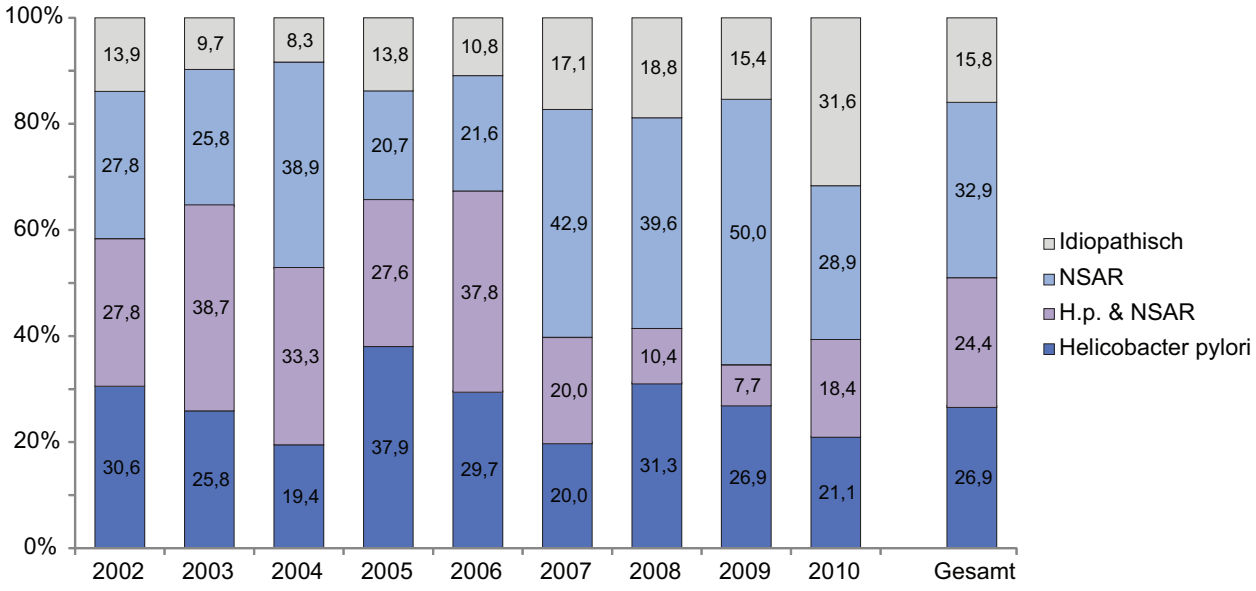

Abb. 3.2. Ätiologie des Ulcus ventriculi in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 in Prozent.
† Abweichungen der Summe von 100% sind rundungsbedingt.

Ulcus duodeni Ohne das Vorliegen einer anderen Ursache wurden 32,5% (88 von 271) der Duodenalulcera durch das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* verursacht. Bei 23,6% (64 von 271) der Patienten lag eine Einnahme von NSAR als alleiniger Grund vor. Die Kombination aus *Helicobacter pylori* und NSAR fand sich in 19,6% (53 von 271) der Fälle. 24,4% (66 von 271) der Ulcera duodeni waren idiopathischer Genese (**Abb. 3.3**).

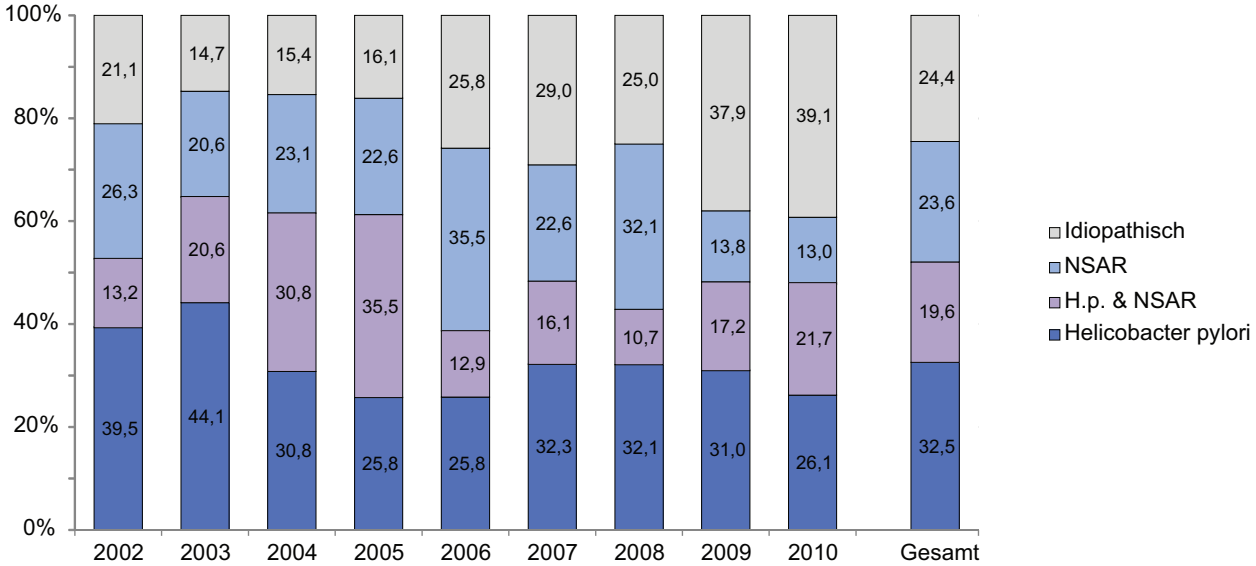

Abb. 3.3. Ätiologie des Ulcus duodeni in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 in Prozent.†

Ulcus ventriculi et duodeni Der Großteil der Ulcera ventriculi et duodeni wurde durch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als einziger vorliegender ätiologischer Faktor hervorgerufen. Bei 36,7% (22 von 60) der Patienten kamen diese vor. Die Einnahme von NSAR war in 28,3% (17 von 60) der Fälle ursächlich für die Entstehung eines kombinierten Ulcus. Das Vorhandensein beider Einflussfaktoren fand sich bei 20% (12 von 60) der Patienten. Die kleinste Gruppe bildeten die idiopathischen Ulcera mit 15% (9 von 60) (**Abb. 3.4**)

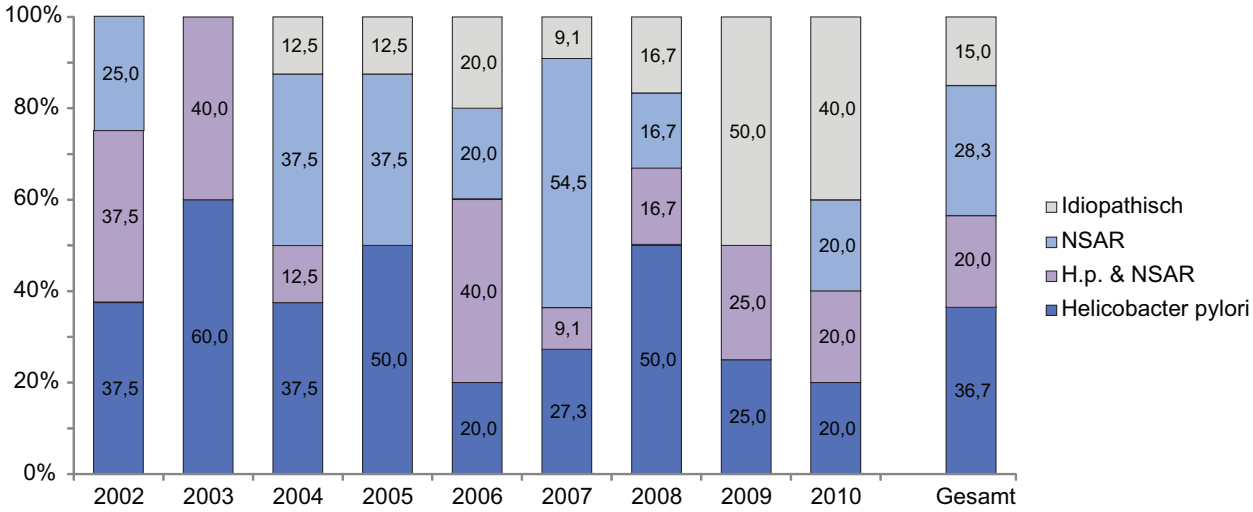

Abb. 3.4. Ätiologie des Ulcus ventriculi et duodeni in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 in Prozent.†

3.2.2 *Helicobacter pylori*

Testverfahren Bei 272 der 647 (42,0%) Patienten erfolgte bei Diagnosestellung des peptischen Ulcus der Nachweis von *Helicobacter pylori* mit Hilfe der Histologie kombiniert mit der Abnahme eines CLO-Testes. In 41 (6,3%) Fällen wurden initial nur Gewebeproben zur histologischen Untersuchung entnommen. Biopsien für einen CLO-Test wurden während der Erstuntersuchung bei 226 (34,9%) Patienten durchgeführt. Mit Hilfe der Serologie wurde der Infektionsstatus in 108 (16,7%) Fällen bestimmt. Die Kombination aus Histologie und CLO-Test wurde am häufigsten bei der Diagnose eines Ulcus ventriculi (64,6%) sowie eines Ulcus ventriculi et duodeni (50%) durchgeführt. Beim Duodenalulcus war der CLO-Test das meist gewählte Verfahren (61,6%; **Tab. 3.3**).

	Ulcus ventriculi	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi et duodeni	gesamt
	n = 316	*n = 271*	*n = 60*	*n = 647*
Histologie & CLO-Test	204 (64,6)	38 (14,0)	30 (50,0)	272 (42,0)
Histologie	32 (10,1)	6 (2,2)	3 (5,0)	41 (6,3)
CLO-Test	42 (13,3)	167 (61,6)	17 (28,3)	226 (34,9)
Serologie	38 (12,0)	60 (22,1)	10 (16,7)	108 (16,7)

Tab. 3.3. Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Normalgruppe (bezogen auf die Ulcusgruppe in Prozent).†

Infektionsprävalenz Ein positives Testergebnis für den Nachweis von *Helicobacter pylori* ergab sich bei 337 von 647 (52,1%) Patienten, bei 310 (47,9%) Patienten war das Testergebnis negativ. Für den untersuchten Zeitraum von 2002 bis 2010 zeigt sich ein Abfall der Regressionsgerade (r = -0,86; **Abb. 3.5**). Für das Jahr 2002 wurde eine Infektionsprävalenz von 57,3% ermittelt (47 von 82 Patienten) verglichen mit 42,4% (28 von 66 Patienten) für das Jahr 2010 (p = 0,072). Diese war unabhängig vom Vorliegen eines Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi et duodeni (p = 0,75).

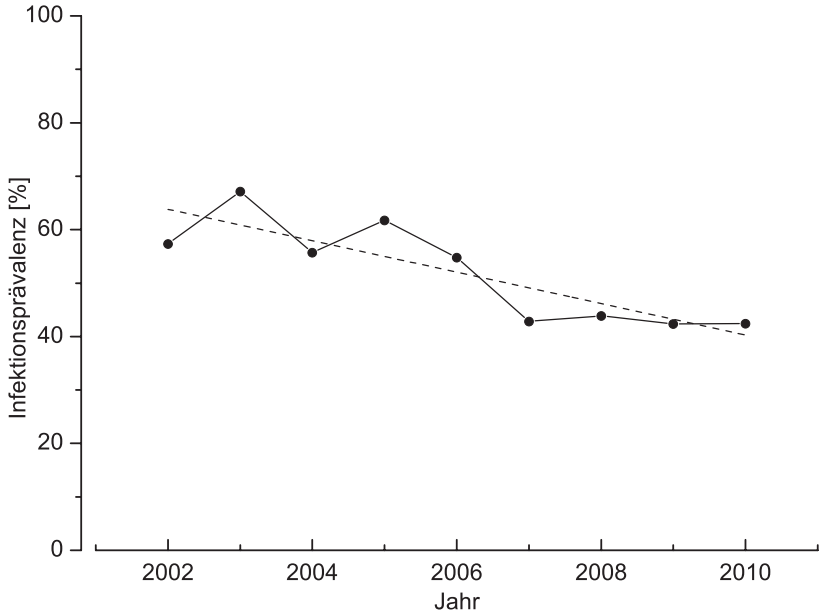

Abb. 3.5. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* beim peptischen Ulcus gesamt in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,86, Regressionsgeradengleichung: y = -2,9402x + 5950,1).

Ulcus ventriculi Bei 162 von 316 (51,3%) Patienten mit einem Ulcus ventriculi in der Normalgruppe konnte eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden. Bei 154 (48,7%) Patienten fand sich ein negatives Testergebnis. Die Zahl der *H.p.*-positiven Ulcera übersteigt die der *H.p.*-negativen Ulcera bis zum Jahr 2006, ab 2007 stellen letztere den Hauptanteil dar. Im ersten Untersuchungsjahr wurde bei 58,3% der Patienten mit einem Magenulcus eine Infektion festgestellt verglichen mit 39,5% im letzten Untersuchungsjahr (p = 0,11). Die Regressionsgerade fällt über den untersuchten Zeitraum hin ab (r = -0,75; **Abb. 3.6**).

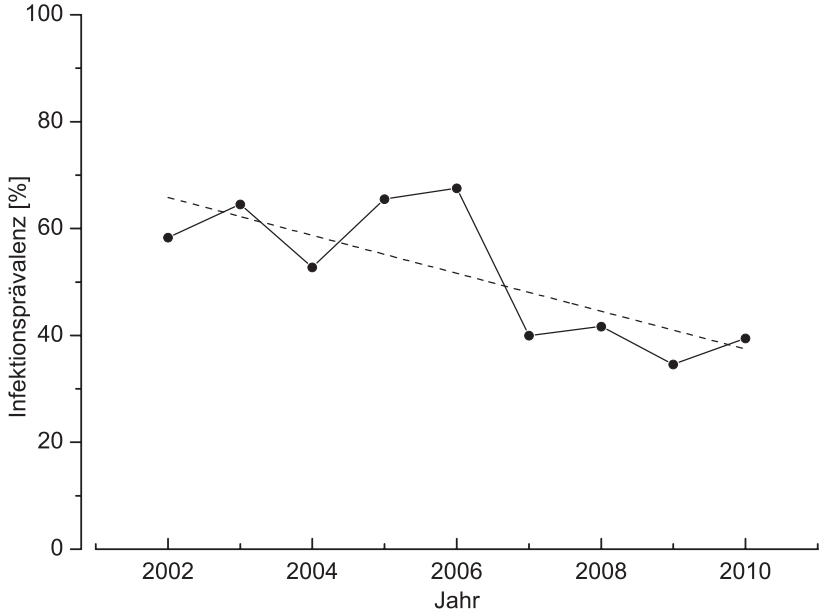

Abb. 3.6. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,75, Regressionsgeradengleichung: y = -3,548x + 7168,9).

Ulcus duodeni Im untersuchten Studienzeitraum lag bei 141 der 271 (52%) Duodenalulcera ein positives Ergebnis für den Nachweis von *Helicobacter pylori* vor, bei 130 (48%) war keine Infektion belegbar. Während in den Jahren zwischen 2002 bis 2005 der überwiegende Anteil der Ulcera duodeni *H.p.*-positiv war, trifft dies seit 2006 auf die *H.p.*-negativen Ulcera zu. Verglichen mit dem Jahr 2002 verringerte sich die Infektionsprävalenz zum Jahr 2010 von 52,6% auf 47,8% (p = 0,72). Der Anstieg der Regressionsgerade in dieser Zeit ist negativ (r = -0,60; **Abb. 3.7**).

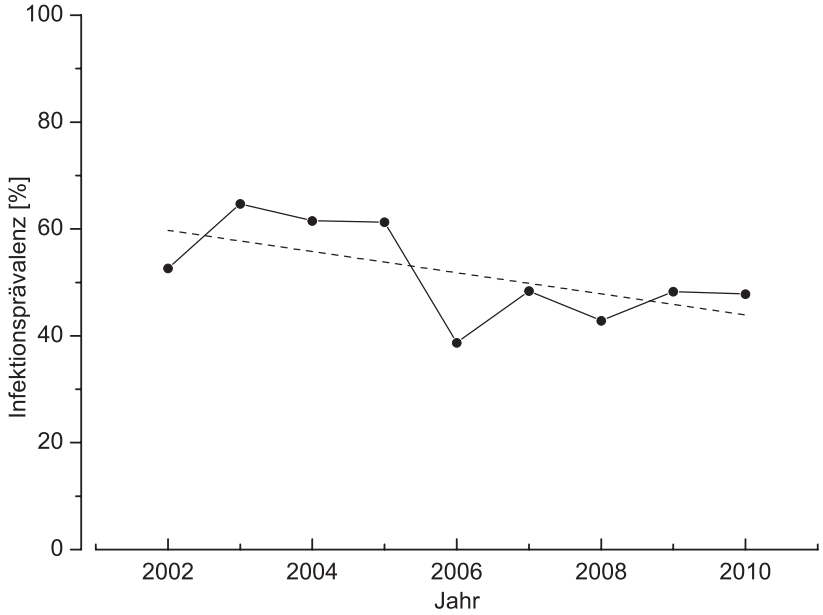

Abb. 3.7. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit einem Ulcus duodeni in der Normalgruppe von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,60, Regressionsgeradengleichung: y = -1,9796x + 4022,9).

Ulcus ventriculi et duodeni Das Vorliegen einer Besiedlung mit *Helicobacter pylori* traf auf 34 von 60 (56,7%) der an einem kombinierten Ulcus erkrankten Patienten zu. 26 (43,3%) Patienten wiesen ein negatives Untersuchungsergebnis auf. Die zeitliche Verteilung der Infektionsprävalenz ist in Abbildung 3.8. dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl pro Jahr wurde keine Regressionsgerade berechnet.

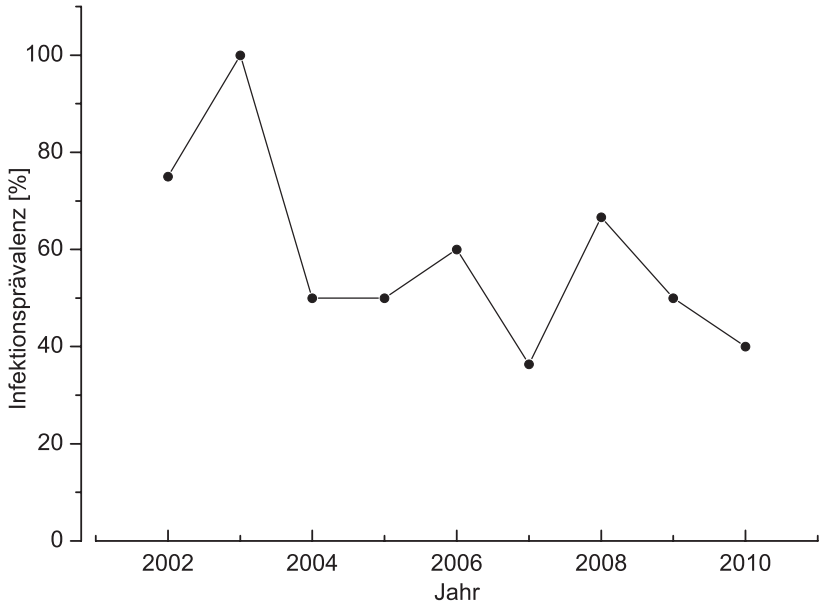

Abb. 3.8. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni in der Normalgruppe von 2002 bis 2010.

Infektionsprävalenz ohne Berücksichtigung der Patienten mit einer Forrest-Ia- oder Forrest-Ib-Blutung und negativem CLO-Test Während der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wurde bei keinem an einem peptischen Ulcus erkrankten Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer Forrest-Ia-Blutung ein CLO-Test durchgeführt. Bei insgesamt sieben Patienten war eine Ulcusblutung im Stadium Forrest Ib vorhanden: Dies betraf einen mit einem Magenulcus und sechs mit einem Ulcus duodeni.

Unter der Annahme eines möglicherweise falsch-negativen Ergebnisses des CLO-Testes bei Vorliegen einer Blutung im Stadium Forrest Ib ergibt sich eine prozentuale Steigerung der *H.p.*-positiven Ulcera. Beim Ulcus ventriculi steigert sich die Infektionsprävalenz um 0,1% von ursprünglich 51,3% auf 51,4%. Die stärkste Zunahme findet sich in der Gruppe des Ulcus duodeni um 1,2% von initial 52% auf 53,2%. In der Gruppe des kombinierten Ulcus ergibt sich keine Änderung (**Tab. 3.4**).

	Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus ventriculi et duodeni	
	H.p.-positiv	*H.p.-negativ*	*H.p.-positiv*	*H.p.-negativ*	*H.p.-positiv*	*H.p.-negativ*
mit Forrest Ia/Ib	162 (51,3)	154 (48,7)	141 (52,0)	130 (48,0)	34 (56,7)	26 (43,3)
ohne Forrest Ia/Ib	162 (51,4)	153 (48,6)	141 (53,2)	124 (46,8)	34 (56,7)	26 (43,3)

Tab. 3.4. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* inklusive sowie exklusive der Patienten mit einer Forrest-Ia/Ib-Blutung und negativem CLO-Test (Anteil des Infektionsstatus in Prozent).

3.2.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe

In der Normalgruppe wiesen 327 der 647 (50,5%) Patienten eine Behandlung mit NSAR auf. Bei den übrigen 320 (49,5%) Patienten ließ sich diese nicht feststellen. Die höchste Einnahmerate war im Untersuchungsjahr 2004 mit 62,9% zu finden, die niedrigste im Untersuchungsjahr 2009 (42,4%). Seit 2008 ist der Anteil der NSAR-positiven Ulcera unter der 50%-Prozent-Linie geblieben. Für den untersuchten Zeitraum fällt die Regressionsgerade ($r = -0{,}59$; **Abb. 3.9**). Im Jahr 2002 erfolgte in 48,8% der Fälle die Therapie mit diesen Arzneimitteln verglichen mit 42,4% im Jahr 2010 ($p = 0{,}44$). Patienten mit einem Magenulcus nahmen im Vergleich zu Patienten mit einem Duodenalulcus häufiger NSAR zu sich (57,3% vs. 43,2%; $p < 0{,}001$).

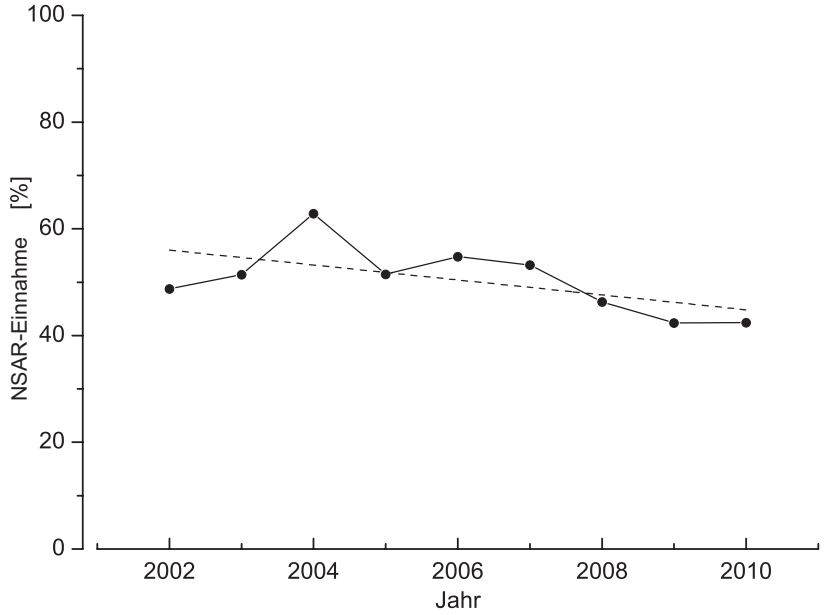

Abb. 3.9. NSAR-Einnahme in der Normalgruppe beim peptischen Ulcus gesamt von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,59, Regressionsgeradengleichung: y = -1,3975x + 2853,7).

Ulcus ventriculi Zwischen 2002 und 2010 nahmen 57,3% (181 von 316) der Patienten NSAR ein. Bei 42,7% (135 von 316) der Patienten bestand keine NSAR-Therapie. Die Anzahl NSAR-induzierter Ulcera ventriculi blieb im untersuchten Studienzeitraum stabil. Im Jahr 2004 lag die höchste Einnahmerate mit 72,2% (26 von 36 Patienten) vor. Mit 47,4% (18 von 38 Patienten) wurde der niedrigste Wert im Jahr 2010 ermittelt. Für die untersuchten Jahre zeigt sich ein Abfall der Regressionsgerade (r = -0,46; **Abb. 3.10**). Dieser Rückgang war von 2002 im Vergleich zu 2010 statistisch nicht signifikant (p = 0,48; 55,6% vs. 47,4%).

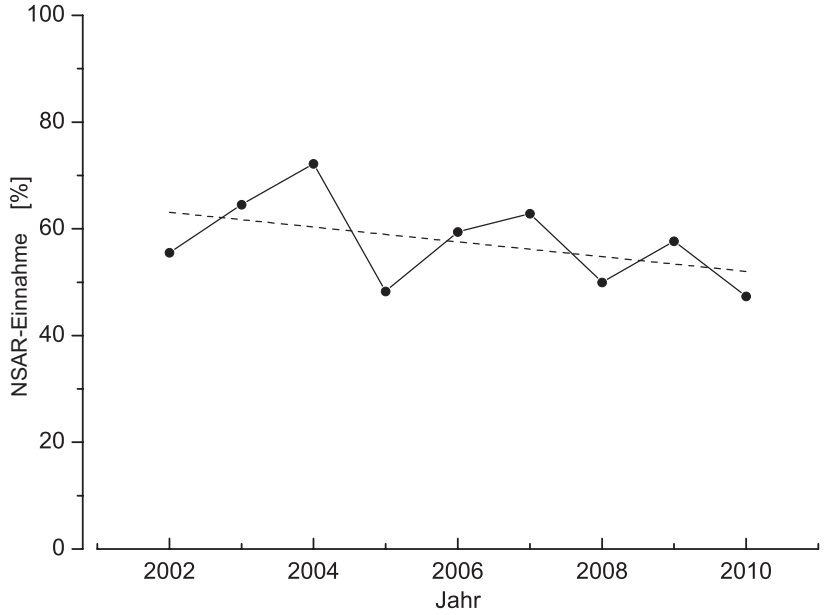

Abb. 3.10. NSAR-Einnahme in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,46, Regressionsgeradengleichung: y = -1,3847x + 2835,3).

Mit 98 von 181 (54,1%) Patienten stellte die alleinige Einnahme von ASS den größten Anteil an den NSAR-positiven Ulcera ventriculi in der Normalgruppe. Ohne weitere NSAR einzunehmen, wurde die Behandlung mit nicht-selektiven COX-Inhibitoren von 37 der 181 (20,4%) Patienten angegeben. Am häufigsten wurde Diclofenac konsumiert (16 Patienten), gefolgt von Ibuprofen (13 Patienten). Von den verbleibenden acht Patienten nahmen vier Indometacin, zwei Ketoprofen, und jeweils einer Naproxen beziehungsweise Piroxicam ein. Den drittgrößten Anteil an NSAR-bedingten Ulcera ventriculi nahm die kombinierte Einnahme von ASS und nicht-selektiven COX-Inhibitoren ein. Diese fand sich in 31 von 181 (17,1%) Fällen. Auch in dieser Gruppe war die Einnahme von Diclofenac und Ibuprofen am häufigsten und bei 28 von 31 (90,3%) der Patienten zu finden. In den übrigen drei Fällen fand sich jeweils einmal die Einnahme von ASS & Acemetacin, ASS & Indometacin sowie ASS & Piroxicam. Ein geringer Anteil der NSAR-bedingten Ulcera ventriculi in der Normalgruppe wurde durch selektive COX-2-Inhibitoren verursacht. Sowohl die alleinige Einnahme als auch die kombinierte mit ASS gaben jeweils vier der 181 (je 2,2%) Patienten an. Von den Patienten mit einer Monotherapie selektiver COX-2-Inhibitoren gaben zwei eine Therapie mit Etoricoxib an und je ein Patient nahm Celecoxib beziehungsweise Rofecoxib ein.

In Kombination mit ASS wurden drei Patienten mit Celecoxib therapiert und ein Patient mit Etoricoxib. Ebenfalls in vier von 181 (2,2%) Fällen wurden NSAR als ursächlich in den Akten dokumentiert, allerdings ohne Angabe des Präparates. Die restlichen 1,7% (3 Patienten) verteilen sich wie folgt: Ein Patient mit Einnahme von Diclofenac in Kombination mit Ibuprofen, ein Patient mit Einnahme von Ibuprofen und Celecoxib sowie ein Patient mit Einnahme von ASS und einem NSAR ohne näher aufgeführten Wirkstoff (**Tab. 3.5**).

Ulcus duodeni In der Zeit von 2002 bis 2010 waren 43,2% (117 von 271) der Duodenalulcera NSAR-induziert, bei 56,8% (154 von 271) lag keine Assoziation mit einer NSAR-Behandlung vor. 2004 ließ sich mit 53,8% (14 von 26) und 2005 mit 58,1% (18 von 31) bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Behandlung mit NSAR feststellen. In den Jahren 2009 und 2010 erreichte die Einnahmequote mit 31% (9 von 29) bzw. 34,8% (8 von 23) ihren niedrigsten Wert. Auch beim Duodenalulcus fällt die Regressionsgerade (r = -0,47) für den Untersuchungszeitraum (**Abb. 3.11**). Auch wenn 2002 mehr Patienten NSAR einnahmen verglichen mit 2010, zeigte dies keine statistische Signifikanz (39,5% vs. 34,8%; p = 0,71).

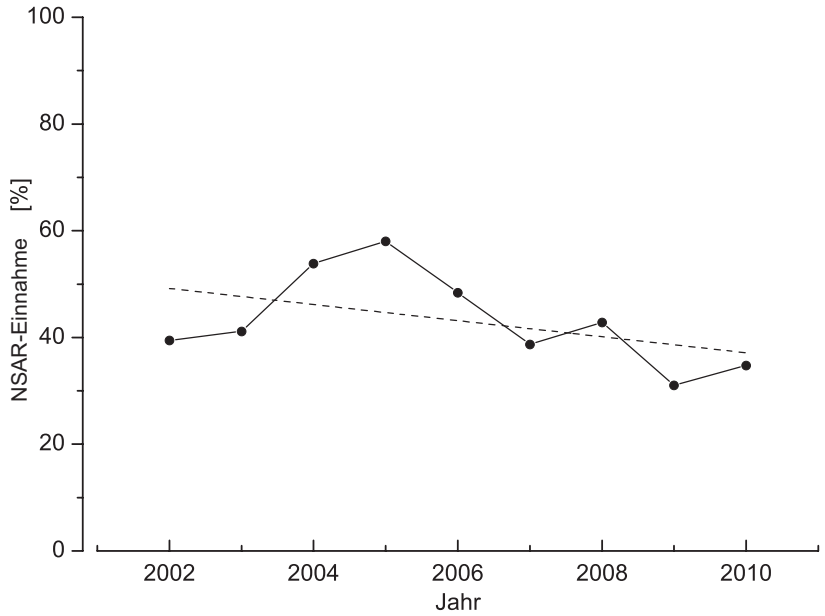

Abb. 3.11. NSAR-Einnahme in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus duodeni im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,47, Regressionsgeradengleichung: y = -1,5087x + 3069,6).

Am häufigsten war in der Gruppe der Ulcera duodeni bei 57 von 117 (48,7%) Patienten eine Monotherapie mit ASS zu finden. Die alleinige Behandlung mit nicht-selektiven COX-Inhibitoren wurde bei 37 von 117 (31,6%) Patienten festgestellt. Davon nahmen 20 (54,1%) Diclofenac und 17 (45,9%) Ibuprofen ein. Auch bei Patienten mit einem Duodenalulcus bildete die kombinierte Therapie mit ASS und nicht-selektiven COX-Inhibitoren die drittgrößte Gruppe: Bei 13 von 117 (11,1%) Patienten wurde diese dokumentiert. Zusätzlich zu ASS fanden sich in sieben Fällen die Einnahme von Diclofenac, in fünf die Einnahme von Ibuprofen und in einem Fall die Einnahme von Meloxicam. Die Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren konnte bei sechs von 117 (5,1%) Patienten eruiert werden. Die eine Hälfte gab eine Monotherapie an (Rofecoxib 2x, Etoricoxib 1x) und die andere eine kombinierte Therapie (Rofecoxib & ASS 1x, Diclofenac & Celecoxib 1x, Diclofenac & Etoricoxib 1x). Bei vier (3,4%) Patienten wurde zwar eine NSAR-Therapie als ursächlich für das Duodenalulcus dokumentiert, allerdings ohne weitere Spezifizierung des Präparates. In zwei (1,7%) von diesen vier Fällen lag eine kombinierte Therapie mit ASS vor (**Tab. 3.5**).

Ulcus ventriculi et duodeni In der Gruppe der Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni waren 48,3% (29 von 60) NSAR-positiv, 51,7% (31 von 60) der kombinierten Ulcera waren NSAR-negativ. In den Jahren 2008 und 2009 war der Anteil NSAR-positiver Ulcera mit 33,3% (2 von 6) bzw. 25% (1 von 4) auf dem tiefsten Stand. 2007 wurde der höchste Anteil NSAR-positiver Ulcera mit 63,6% (7 von 11) diagnostiziert (**Abb. 3.12**). Wegen der geringen Patientenzahl pro Jahr wurde auf die Berechnung einer Regressionsgerade verzichtet.

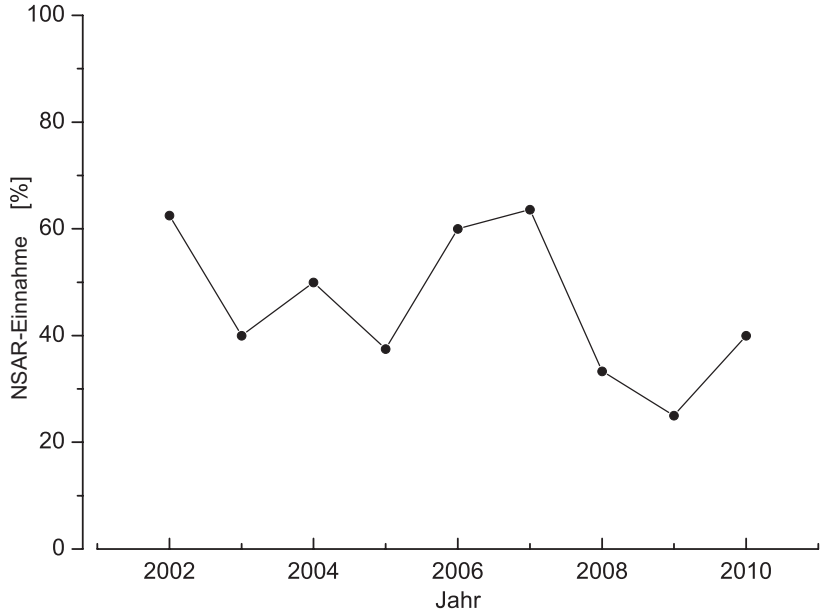

Abb. 3.12. NSAR-Einnahme in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni im Zeitraum von 2002 bis 2010.

Die alleinige Behandlung mit ASS fand in elf von 29 (37,9%) Fällen bei Patienten mit einem NSAR-positiven Ulcus ventriculi et duodeni statt. Acht von 29 (27,5%) Patienten gaben eine Therapie mit folgenden nicht-selektiven COX-Inhibitoren an: Drei Patienten mit Ibuprofen, zwei Patienten mit Diclofenac und zwei Patienten mit Indometacin. In einem Fall erfolgte die kombinierte Gabe von Diclofenac und Proglumetacin. Die Kombination aus ASS und einem nicht-selektiven COX-Inhibitor war bei fünf von 29 (17,2%) Patienten zu finden. Die kombinierte Therapie mit ASS & Diclofenac bestand in drei Fällen, mit ASS & Ibuprofen in einem Fall und die Dreierkombination ASS, Diclofenac & Ibuprofen in einem Fall. Selektive COX-2-Inhibitoren fanden sich bei zwei (6,8%) Patienten und dies jeweils in Kombination mit einem weiteren NSAR. Ein Patient nahm ASS & Rofecoxib und ein weiterer Ibuprofen & Celecoxib ein. Bei den verbliebenen drei (10,3%) Patienten erfolgte die Einnahme nicht weiter benannter NSAR, in einem Fall in Kombination mit ASS (**Tab. 3.5**).

	Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus ventriculi et duodeni	
	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*
NSAR gesamt	**181**		**117**		**29**	
nicht-selektive COX-Inhibitoren	**37**	***20,4***	**37**	***31,6***	**7**	***24,1***
Diclofenac	16	*43,2*	20	*54,1*	2	*28,6*
Ibuprofen	13	*35,1*	17	*45,9*	3	*42,9*
Indometacin	4	*10,8*	0	*0,0*	2	*28,6*
Ketoprofen	2	*5,4*	0	*0,0*	0	*0,0*
Naproxen	1	*2,7*	0	*0,0*	0	*0,0*
Piroxicam	1	*2,7*	0	*0,0*	0	*0,0*
selektive COX-2-Inhibitoren	**4**	***2,2***	**3**	***2,6***	**0**	**-**
Celecoxib	1	*25,0*	0	*0,0*	0	-
Etoricoxib	2	*50,0*	1	*33,3*	0	-
Rofecoxib	1	*25,0*	2	*66,7*	0	-
nicht-selektiver COX-Inhibitor & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**1**	***0,6***	**0**	**-**	**1**	***3,4***
Diclofenac & Proglumetacin	0	*0,0*	0	-	1	*100,0*
Diclofenac & Ibuprofen	1	*100,0*	0	-	0	*0,0*
Ibuprofen & Proglumetacin	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*100,0*
nicht-selektiver-COX-Inhibitor & selektiver COX-2-Inhibitoren	**1**	***0,6***	**2**	***1,7***	**1**	***3,4***
Diclofenac & Celecoxib	0	*0,0*	1	*50,0*	0	*0,0*
Diclofenac & Etoricoxib	0	*0,0*	1	*50,0*	0	*0,0*
Ibuprofen & Celecoxib	1	*100,0*	0	*0,0*	1	*0,0*
ASS	**98**	***54,1***	**57**	***48,7***	**11**	***37,9***
ASS & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**31**	***17,1***	**13**	***11,1***	**5**	***17,2***
ASS & Acemetacin	1	*3,2*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Diclofenac	14	*45,2*	7	*53,8*	3	*60,0*
ASS & Ibuprofen	14	*45,2*	5	*38,5*	1	*20,0*
ASS & Indometacin	1	*3,2*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Meloxicam	0	*0,0*	1	*7,7*	0	*0,0*
ASS & Piroxicam	1	*3,2*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Diclofenac & Ibuprofen	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*20,0*
ASS & selektiver COX-2-Inhibitor	**4**	***2,2***	**1**	***0,9***	**1**	***3,4***
ASS & Celecoxib	3	*75,0*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Etoricoxib	1	*25,0*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Rofecoxib	0	*0,0*	1	*100,0*	1	*100,0*
ASS & NSAR k.A.	**1**	***0,6***	**2**	***1,7***	**1**	***3,4***
NSAR k.A.	**4**	***2,2***	**2**	***1,7***	**2**	***6,9***

Tab. 3.5. Verteilung der NSAR-Wirkstoffe in der Normalgruppe beim Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi et duodeni.†

3.2.4 Idiopathische Genese

125 der 647 (19,3%) Patienten in der Normalgruppe wiesen eine Ulcuserkrankung idiopathischer Genese auf. Davon waren 77 Männer und 48 Frauen betroffen (61,6% vs. 38,4%; $p < 0{,}01$). Mit jeweils 11,4% war der prozentuale Anteil der idiopathischen Ulcera in den Jahren 2003 und 2004 auf dem niedrigsten und mit 28,8% sowie 34,8% in den Jahren 2009 und 2010 auf dem höchsten Stand. Verglichen mit der Zahl der Patienten im ersten Untersuchungsjahr hat sich diese bis zum letzten Untersuchungsjahr mehr als verdoppelt (15,9% vs. 34,8%; $p < 0{,}01$). Über den Zeitraum von 2002 bis 2010 steigt die Regressionsgerade an ($r = 0{,}89$; **Abb. 3.13**).

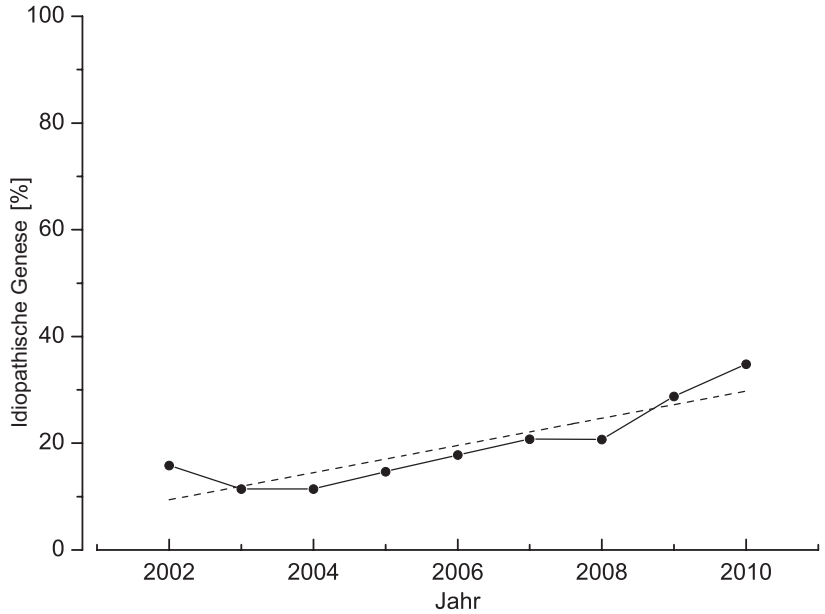

Abb. 3.13. Idiopathische Genese in der Normalgruppe bei Patienten mit einem peptischen Ulcus im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, $r = 0{,}89$, Regressionsgeradengleichung: $y = 3{,}2371x - 6475{,}1$).

Ulcus ventriculi Im untersuchten Zeitraum lag in insgesamt 50 von 316 (15,8%) Fällen mit diagnostiziertem Magenulcus eine idiopathische Genese vor. Im Jahr 2004 wurden mit 8,3% (3 von 36) vergleichsweise wenige idiopathische Magenulcera festgestellt. Der Höchstwert wurde mit 31,6% (12 von 38) im Jahr 2010 erreicht. Auch hier verdoppelte sich die Anzahl an Diagnosen zwischen 2002 und 2010, allerdings ohne statistische Signifikanz (13,9% vs. 31,6%; $p = 0{,}071$). Die Regressionsgerade verzeichnet einen Anstieg ($r = 0{,}74$; **Abb. 3.14**).

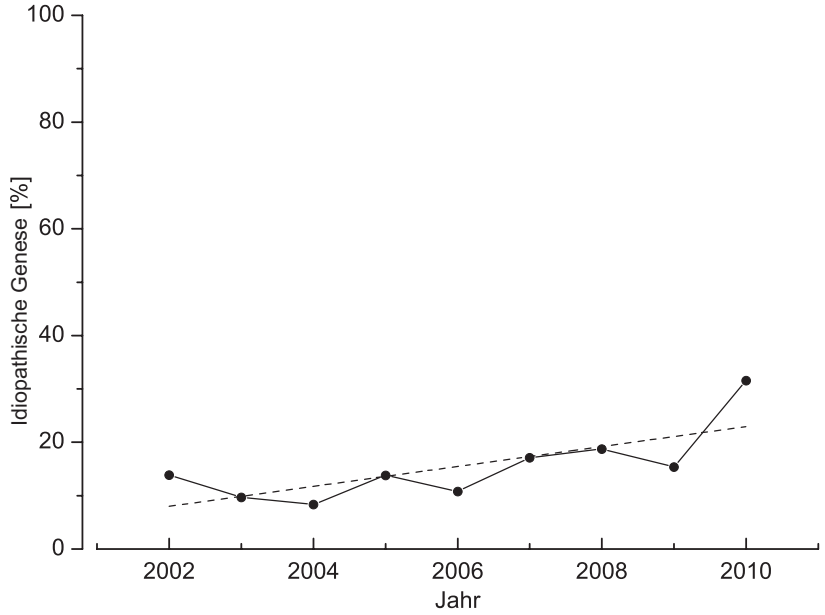

Abb. 3.14. Idiopathische Genese in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = 0,74, Regressionsgeradengleichung: y = 1,8677x - 3731,2).

Ulcus duodeni Ein Duodenalulcus idiopathischer Genese wurde bei 66 von 271 (24,4%) Patienten der Normalgruppe festgestellt. Mit 14,7% (5 von 34) war die Anzahl idiopathischer Ulcera duodeni 2003 auf dem tiefsten Niveau und mit 39,1% (9 von 23) 2010 auf dem höchsten Niveau. 2002 lag bei 21,1% ein idiopathisches Ulcus vor verglichen mit 39,1% im Jahr 2010 (p = 0,13). Auch hier steigt die Regressionsgerade über den untersuchten Zeitraum (r = 0,86; **Abb. 3.15**).

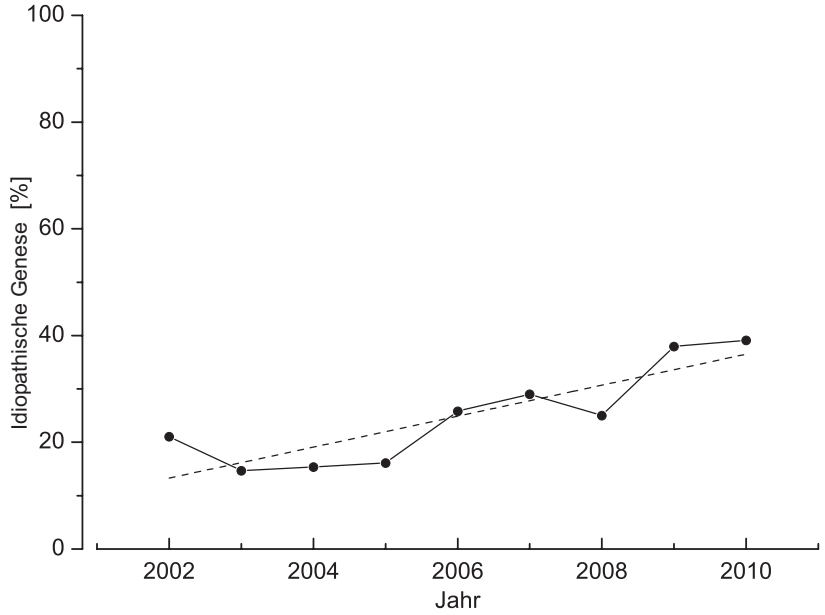

Abb. 3.15. Idiopathische Genese in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus duodeni im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = 0,86, Regressionsgeradengleichung: y = 2,902x - 5796,5).

Ulcus ventriculi et duodeni Patienten mit einem kombinierten Ulcus wiesen in neun von 60 (15%) Fällen eine idiopathische Ursache auf. Abbildung 3.16. zeigt die prozentuale Verteilung in den Jahren 2002 bis 2010.

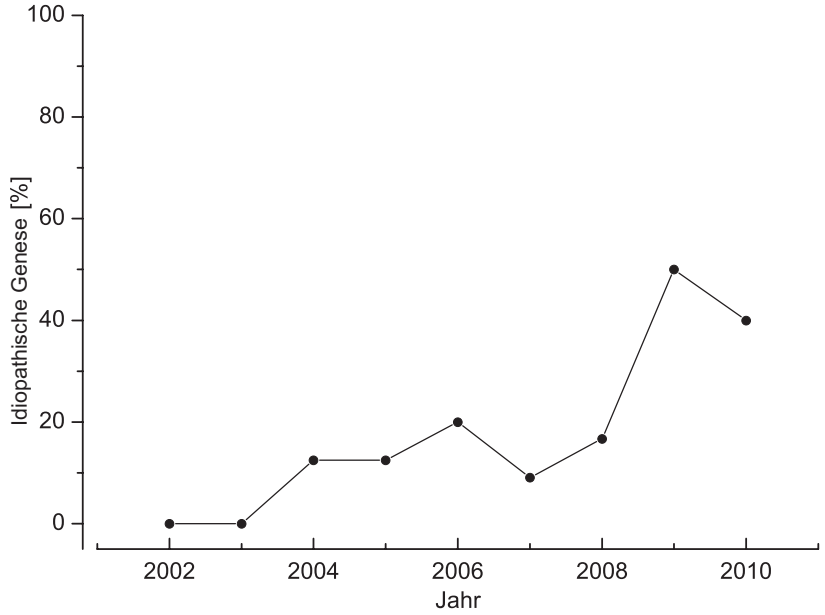

Abb. 3.16. Idiopathische Genese in der Normalgruppe bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni im Zeitraum von 2002 bis 2010.

3.3 Subgruppen gesamt

3.3.1 Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori*

Von den insgesamt 317 Patienten in den Subgruppen PPI, Antibiotika sowie Antibiotika & PPI ließ sich in 61 (19,2%) Fällen eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachweisen. Dies waren 28 Ulcera ventriculi, 27 Ulcera duodeni und sechs Ulcera ventriculi et duodeni. Ein positiver Infektionsstatus wurde erwartungsgemäß seltener bei Patienten aus den Subgruppen als bei Patienten aus der Normalgruppe (19,2% vs. 52,1%; $p < 0{,}001$) festgestellt. Mit 30% (9 von 30) lag der Anteil *H.p.*-positiver Ulcera 2003 am höchsten. In den Jahren 2004 und 2008 war die Infektionsprävalenz mit 11,1% (4 von 36) bzw. 11,4% (5 von 44) auf dem tiefsten Stand. Die Regressionsgerade fällt zwar über den untersuchten Zeitraum, jedoch mit einer weiten Streuung der Werte (r = -0,26; **Abb. 3.17**).

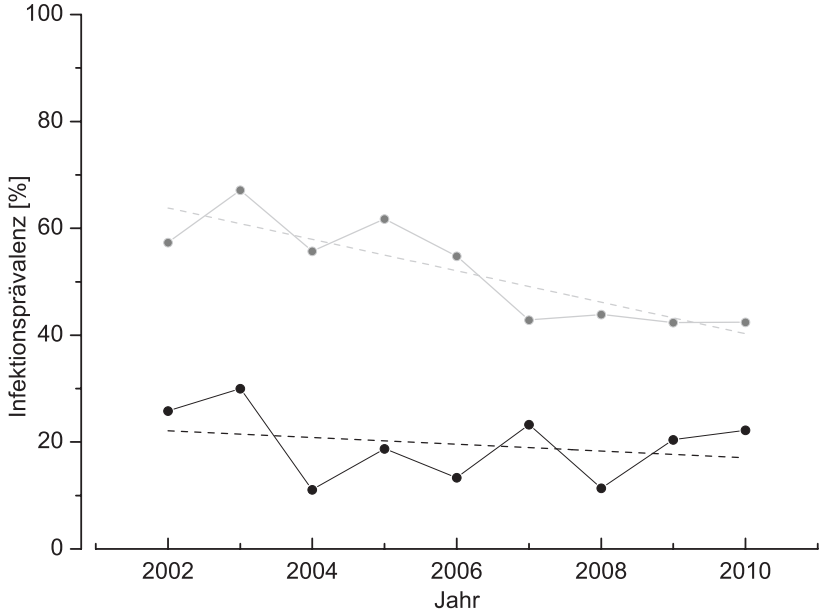

Abb. 3.17. Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* in den Subgruppen in schwarz mit Gegenüberstellung der Infektionsprävalenz in der Normalgruppe in grau im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,26, Regressionsgeradengleichung der Subgruppen: y = -0,6327x + 1288,8).

3.3.2 Einnahme von NSAR

Eine Behandlung mit NSAR wurde von 57,4% (182 von 317) der an einem peptischen Ulcus erkrankten Patienten in den Subgruppen angegeben. Die Verteilung auf die verschiedenen Ulcuslokalisationen war wie folgt: 94 Magenulcera, 80 Duodenalulcera sowie acht kombinierte Ulcera. Im Vergleich zur Normalgruppe wurden NSAR häufiger in den Subgruppen eingenommen (57,4% vs. 50,5%; $p < 0{,}05$). Die höchste Zahl NSAR-positiver Ulcera wurde im Jahr 2004 mit 61,1% (22 von 36) diagnostiziert, die niedrigste Zahl lag im Jahr 2010 mit 48,1% (13 von 27) vor. Zwischen 2002 und 2010 fällt die Regressionsgerade geringfügig ab ($r = -0{,}21$; **Abb. 3.18**).

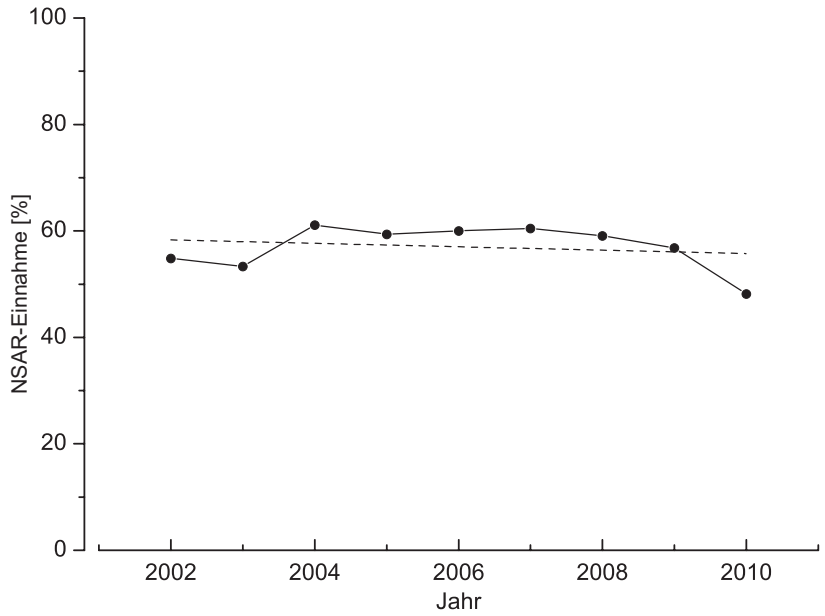

Abb. 3.18. NSAR-Einnahme in den Subgruppen im Zeitraum von 2002 bis 2010 (- - - Regressionsgerade, r = -0,21, Regressionsgeradengleichung: y = -0,321x + 700,88).

3.4 Subgruppe PPI

Bei 118 Patienten ließ sich eine Therapie mit PPIs, aber ohne gleichzeitige Einnahme von Antibiotika, vor Stellung der Diagnose der peptischen Ulcuserkrankung ermitteln. An einem Magenulcus waren davon 64, an einem Duodenalulcus 49 und an einem kombinierten Ulcus fünf Patienten erkrankt.

3.4.1 Ätiologie

Mit 54,7% (35 von 64) nahmen mehr als die Hälfte der Patienten mit einem diagnostizierten Ulcus ventriculi in dieser Subgruppe NSAR ein. In lediglich 14,1% (9 von 64) der Fälle war der *Helicobacter*-Nachweis positiv. Beide ätiologischen Faktoren zeigten sich bei nur einem (1,6%) Patienten. Keiner der beiden Risikofaktoren konnte bei 29,7% (19 von 64) Patienten nachgewiesen werden.

Duodenalulcera waren in der Subgruppe PPI zu 51% (25 von 49) ausschließlich mit einer NSAR-Behandlung assoziiert. Bei zusätzlich 14,3% (7 von 49) lag neben einer Einnahme von NSAR ein positiver Infektionsnachweis von *Helicobacter pylori* vor. Bei einem (2,0%) Patienten stellte die *Helicobacter pylori*-Infektion die einzige Ursache dar. Von idiopathischer Genese waren 32,7% (16 von 49) der Duodenalulcera.

Bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni zählte ebenfalls die Behandlung mit NSAR zum Hauptrisikofaktor und fand sich in drei von fünf (60%) Fällen. Mit *Helicobacter pylori* war ein (20%) Patient infiziert. Bei einem weiteren Patienten (20%) war das kombinierte Ulcus idiopathischer Genese (**Abb. 3.19**).

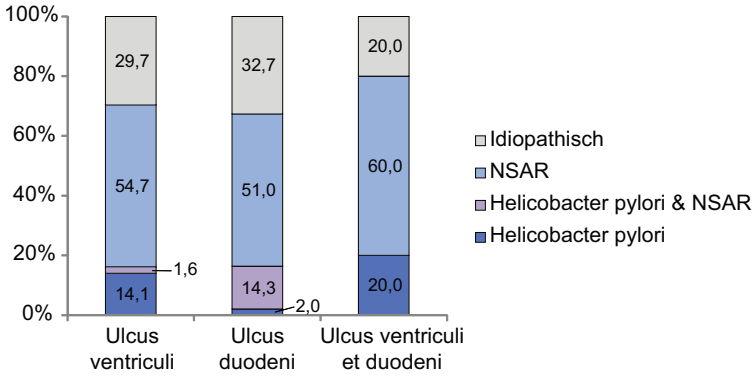

Abb. 3.19. Ätiologie in der Subgruppe PPI in Prozent.†

3.4.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war in der Subgruppe PPI das am häufigsten gewählte Verfahren, um eine *Helicobacter pylori*-Infektion zu testen, die kombinierte Durchführung einer Histologie mit einem CLO-Test. Diese Kombination wurde bei insgesamt 56 von 118 (47,5%) Patienten angewandt. In weiteren 27 (22,9%) Fällen wurde der Infektionsstatus allein mit Hilfe des CLO-Testes bestimmt. Biopsieentnahmen zur histologischen Aufarbeitung erfolgten zudem bei 15 (12,7%) Patienten. Serologisch wurde der Infektionsnachweis bei den verbliebenen 20 (16,9%) Patienten ermittelt (**Tab. 3.6**).

	Ulcus ventriculi	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi et duodeni	gesamt
	n = 64	*n = 49*	*n = 5*	*n = 118*
Histologie & CLO-Test	45 (70,3)	9 (18,4)	2 (40,0)	56 (47,5)
Histologie	10 (15,6)	4 (8,2)	1 (20,0)	15 (12,7)
CLO-Test	3 (4,7)	22 (44,9)	2 (40,0)	27 (22,9)
Serologie	6 (9,4)	14 (28,6)	-	20 (16,9)

Tab. 3.6. Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Subgruppe PPI (für die jeweilige Ulcusgruppe in Prozent).†

3.4.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe

Insgesamt waren 60,2% (71 von 118) der peptischen Ulcera NSAR-induziert. Unter genauerer Betrachtung der Ulcuslokalisation waren 36 von 64 (56,3%) Patienten von einem Magenulcus, 32 von 49 (65,3%) Patienten von einem Duodenalulcus und drei von fünf (60%) Patienten von einem kombinierten Ulcus betroffen. Die Verteilung der Patienten mit einer NSAR-Einnahme in den Gruppen des Ulcus ventriculi und des Ulcus duodeni unterschied sich statistisch nicht ($p = 0{,}33$).

	Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus ventriculi et duodeni	
	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*
NSAR gesamt	**36**		**32**		**3**	
nicht-selektive COX-Inhibitoren	**8**	***22,2***	**11**	***34,4***	**3**	***100,0***
Diclofenac	3	*37,5*	1	*9,1*	1	*33,3*
Ibuprofen	4	*50,0*	10	*90,9*	1	*33,3*
Indometacin	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*33,3*
Naproxen	1	*12,5*	0	*0,0*	0	*0,0*
selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***2,8***	**1**	***3,1***	**0**	**-**
Celecoxib	1	*100,0*	1	*100,0*	0	-
nicht-selektiver COX-Inhibitor & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**0**	**-**	**1**	***3,1***	**0**	**-**
Ibuprofen & Indometacin	0	-	1	*100,0*	0	-
nicht-selektiver-COX-Inhibitor & selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***2,8***	**0**	**-**	**0**	**-**
Ibuprofen & Valdecoxib	1	*100,0*	0	-	0	-
ASS	**12**	***33,3***	**12**	***37,5***	**0**	**-**
ASS & nicht-selektive COX-Inhibitoren	**11**	***30,6***	**4**	***12,5***	**0**	**-**
ASS & Diclofenac	5	*45,5*	2	*50,0*	0	-
ASS & Ibuprofen	3	*27,3*	1	*25,0*	0	-
ASS & Indometacin	2	*18,2*	0	*0,0*	0	-
ASS & Oxaceprol	1	*9,1*	0	*0,0*	0	-
ASS & Diclofenac & Ibuprofen & Proglumetacin	0	*0,0*	1	*25,0*	0	-
ASS & selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***2,8***	**0**	**-**	**0**	**-**
ASS & Etoricoxib	1	*100,0*	0	-	0	-
ASS & NSAR k.A.	**0**	**-**	**1**	***3,1***	**0**	**-**
NSAR k.A.	**2**	***5,6***	**2**	***6,3***	**0**	**-**

Tab. 3.7. Verteilung der NSAR-Wirkstoffe in der Subgruppe PPI beim Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi et duodeni.†

3.5 Subgruppe Antibiotika

Bei 137 Patienten lag eine vorangegangene oder laufende Einnahme von Antibiotika ohne gleichzeitige PPI-Behandlung vor: 64 erhielten die Diagnose eines Ulcus ventriculi, 65 eines Ulcus duodeni und acht eines Ulcus ventriculi et duodeni.

3.5.1 Ätiologie

Bei den 64 Patienten mit der Diagnose eines Ulcus ventriculi verteilten sich die ätiologischen Faktoren wie folgt: Bei sieben (10,9%) lag eine Infektion mit *Helicobacter pylori* vor, 32 (50,0%) nahmen NSAR ein, weitere sechs (9,4%) waren sowohl *H.p.*-positiv als auch NSAR-positiv und 19 (29,7%) hatten ein Ulcus idiopathischer Genese.

In fünf von 65 (7,7%) Fällen, bei denen ein Ulcus duodeni festgestellt wurde, konnte eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden. Eine Therapie mit NSAR war ursächlich bei 27 von 65 (41,5%) Patienten. Die Kombination der beiden ätiologischen Faktoren fand sich bei acht von 65 (12,3%) Patienten. Von idiopathischer Genese war das Ulcus duodeni in 25 von 65 (38,5%) Fällen.

In der Gruppe der Patienten mit einem kombinierten Ulcus waren drei von acht (37,5%) mit *Helicobacter pylori* infiziert. In einem (12,5%) Fall war das Ulcus durch die Einnahme von NSAR verursacht. Sowohl das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion als auch die Therapie mit NSAR zeigte sich ebenfalls in einem (12,5%) Fall. Bei den restlichen drei (37,5%) Patienten waren weder *Helicobacter pylori* noch NSAR nachweisbar (**Abb. 3.20**).

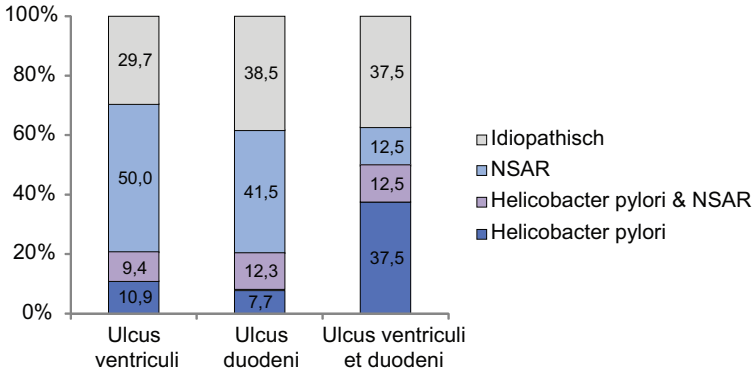

Abb. 3.20. Ätiologie in der Subgruppe Antibiotika in Prozent.

3.5.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz

In 118 Fällen wurde die Fragestellung, inwiefern eine Infektion mit *Helicobacter pylori* vorliegt, invasiv abgeklärt. Davon entfielen 56 (40,9%) Untersuchungen auf die kombinierte Durchführung einer Histologie mit dem CLO-Test, außerdem 52 (38%) auf die alleinige Anwendung des CLO-Testes und weitere zehn (7,3%) auf die histologische Aufarbeitung. Der nicht-invasive Nachweis mit Hilfe der Serologie erfolgte in 19 (13,9%) Fällen (**Tab. 3.8**).

	Ulcus ventriculi	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi et duodeni	gesamt
	n = 64	*n = 65*	*n = 8*	*n = 137*
Histologie & CLO-Test	39 (60,9)	11 (16,9)	6 (75,0)	56 (40,9)
Histologie	7 (10,9)	3 (4,6)	-	10 (7,3)
CLO-Test	12 (18,8)	39 (60,0)	1 (12,5)	52 (38,0)
Serologie	6 (9,4)	12 (18,5)	1 (12,5)	19 (13,9)

Tab. 3.8. Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Subgruppe Antibiotika (für die jeweilige Ulcusgruppe in Prozent).†

3.5.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe

Bei 55,5% (76 von 137) der festgestellten gastroduodenalen Ulcera erfolgte im Vorfeld eine Behandlung mit NSAR. Betroffen waren hiervon 38 von 63 (60,3%) Patienten mit einem Magenulcus, 36 von 65 (55,4%) mit einem Duodenalulcus sowie zwei von acht (25%) mit einem kombinierten Ulcus. Sowohl beim Magenulcus als auch beim Duodenalulcus machte die Therapie mit ASS den Großteil der NSAR-induzierten Ulcera aus, gefolgt von der Gruppe der nicht-selektiven COX-Inhibitoren. Weniger häufig wurde eine Therapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren eruiert. Von den zwei Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni nahm einer ASS ein und der andere ein NSAR-Präparat, das nicht genauer angegeben wurde. Eine detaillierte Auflistung der Wirkstoffverteilung zeigt Tabelle 3.9.

	Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus ventriculi et duodeni	
	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*
NSAR gesamt	**38**		**36**		**2**	
nicht-selektive COX-Inhibitoren	**5**	***13,2***	**4**	***11,1***	**0**	***0,0***
Diclofenac	1	*20,0*	3	*75,0*	0	-
Ibuprofen	2	*40,0*	1	*25,0*	0	-
Indometacin	1	*20,0*	0	*0,0*	0	-
Ketoprofen	1	*20,0*	0	*0,0*	0	-
selektive COX-2-Inhibitoren	**1**	***2,6***	**1**	***2,8***	**0**	**-**
Celecoxib	0	*0,0*	1	*100,0*	0	-
Parecoxib	1	*100,0*	0	*0,0*	0	-
nicht-selektiver-COX-Inhibitor & selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***2,6***	**0**	**-**	**0**	**-**
Ibuprofen & Rofecoxib	1	*100,0*	0	-	0	-
ASS	**24**	***63,2***	**25**	***69,4***	**1**	***50,0***
ASS & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**4**	***10,5***	**2**	***5,6***	**0**	**-**
ASS & Diclofenac	3	*75,0*	0	*0,0*	0	-
ASS & Ibuprofen	1	*25,0*	2	*100,0*	0	-
ASS & selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***2,6***	**3**	***8,3***	**0**	**-**
ASS & Celecoxib	1	*100,0*	1	*33,3*	0	-
ASS & Etoricoxib	0	*0,0*	1	*33,3*	0	-
ASS & Rofecoxib	0	*0,0*	1	*33,3*	0	-
NSAR k.A.	**2**	***5,3***	**1**	***2,8***	**1**	***50,0***

Tab. 3.9. Verteilung der NSAR-Wirkstoffe in der Subgruppe Antibiotika beim Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi et duodeni.†

3.6 Subgruppe Antibiotika & PPI

Eine antibiotische Behandlung sowie eine säuresupprimierende Therapie mit PPI wurde bei 62 Patienten festgestellt. Davon waren 34 an einem Ulcus ventriculi erkrankt. In 21 Fällen wurde ein Ulcus duodeni und in sieben Fällen ein Ulcus ventriculi et duodeni diagnostiziert.

3.6.1 Ätiologie

Die Hälfte der Magenulcera (17 von 34) wurde alleinig durch den Konsum von NSAR verursacht. In zwei (5,9%) Fällen fand sich eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als einziger ätiologischer Faktor. Beide Faktoren konnten bei drei (8,8%) Patienten nachgewiesen wer-

den. In zwölf (35,3%) Fällen lag weder eine Infektion mit *Helicobacter pylori* noch eine NSAR-Therapie vor.

Ebenfalls bei Patienten mit diagnostiziertem Ulcus duodeni war eine vorangegangene Behandlung mit NSAR die häufigste Ursache. Bei neun von 21 (42,9%) Behandelten war die Einnahme von NSAR die alleinige Ursache, in vier (19%) Fällen lag sie kombiniert mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion vor. Bei weiteren zwei (9,5%) Patienten war das Duodenalulcus *H.p.*-induziert. Keine dieser Ursachen war bei sechs (28,6%) Patienten nachweisbar.

Die Diagnose eines kombinierten Ulcus erfolgte bei sieben Patienten mit folgender Verteilung der ätiologischen Faktoren: Zwei (28,6%) Patienten nahmen NSAR ein, ein (14,3%) Patient war infiziert mit *Helicobacter pylori* und nahm zusätzlich NSAR ein, vier (57,1%) Patienten waren ohne Nachweis einer Infektion oder einer NSAR-Therapie (**Abb. 3.21**).

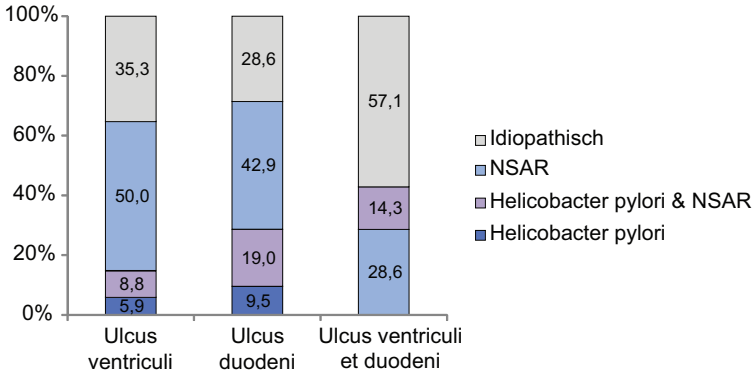

Abb. 3.21. Ätiologie in der Subgruppe Antibiotika & PPI in Prozent.

3.6.2 Testverfahren zur Ermittlung der *Helicobacter pylori*-Prävalenz

Der Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Subgruppe Antibiotika & PPI wurde wie folgt geführt: 46,8% (29 von 62) der Ulcera wurden sowohl histologisch als auch mit Hilfe des CLO-Testes untersucht. Die alleinige Prüfung mittels CLO-Test fand bei 30,6% (19 von 62) der Patienten statt. Außerdem erhielten fünf Patienten mit einem Magenulcus eine Biopsie zur histologischen Aufarbeitung bei gleichzeitigem Verzicht auf einen CLO-Test. Mit Hilfe

der Serologie wurde die Infektionsprävalenz in 14,5% (9 von 62) der Fälle bestimmt (**Tab. 3.10**).

	Ulcus ventriculi	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi et duodeni	gesamt
	n = 34	*n = 21*	*n = 7*	*n = 62*
Histologie & CLO-Test	24 (70,6)	2 (9,5)	3 (42,9)	29 (46,8)
Histologie	5 (14,7)	-	-	5 (8,1)
CLO-Test	4 (11,8)	12 (57,1)	3 (42,9)	19 (30,6)
Serologie	1 (2,9)	7 (33,3)	1 (14,3)	9 (14,5)

Tab. 3.10. Testverfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Subgruppe Antibiotika & PPI (für die jeweilige Ulcusgruppe in Prozent).†

3.6.3 Einnahme von NSAR mit Wirkstoffangabe

Eine Behandlung mit NSAR wurde bei 58,1% (36 von 62) der Patienten mit einem peptischen Ulcus in der Subgruppe Antibiotika & PPI erfasst. Dies waren 20 von 34 (58,8%) Patienten mit einem Magenulcus, 13 von 21 (61,9%) Patienten mit einem Duodenalulcus und drei von sieben (42,9%) Patienten mit der Diagnose eines Ulcus sowohl im Magen als auch im Duodenum.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten, bei denen ein Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni gesehen wurde, konnte eine Therapie mit ASS eruiert werden. An zweiter Stelle stand die Einnahme nicht-selektiver COX-Inhibitoren. In jeweils einem Fall wurde Parecoxib aus der Gruppe der selektiven COX-2-Inhibitoren eingenommen. Alle drei Patienten mit der Diagnose eines kombinierten Ulcus wurden mit nicht-selektiven COX-Inhibitoren behandelt, einer davon kombiniert mit ASS (**Tab. 3.11**).

	Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus ventriculi et duodeni	
	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*	absolut	*prozentual*
NSAR gesamt	**20**		**13**		**3**	
nicht-selektive COX-Inhibitoren	**5**	***25,0***	**2**	***15,4***	**2**	***66,7***
Diclofenac	2	*40,0*	1	*50,0*	1	*50,0*
Ibuprofen	2	*40,0*	1	*50,0*	1	*50,0*
Indometacin	1	*20,0*	0	*0,0*	0	*0,0*
selektiver COX-2-Inhibitor	**1**	***5,0***	**1**	***7,7***	**0**	**-**
Parecoxib	1	*100,0*	1	*100,0*	0	-
nicht-selektiver COX-Inhibitor & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**1**	***5,0***	**1**	***7,7***	**0**	**-**
Diclofenac & Ibuprofen	1	*100,0*	0	*0,0*	0	-
Ibuprofen & Naproxen	0	*0,0*	1	*100,0*	0	-
ASS	**10**	***50,0***	**6**	***46,2***	**0**	**-**
ASS & nicht-selektiver COX-Inhibitor	**3**	***15,0***	**3**	***23,1***	**1**	***33,3***
ASS & Diclofenac	2	*66,7*	0	*0,0*	0	*0,0*
ASS & Ibuprofen	1	*33,3*	3	*100,0*	1	*100,0*

Tab. 3.11. Verteilung der NSAR-Wirkstoffe in der Subgruppe Antibiotika & PPI beim Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi et duodeni.†

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz und zeitliche Entwicklung der beiden Hauptrisikofaktoren einer Ulcuserkrankung, der Infektion mit *Helicobacter pylori* und der Einnahme von NSAR, bei Patienten mit der Diagnose eines peptischen Ulcus in einem Krankenhaus der Regelversorgung in Berlin-Weißensee untersucht.

4.1 Ulcusverteilung

Von den 964 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 478 (49,5%) an einem Magenulcus, 406 (42,1%) an einem Duodenalulcus sowie 80 (8,4%) an einem kombinierten Ulcus erkrankt.

Der über die letzten Jahrzehnte ansteigende Anteil an Magenulcera verglichen mit dem an Duodenalulcera wurde auch von anderen Autoren beschrieben. In einer in Korea durchgeführten Untersuchung von *Jang et al.* an 895 Patienten waren 47,8% der Ulcera im Magen, 38,9% im Duodenum und 13,3% an beiden Stellen lokalisiert.[48] Dabei stieg der Anteil der Magenulcera innerhalb von zehn Jahren von 44,3% auf 47,8% während derjenige der Duodenalulcera von 44,9% auf 38,9% abnahm. Auch in Singapur fand sich eine ähnliche Verteilung. Dort wurden in 49,5% der Fälle ein Ulcus ventriculi, in 43,9% ein Ulcus duodeni und in 6,6% ein Ulcus ventriculi et duodeni diagnostiziert.[69] Ebenso lag in den Untersuchungen von *Musumba et al.* aus Großbritannien und *Wong et al.* von den Philippinen der Anteil des Ulcus ventriculi am höchsten.[70,71]

Studien aus dem europäischen Raum belegen jedoch überwiegend eine Dominanz des Duodenalulcus bei der Verteilung. *Arents et al.* sichteten Gastroskopiebefunde von 1991 bis 1998 eines kleinen regionalen Krankenhauses in den Niederlanden und fanden bei 439 Patien-

ten ein peptisches Ulcus.[72] Hiervon wiesen 254 (57,9%) ein Duodenalulcus, 173 (39,4%) ein Magenulcus und 12 (2,7%) ein kombiniertes Ulcus auf. In einer italienischen Studie wurden die Endoskopiebefunde der Jahre 2005 bis 2007 retrospektiv begutachtet.[73] Hier lag die Prävalenz des Ulcus duodeni höher als die des Ulcus ventriculi (64,3% vs. 31%). In 4,6% der Fälle wurde die Diagnose eines Ulcus ventriculi et duodeni gestellt. *Arroyo et al.* erfassten in ihrer prospektiven, multizentrischen Studie in Spanien ebenfalls mehr Duodenalulcera als Magenulcera (62,6% vs. 25,6%).[47] Mit 11,8% lag der Anteil eines Ulcus ventriculi et duodeni höher als in der vorliegenden Arbeit.

4.2 *Helicobacter pylori*-Infektion

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* wurde bei 397 von 964 (41,2%) der Patienten festgestellt. Lag keine Einnahme von Antibiotika oder PPI im Vorfeld vor, war dies die häufigste Ursache bei der Diagnose eines Duodenalulcus (52,1%) sowie des kombinierten Ulcus (56,7%). Auch über die Hälfte der Patienten mit einem Magenulcus (51,3%) waren in diesem Fall mit dem Bakterium infiziert. Unter Berücksichtigung eines möglicherweise falschnegativen Ergebnisses vom Ureasetest bei Vorliegen einer aktiven Ulcusblutung kam es zu einem leichten Anstieg der *Helicobacter pylori*-Prävalenz in den verschiedenen Ulcusgruppen (Anstieg um 0,1% bis 1,2%). Unter laufender oder stattgehabter Therapie mit Antibiotika oder PPI verringerte sich erwartungsgemäß die Infektionsprävalenz von durchschnittlich 52,1% auf 19,2%.

Im Vergleich zu anderen Studien ist die ermittelte Prävalenz von *Helicobacter pylori* niedrig. Die hohe Infektionsrate insbesondere beim Ulcus duodeni führte in der Vergangenheit zu Aussagen wie "no *H. pylori*, no DU". Für die vergleichsweise niedrige *H.p.*-Prävalenz kommen verschiedene Gründe in Frage: Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, könnte die Einnahmequote von Antibiotika und PPI zu niedrig erfasst sein. Dies liegt zum einen an einer fehlenden Angabe durch den Patienten oder zum anderen an einer mangelnden Erfragung durch den Arzt. Für diese Studie wurden gezielt Berichte von stationären Voraufnahmen und Rettungsstellenvorstellungen in der Park-Klinik Weißensee durchgesehen. Bisher gibt es keine Untersuchungen zu der Fragestellung, ab wann unter der Behandlung

mit PPI ein bakteriostatischer Effekt gegenüber *Helicobacter pylori* eintritt und damit das Nachweisergebnis mittels Histologie oder Ureasetest falsch-negativ wird. Nach unserer Definition erfolgte der Einschluss in die Subgruppe PPI, wenn eine Behandlung an mindestens drei Tagen innerhalb von 14 Tagen vor Ulcusdiagnosestellung vorlag. Eventuell ist der Zeitraum von drei Tagen bereits zu lang gewählt und der Fehler falsch-negativer Ergebnisse in der Normalgruppe trotzdem vorhanden. Auch bei einer Blutung wird aufgrund falsch-negativer Ergebnisse des Ureasetests eine niedrigere Infektionsprävalenz gemessen.[36] Dieser Effekt wird auf die pufferenden Eigenschaften von Albumin im Blut zurückgeführt.[74] Unter Ausschluss der negativen Testergebnisse bei einer aktiven Ulcusblutung erhöhte sich die Infektionsprävalenz des Bakteriums geringfügig. Zwar wurde das Vorliegen einer Ulcusblutung nach den verschiedenen Stadien von Forrest bei Abnahme des Ureasetests dokumentiert, jedoch wurden andere Ursachen, die ebenfalls zu einer Blutung führen können, wie zum Beispiel ein Mallory-Weiss-Riss oder eine Ösophagusvarizenblutung, nicht erfasst. Daher könnten noch mehr Ergebnisse beim Ureasetest falsch-negativ sein. Auch bei der bioptischen Gewebegewinnung zur histologischen Aufarbeitung könnte die Infektionsrate zu niedrig erfasst sein. Die *Helicobacter pylori*-Dichte ist fleckförmig verteilt und individuell stark variabel. Die Sensitivität steigt mit der Anzahl an Biopsien. Dies konnten *Bayerdörffer et al.* mit ihrer Untersuchung zur Topographie von *Helicobacter pylori* anhand von Gewebeproben zeigen, welche an zehn verschiedenen Stellen des Magens entnommen wurden.[34] Aufgrund einer unregelmässigen Verteilung des Bakteriums könnte diese in der vorliegenden Arbeit nicht wahrheitsgemäß erfasst worden sein. Bekannt ist weiterhin, dass die Sensitivität der Histologie bei der endoskopischen Probengewinnung vom Untersucher abhängig ist. In der Park-Klinik Weißensee erfolgen die Biopsien durch verschiedene Ärzte: Zum einen von endoskopisch erfahrenen Fachärzten und zum anderen von sich in der endoskopischen Ausbildung befindenden Assistenzärzten. Die makroskopische Einschätzung, inwiefern es sich um ein peptisches Ulcus handelt, obliegt der Fähigkeit und Subjektivität des Endoskopikers, ebenso wie die Auswahl des korrekten Biopsieareals. Zusätzlich beeinflusst das Vorliegen einer Magenschleimhautatrophie die ohnehin schon individuell stark variable Kolonisationsdichte von *Helicobacter pylori*. Diese ist typischerweise vermindert bei einer atrophierten Mukosa.[12] Durch die geringe bakterielle Besiedlung kann der Infektionsnachweis ebenfalls falsch-negativ ausfallen. Auffällig ist in unserer Studie das hohe durchschnittliche Patientenalter. Mehrere

seroepidemiologische Studien von verschiedenen Kontinenten haben eine Zunahme der Infektion mit *Helicobacter pylori* in den höheren Altersgruppen aufgezeigt. Jedoch war in der höchsten Altersgruppe wieder ein Abfall der Seroprävalenz zu beobachten.[21–23] Ursächlich für diesen Abfall wurden neben einer gesteigerten gastralen Atrophie auch andere Faktoren wie beispielsweise eine spontane Seroreversion oder eine verstärkte Einnahme von Antibiotika in dieser Altersgruppe wegen anderer Erkrankungen vermutet. Dies könnte auch für unsere Patientenklientel zutreffen.

Aus anderen europäischen Ländern wurde eine höhere Prävalenz *H.p.*-induzierter Ulcera berichtet. Eine sehr hohe Infektionsprävalenz wurde für Spanien ermittelt. In einer 2004 publizierten Untersuchung lag nach *Arroyo et al.* bei lediglich 6% der an einem gastroduodenalen Ulcus erkrankten Patienten keine Infektion mit *Helicobacter pylori* vor.[47] Beim Duodenalulcus konnte in 95,7% und beim Magenulcus in 87,0% der Fälle eine Besiedlung nachgewiesen werden. Es waren sogar sämtliche Patienten mit einem kombinierten Ulcus durch das Bakterium infiziert. Jedoch unterscheidet sich die Patientenklientel dieser Studie von jener in der vorliegenden Arbeit. Das Vorhandensein einer malignen Grunderkrankung oder einer Gerinnungsstörung galt als Ausschlusskriterium. Das durchschnittliche Alter lag bei 58 Jahren und war damit niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Gerade ältere Patienten weisen mit der Zeit mehr Komorbiditäten auf, die eine Ulcusentstehung begünstigen können. Zudem waren 71,2% der Patienten männlichen Geschlechts. Der Infektionsnachweis wurde neben der Histologie und dem Ureasetest zusätzlich mit Hilfe des ^{13}C-Harnstoff-Atemtests durchgeführt. Dieser weist eine höhere Spezifität und Sensitivität verglichen mit dem serologischen Nachweis auf. In der 1999 veröffentlichten prospektiven Studie von *Gisbert et al.* an 774 Patienten mit einem Duodenalulcus wurde in 95,3% der Fälle eine Infektion nachgewiesen.[75] Jedoch wurden auch hier die Patienten stark selektiert. Das Vorhandensein von Malignomen, Diabetes, kardialen, pulmonalen, renalen und hepatischen Erkankungen wurde als Ausschluss definiert. Dies spiegelt nicht die klassische Patientenklientel insbesondere einer internistischen Abteilung wider. Des Weiteren lag ebenfalls das Durchschnittsalter mit 46 Jahren niedriger. In einer Studie aus den Niederlanden waren im Mittel 89,4% der Duodenalulcera und 81,1% der Magenulcera mit *Helicobacter pylori* infiziert.[72] Der Infektionsnachweis erfolgte anhand der Histologie, des Ureasetests und der Kultur. Allerdings wur-

den Patienten ausgeschlossen, bei denen lediglich eine Testmethode durchgeführt wurde und diese ein negatives Ergebnis aufwies. War es positiv, wurden sie mit in der Analyse berücksichtigt. In unsere Untersuchung wurden auch Patienten in die Auswertung mit einbezogen, bei denen nur ein Test durchgeführt wurde unabhängig vom Ergebnis. Die Durchführung nur einer Nachweismethode ist nicht selten und wird im klinischen Alltag insbesondere bei der Diagnose eines Duodenalulcus im Rahmen des Ureasetests angewendet. Die Bestimmung der Infektionsprävalenz beim peptischen Ulcus für den Zeitraum von 1996 bis 2000 im Raum Krakau lieferte folgende Verteilung: Bei 72,5% der Ulcera ventriculi, bei 86,3% der Ulcera duodeni und bei 76,9% der Patienten mit einem kombinierten Ulcus lag eine Infektion mit *Helicobacter pylori* vor.[76]

Aus Amerika und Australien wurden hingegen niedrigere Infektionsprävalenzen bei der gastroduodenalen Ulcuserkrankung berichtet. In einer aus New York stammenden retrospektiven Studie wurde in der Zeit von 1993 bis 1996 bei 61% der Magenulcera sowie 61% der Duodenalulcera eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ermittelt.[77] Für die Zeit von 1988 bis 1990 wiesen *Nensey et al.* bei 77% der Duodenalulcera das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion nach.[42] Eine ebenso retrospektive Untersuchung von 1997 aus Australien konnte bei 55% der Ulcera duodeni ein Vorliegen des Bakteriums nachweisen.[78] In der Annahme einer ungenügenden Sensitivität des CLO-Testes wurde ein Teil der Patienten mit einem negativen Infektionsstatus nochmals mit anderen Testmethoden überprüft (Serologie, Histologie, ^{13}C-Atemtest). Bei keinem Patienten konnte im Nachhinein ein positives Testergebnis festgestellt werden.

Eine große Anzahl an seroepidemiologischen Studien konnte in den letzten zwei Jahrzehnten eine Abnahme der Seroprävalenz von *Helicobacter pylori* belegen.[19,21–23,79] Auch nicht-seroepidemiologische Studien konnten für die letzten Jahre einen Rückgang der Infektionsprävalenz beim peptischen Ulcus aufzeigen. Dies steht im Einklang mit den von uns gefundenen Ergebnissen einer sinkenden Prävalenz *H.p.*-induzierter Ulcera. In den Niederlanden konnten *Arents et al.* über einen Zeitraum von acht Jahren (1991 bis 1998) eine Abnahme der Infektionsprävalenz beim peptischen Ulcus dokumentieren.[72] Dies war sowohl für Ulcera ventriculi als auch Ulcera duodeni nachweisbar, jedoch wurde nur bei Letzteren eine statis-

tische Signifikanz erreicht. Für die Zeit von 1996 bis 2000 konnten *Konturek et al.* in Polen ebenfalls eine sinkende Infektionsprävalenz bestätigen.[76] Für den asiatischen Raum gelten diese Beobachtungen mitunter auch. Auf den Philippinen konnten *Wong et al.* für die Zeit von 1996 bis 2002 ebenfalls einen Rückgang der *H.p.*-Prävalenz aufzeigen.[71] Diese sank beim Magenulcus von 68,1% auf 33,5%, beim Duodenalulcus von 76,7% auf 36,5% und beim kombinierten Ulcus von 75% auf 44%. Die im Vergleich mit anderen Untersuchungen insgesamt niedrige Besiedlungsrate könnte an der Definition eines *H.p.*-positiven Ulcus liegen. Denn sowohl das histologische Ergebnis als auch der Ureasetest mussten positiv sein, damit diese Definition erfüllt wurde. Leider gaben die Autoren keine genauen Daten zur Verteilung der Ergebnisse in den unterschiedlichen Testmethoden an. Daten zum Konsum von Protonenpumpeninhibitoren oder Antibiotika wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, sodass ein Teil der Testergebnisse falsch-negativ sein könnte. Die PPI-Verschreibungsrate könnte zudem im untersuchten Zeitraum aufgrund des besseren Verständnisses zur peptischen Ulcuserkrankung angestiegen sein, was den starken Abfall der *Helicobacter pylori*-Prävalenz erklären würde. Die erwartungsgemäß niedrigere Infektionsprävalenz in den Subgruppen in der vorliegenden Arbeit wird zum einen durch *Helicobacter pylori*-wirksame Antibiotika sowie zum anderen durch bakteriostatische Eigenschaften der PPIs hervorgerufen. Letzteres konnte am Beispiel von Omeprazol gezeigt werden.[35] Dies führt zu falsch-negativen Testergebnissen beim Ureasetest und der Histologie aufgrund einer geringeren Kolonisationsdichte von *Helicobacter pylori*.[12] Des Weiteren wurde kein Augenmerk auf die Beeinflussung einer gastrointestinalen Blutung auf falsch-negative Testergebnisse gelegt.

In einer aus Singapur stammenden Studie konnte hingegen keine Änderung der *H.p.*-Prävalenz aus dem Jahr 1987 zum Jahr 1997 nachvollzogen werden.[69] So waren im Jahr 1997 67,9% der Magenulcera, 85,1% der Duodenalulcera und 85,7% der kombinierten Ulcera mit *Helicobacter pylori* infiziert.

In Korea nahm 2004/2005 beim Magengeschwür die Infektionsprävalenz im Vergleich zu 1994/1995 allerdings zu, während sie für das Zwölffingerdarmgeschwür sank.[48] So stieg die Anzahl an positiven Testergebnissen für das Ulcus ventriculi von 66,1% auf 73,1%, hingegen fiel sie im gleichen Zeitraum für das Ulcus duodeni von 79,3% auf 68,1%. Als ursächlich für

den Rückgang an Infektionen im Fall des Duodenalulcus sahen die Autoren eine umfassende Durchführung der Eradikationstherapie in Korea, da *Helicobacter pylori* den entscheidenden pathogenetischen Faktor bei diesem Ulcustyp darstellt. Der Anstieg der Infektionsprävalenz beim Magenulcus konnte nicht geklärt werden. Als Schwäche im Studiendesign führten die Autoren an, dass die Vorgängerstudie aus den 1990er Jahren in fünf Kliniken durchgeführt wurde, während die Ergebnisse aus 2004/2005 im Rahmen einer Single-Center-Studie erhoben wurden.

Zusammenfassend betrachtet sind ungleiche Ergebnisse zwischen den Studien zurückzuführen auf Unterschiede im Design der Studien, der Definition der Ausschlusskriterien sowie der Nachweismethoden einer *Helicobacter pylori*-Infektion mit Interpretation der Testergebnisse.

4.3 NSAR-Einnahme

In der Normalgruppe wurde eine Therapie mit NSAR bei 50,5% der peptischen Ulcera festgestellt. Patienten mit einem Ulcus ventriculi konsumierten diese häufiger als Patienten mit einem Ulcus duodeni (57,3% vs. 43,2%). Der Großteil der gastroduodenalen Ulcuserkrankungen in den Subgruppen war NSAR-induziert (57,4%). Unter genauerer Betrachtung der Wirkstoffe wurde ASS am häufigsten eingenommen, gefolgt von nicht-selektiven COX-Inhibitoren. Eine Behandlung mit selektiven COX-2-Inhibitoren konnte ebenfalls dokumentiert werden, war jedoch eher selten.

Die Behandlung mit NSAR erhöht die Notwendigkeit einer Behandlung im Krankenhaus aufgrund einer peptischen Ulcuserkrankung sowie das Risiko, an einer gastrointestinalen Blutung oder Ulcusperforation zu versterben.[43,54] Der Stellenwert von NSAR als wichtiger ätiologischer Faktor bei der Ulcusentstehung konnte in der Vergangenheit mehrfach belegt werden und steht heutzutage außer Zweifel. Eine steigende Verschreibungsrate von NSAR und ASS führt zu einer vermehrten Anzahl NSAR-induzierter Ulcera. Insbesondere die Entstehung eines Ulcus ventriculi wird durch diese Präparate gefördert.[47,48] Dies steht im Einklang mit den von uns gefundenen Häufigkeiten.

Die Einnahmerate könnte jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zu niedrig erfasst worden sein. So gehören NSAR zu den mit am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln und werden für die Behandlung zahlreicher Erkrankungen empfohlen. In Deutschland, wie in vielen anderen Ländern auch, sind sie nicht verschreibungspflichtig und können frei verkäuflich in den Apotheken erworben werden.

Eine im Mai 2012 veröffentlichte Untersuchung aus Großbritannien lieferte für 57% der insgesamt 386 eingeschlossenen Patienten mit der Diagnose eines peptischen Ulcus eine Einnahme von NSAR beziehungsweise ASS.[70] *Arroyo et al.* konnten insgesamt in 311 von 754 (41,2%) Fällen mit diagnostiziertem peptischem Ulcus eine Behandlung mit ASS oder NSAR ermitteln.[47] Mit 52,8% betraf diese Therapie etwas mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Ulcus ventriculi. Bei etwa einem Viertel der Patienten (25,4%) mit einem Ulcus duodeni war dies auch der Fall. Die Autoren untersuchten die ätiologischen Faktoren der gastroduodenalen Ulcuserkrankung prospektiv, sodass die Einnahmerate am ehesten der Wirklichkeit entspricht. Trotzdem wurde in Erwägung gezogen, dass möglicherweise nicht alle Patienten eine wahrheitsgemäße Aussage bezüglich des Gebrauchs von Schmerzmitteln gemacht haben. Das könnte durch toxikologische Untersuchungen zum Nachweis von Abbauprodukten von ASS und NSAR umgangen werden, was jedoch nicht in der Studie durchgeführt wurde.

Deutlich niedrigere Prävalenzen NSAR-induzierter Ulcera wurden in anderen Untersuchungen berichtet. In ihrer Studie aus Italien ermittelten *Sbrozzi-Vanni et al.* zwischen 2005 und 2007 bei 101 von 300 (33,7%) Patienten eine NSAR-/ASS-Einnahme.[73] Limitationen dieser Studie ergeben sich durch das retrospektive Design. Die Autoren bemerkten weiterhin, dass Patienten mit einer NSAR-Therapie signifikant älter waren als Patienten mit einem *H.p.*-induzierten oder idiopathischen Ulcus. Da unsere Patienten älter waren als in der Studie von *Sbrozzi-Vanni* könnte dies eine Erklärung für die höhere Prävalenz NSAR-bedingter Ulcera sein. Aufgrund des steigenden Alters kommt es im Bewegungsapparat zu einer Zunahme der Prävalenz degenerativer und entzündlicher Erkrankungen und damit zu einer Häufung der Behandlungen mit NSAR. Auch ASS ist ein häufig eingesetztes Medikament, insbesondere die low-dose-Therapie zur Reduzierung vaskulärer Ereignisse ist weit

verbreitet. In den letzten beiden Jahrzehnten stieg die Anwendung von ASS zur Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse beispielsweise des Myokardinfarktes, der instabilen Angina pectoris oder des ischämischen Schlaganfalls an. In lediglich 13% der Fälle in einer Untersuchung aus Korea konnte eine Therapie mit NSAR oder ASS eruiert werden.[48] Auch in einer in Singapur durchgeführten Studie aus dem Jahr 1997 war der Gebrauch von NSAR vergleichsweise niedrig.[69] So nahmen 32,1% der Patienten mit einem Ulcus ventriculi, 21,3% der Patienten mit einem Ulcus duodeni und 14,3% der Patienten mit einem Ulcus ventriculi et duodeni NSAR ein. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, könnte der Konsum jedoch unterschätzt worden sein. Des Weiteren gaben die Autoren nicht an, ob eine Therapie mit low-dose Asprin zu NSAR gezählt wurde.

Das Risiko einer Komplikation wie einer gastrointestinalen Blutung unter der Therapie mit NSAR ist gut bekannt und war Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. So ist dieses bei kombinierter Einnahme von NSAR und ASS deutlich gesteigert. Dieses war in der Studie von *Weil et al.* 7,7-fach erhöht.[56] In derselben Untersuchung erhöhte sich das Risiko einer peptischen Ulcusblutung bei einer regelmässigen Einnahme von ASS und stieg weiterhin mit der Dosis. Unter der täglichen Einnahme von 75 mg ASS betrug die Odds-Ratio 2,3 und stieg bei einer Einnahme von 150 mg auf 3,2 sowie bei einer Behandlung mit 300 mg auf 3,9 an. Unabhängig von dem Vorhandensein eines Ulcus ist das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung um das 3,2 bis 3,3-fach erhöht.[53,57] Bei einer Dosierung von über 325 mg ermittelten *Kelly et al.* ein 5,8-fach bis 7-fach erhöhtes Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung.[53] Ähnliche Ergebnisse fanden auch *Slattery et al.*: So erhöhte sich das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung 3,3-fach bei einer Therapie mit 300 mg ASS pro Tag und 6,4-fach bei einer täglichen Einnahme von 1200 mg.[57]

Auch für die Entstehung des unkomplizierten Ulcus spielt die Einnahme von NSAR eine maßgebliche Rolle. *Voutilainen et al.* veröffentlichten 2001 ihre Ergebnisse zu einer in Finnland durchgeführten Untersuchung über die NSAR-Prävalenz beim unkomplizierten peptischen Ulcus.[80] Bei Vorliegen von Zeichen einer akuten gastrointestinalen Blutung erfolgte kein Einschluss in die Studie. Insgesamt gaben 39,5% der Patienten, die eine unkomplizierte gastroduodenale Erkrankung aufwiesen, eine Behandlung von NSAR respektive ASS an.

Die Verteilung der einzelnen Wirkstoffe in der Gruppe der NSAR-induzierten Ulcera erbrachte, dass am häufigsten ASS und nicht-selektive COX-Inhibitoren für diese verantwortlich waren. Von den nicht-selektiven COX-Hemmern wurden Diclofenac und Ibuprofen am meisten eingenommen. Die Therapie mit ASS und Diclofenac führte auch in einer retrospektiven Auswertung von *Hamid et al.* die Statistik NSAR-induzierter Ulcera an.[81] Insgesamt waren 69,2% von diesen durch den Konsum von ASS, Diclofenac und Ibuprofen bedingt. Unsere Beobachtungen zeigten, dass die Einnahme von ASS am häufigsten bei NSAR-induzierten Ulcera zu finden war. Möglicherweise korreliert dies mit dem hohen durchschnittlichen Patientenalter in unserer Studie. Wie bereits beschrieben dient die Einnahme von ASS der Verhinderung cerebro- sowie kardiovaskulärer Ereignisse sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention. *Yeomans et al.* untersuchten die Ulcusprävalenz unter der Therapie mit ASS bei 187 Patienten.[50] Bei jedem zehnten Patienten mit einer low-dose-Aspirin-Therapie trat ein peptisches Ulcus auf. Dieses Risiko war bei Patienten ab einem Alter von 70 Jahren erhöht. Nahezu ein Drittel der Patienten mit NSAR-induzierten Ulcera in der Untersuchung von *Arroyo et al.* nahm ASS ein.[47] In der vorliegenden Arbeit war der Anteil von ASS größer, was sicherlich auf das mehr als zehn Jahre höhere Patientendurchschnittsalter zurückzuführen ist. Aufgrund der bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen von NSAR wurden die selektiven COX-2-Inhibitoren entwickelt. Anhand einer retrospektiven Kohortenstudie ermittelten *Rodriguez* und *Tolosa* ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für die Ulcusentstehung unter der Einnahme von nicht-selektiven COX-Inhibitoren, aber nur ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko unter der Behandlung mit den selektiven COX-2-Hemmern.[39] Auch in unserer Studie war die Zahl der durch eine Therapie mit COX-2-Inhibitoren induzierten Ulcera deutlich geringer als die Zahl der durch klassische NSAR verursachten Ulcera. In der vorliegenden Untersuchung weisen somit die selektiven COX-2-Hemmer tatsächlich eine geringere gastrointestinale Nebenwirkungsrate bezüglich des Auftretens gastroduodenaler Ulcera auf.

Die Prävalenz NSAR-induzierter Ulcera in dem von uns untersuchten Zeitraum von 2002 bis 2010 war leicht rückgängig. Wobei die r-Werte der Regressionsgeraden klein waren und keine statistische Signifikanz zwischen dem ersten und letzten Untersuchungsjahr gezeigt

werden konnte. Dies ist gegensätzlich zu den von *Arents et al.* gefundenen Ergebnissen.[72] Sie stellten in der Zeit zwischen 1991 bis 1998 in den Niederlanden eine Zunahme der durch den Konsum von ASS und NSAR induzierten Ulcera fest. Allerdings könnte dieses Resultat in Frage gestellt werden, da lediglich bei Patienten nach einer Behandlung mit NSAR geforscht wurde, bei denen der Nachweis von *Helicobacter pylori* negativ ausfiel. Aufgrund der gesunkenen Infektionsprävalenz und der daraufhin festgestellten Einnahmerate an NSAR schlussfolgerten die Autoren eine Steigerung NSAR-induzierter Ulcera. Jedoch lagen keine Aussagen zum NSAR-Konsum bei infizierten Patienten vor.

4.4 Idiopathische Genese

In der Gruppe der Patienten ohne Antibiotika- oder PPI-Therapie waren 19,3% der Ulcera idiopathischer Genese. Verglichen mit dem ersten Untersuchungsjahr 2002 hatte sich die Anzahl idiopathischer Ulcera zum letzten Untersuchungsjahr 2010 mehr als verdoppelt (15,9% vs. 34,8%)

Möglicherweise liegt der Anteil der als idiopathisch diagnostizierten Ulcera zu hoch. Vor Diagnosestellung eines solchen Ulcus sollten seltene Ursachen für eine gastroduodenale Ulcuserkrankung wie das Zollinger-Ellison-Syndrom oder der Morbus Crohn ausgeschlossen werden. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt und Krankenunterlagen auf solche Krankheiten hin geprüft. Ferner sollte die Medikamentenanamnese genauestens durchgeführt und die Validität der Tests zum Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion überprüft werden. Somit könnten eine zu niedrig erfasste NSAR-Einnahme und falsch-negative Testergebnisse für den Nachweis von *Helicobacter pylori* die Ergebnisse der ermittelten Rate an idiopathischen peptischen Ulcera beeinflusst haben.

Für die Prävalenz des idiopathischen Ulcus finden sich in der Literatur stark unterschiedliche Angaben. In Korea untersuchten *Jang et al.* das peptische Ulcus in Hinblick auf die ätiologischen Faktoren.[48] In dem untersuchten Zeitraum von September 2004 bis Februar 2005 waren 22% der peptischen Ulcera nicht mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder ei-

ner NSAR-/ASS-Einnahme assoziiert. Da es sich um eine prospektive Studie handelt, dürfte die Einnahme von NSAR nicht stark unterschätzt worden sein, zumal die Autoren versicherten, die Medikamentenanamnese sorgfältig, insbesondere mit Augenmerk bei vorhandenen kardiovaskulären oder rheumatologischen Erkrankungen, durchgeführt zu haben. Im Gebiet von Greater Rochester, New York, konnten *Jyotheeswaran et al.* sogar bei 39% der peptischen Ulcera in der Zeit zwischen 1993 und 1996 keine Infektion mit *Helicobacter pylori* oder eine Therapie mit NSAR feststellen.[77] Dieser hohe Anteil könnte durch das retrospektive Studiendesign bedingt sein. Die Anzahl an *H.p.*-negativen Ulcera liegt möglicherweise zu hoch, da eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren nicht erfasst wurde. Möglicherweise könnte die PPI-Einnahmerate zum damaligen Studienzeitraum auch nicht relevant gewesen sein, da eine Anwendung erst in den 1990er Jahren stattfand. 1989 wurde Omeprazol als erster Wirkstoff aus der Klasse der PPI in den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassen. Eine Beeinflussung durch die Einnahme von Antibiotika scheint unwahrscheinlich, da keiner der Patienten im Vorfeld diese einnahm. Jedoch wurden nur Fälle ausgeschlossen, in denen keine ausreichende Medikamentenanamnese bezüglich einer Antibiotika- und NSAR-Einnahme vorlag. Dahingehend könnten peptische Ulcera, welche durch seltene Ursachen bedingt sind, wie beispielsweise Morbus Crohn, fälschlicherweise als idiopathisch klassifiziert worden sein. Ferner machten die Autoren keine Aussage zum Vorliegen einer Ulcusblutung, sodass beim Ureasetest falsch-negative Ergebnisse möglich sind. Auch andere in den USA durchgeführte Untersuchungen ergaben eine höhere Rate an idiopathischen Ulcuserkrankungen als bisher angenommen. Die Analyse von sechs doppelblinden, placebokontrollierten Studien aus Amerika mit ausgewählten 2394 an einem Duodenalulcus erkrankten Patienten ergab, dass bei insgesamt 27% weder eine Infektion mit *Helicobacter pylori* noch eine Therapie mit NSAR vorlag.[82] Unter genauerer Betrachtung der einzelnen Studien lag dieser Anteil zwischen minimal 21% und maximal 33%. Da eine NSAR-Einnahme trotz Verneinung durch die Patienten immer wieder vorkommt, erfolgte in zwei der sechs Studien die Bestimmung von Salicylaten als Nachweisprodukt eines NSAR-Konsums. Dieser war in keinem Fall positiv. Eine Metaanalyse von sieben doppelblinden, randomisierten Studien aus Nordamerika untersuchte die Rate rezidivierender Duodenalulcera nach erfolgter Eradikationstherapie.[83] Bei 20% der Patienten mit einem initial *H.p.*-positiven Ulcus trat sechs Monate nach erfolgreicher Eradikationstherapie eine Ulcuserkrankung erneut auf. Dabei konnte eine Einnahme von NSAR

bei diesen Patienten ausgeschlossen werden. Auch hier ist ein von den Patienten nicht zugegebener Gebrauch von NSAR zwar nicht auszuschließen, dennoch macht diese Metaanalyse deutlich, dass die Zahl der *H.p.*-negativen und NSAR-negativen Ulcera nicht gering ist und eine therapeutische Herausforderung darstellt.

Untersuchungen aus dem europäischen Raum lieferten bisher eine geringere Prävalenz des gastroduodenalen Ulcus idiopathischer Genese. In den Niederlanden werteten *Arents et al.* Gastroskopiebefunde zwischen 1991 und 1998 retrospektiv mit der Fragestellung aus, inwiefern eine abnehmende Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* die Zahl der Ulcera idiopathischer Genese beeinflusst.[72] Anhand ihrer Daten konnten sie zeigen, dass ein idiopathisches Ulcus selten auftritt (20 von 405 Patienten) und seine Anzahl im untersuchten Studienzeitraum stabil blieb. Stattdessen war eine Zunahme NSAR-/ASS-induzierter Ulcera feststellbar. Jedoch könnte die Infektionsrate mit *Helicobacter pylori* zu hoch sein, da Patienten mit nur einem durchgeführten Nachweistest und negativem Ergebnis im Gegensatz zu denen mit einem positiven Ergebnis nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. In Spanien scheint die gastroduodenale Ulcuserkrankung stark mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder einer NSAR-Therapie assoziiert zu sein. So erfassten *Gisbert et al.* ebenfalls eine niedrige Prävalenz der idiopathischen Genese für das Duodenalulcus.[75] Bei lediglich sechs von 774 Patienten (0,8%) lag ein *H.p.*-negatives, NSAR-negatives Ulcus duodeni vor. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt (siehe Seite 54), war die Patientenklientel stark selektiert und das Durchschnittsalter lag ungefähr 23 Jahre tiefer als bei unseren Patienten. In einer weiteren aus Spanien stammenden Untersuchung standen lediglich 4,1% der Ulcera ventriculi und 1,6% der Ulcera duodeni nicht im Zusammenhang mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder einer NSAR-Therapie.[47] Gründe für die Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurden bereits aufgeführt (siehe Seite 54). Auch in einer in den Jahren von 2005 bis 2007 durchgeführten retrospektiven Studie aus Italien wurde lediglich bei 4% der Patienten ein idiopathisches Ulcus erhoben. Jedoch wurden 10% der Patienten als *H.p.*-positiv eingeschätzt, die histologisch zwar keine Bakterien, aber neutrophile Granulozyten aufwiesen, welche als Zeichen einer versteckten Infektion gewertet wurden.[73]

Über die zeitliche Entwicklung der Prävalenz einer idiopathischen Ulcuserkrankung sind nur wenige Angaben auffindbar. Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend sahen auch *Konturek et al.* eine Zunahme des idiopathischen Ulcus.[76] Für den Zeitraum von 1996 bis 2000 ermittelten sie, dass ungefähr 20% der peptischen Ulcera der polnischen Bevölkerung nicht mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder einer NSAR-Einnahme im Zusammenhang standen. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme vom Jahr 1996 zum Jahr 2000. Die Untersucher sahen Limitationen in der Ermittlung der NSAR-Prävalenz, da diese möglicherweise durch eine mangelnde Kenntnis der Patienten beeinflusst wurde.

Patienten mit einem idiopathischen Ulcus unterscheiden sich von denen mit einer *Helicobacter pylori*-induzierten oder NSAR-bedingten Ulcuserkrankung. Sie sind im Vergleich älter und weisen häufiger Komorbiditäten auf. Zusätzlich erleiden sie schwerere Ulcuslblutungen mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes unter 10 g/dl.[36]

Durch die sinkende Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* kommt es zu einem proportionalem Anstieg des peptischen Ulcus idiopathischer Genese. Somit wird in Zukunft die gastroduodenale Ulcuserkrankung idiopathischer Genese vermutlich weiter an Bedeutung gewinnen. Allein 50% der Patienten mit einem idiopathischen peptischen Ulcus präsentieren sich initial einer Untersuchung aus den Niederlanden zufolge mit Zeichen einer oberen gastrointestinalen Blutung.[72] Dahingehend sollte dieses ernstzunehmende Krankheitsbild anhand weiterer Studien ergründet werden. Es sollte weiter nach den Ursachen des *H.p.*-/NSAR-negativen Ulcus geforscht werden, um die Handhabung und Prävention dieser Erkrankung zu verbessern. Die Änderungen der epidemiologischen Umstände der peptischen Ulcuserkrankung führt zu einer Herausforderung im klinischen Alltag, was die Behandlung wiederkehrender Ulcera ohne offensichtliche Ursache und ihre Komplikationen anbetrifft. Die therapeutischen Optionen werden sich ändern, da das nicht-infizierte Ulcus nicht mit Antibiotika behandelt werden kann und auch nach einer säuresupprimierenden Therapie wieder auftreten kann.

4.5 Andere ätiologische Faktoren

Andere Gründe für die Entstehung eines peptischen Ulcus können das Vorliegen eins Morbus Crohns, Zollinger-Ellison-Syndroms oder eines Karzinoms sein. Auch eine Strahlentherapie oder eine Ischämie im Gastroduodenum können in sehr seltenen Fällen zu einer Ulcuserkrankung führen.

Morbus Crohn Die im Magen-Darm-Trakt diskontinuierlich auftretende chronisch-entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn kann bei Befall der gastroduodenalen Schleimhaut zur Entstehung eines peptischen Ulcus führen. Während einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie konnten *Ando et al.* bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu den Kontrollen signifikant häufiger Erosionen und Ulzerationen sehen.[65] Das Vorliegen von Ulzerationen in Zusammenhang mit dieser Erkrankung galt als Ausschlusskriterium in der vorliegenden Arbeit. Insgesamt wiesen fünf Patient mit einem Morbus Crohn ein Ulcus auf, vier davon im Magen und eine davon im Duodenum. Interessanterweise wurde in mehreren Untersuchungen festgestellt, dass die Prävalenz von *Helicobacter pylori* deutlich niedriger bei Vorliegen dieser Erkrankung ist.[65–67] Eine Erklärung für dieses Phänomen steht noch aus. Vermutet wird unter anderem ein eradizierender Effekt von Sulfasalazin und 5-Aminosalicylsäure, Wirkstoffe, die zu einer Langzeitbehandlung des Morbus Crohns gehören.

Zollinger-Ellison-Syndrom Gastroduodenale Ulcera sind auch typisch für das Zollinger-Ellison-Syndrom, einer seltenen neuroendokrinen Tumorerkrankung, und sind insbesondere durch ihre Therapierefraktärität gekennzeichtet. Durch eine verstärkte Bildung von Gastrin kommt es zu einer Steigerung der Salzsäureproduktion. Dieses Syndrom wurde ebenfalls als Ausschlusskriterium definiert, kam jedoch bei keinem der Patienten mit einem peptischen Ulcus im untersuchten Zeitraum vor.

Maligne peptische Ulcera Eine Malignität ist bei gastroduodenalen Ulcera möglich und die Wahrscheinlichkeit steigt, wenn diese therapierefraktär sind. Insbesondere Ulcera ventriculi müssen aufgrund des Entartungsrisikos endoskopisch kontrolliert und histologisch beobachtet werden, da diese im Vergleich zu Ulcera duodeni häufiger entarten. Bei insge-

samt 37 Patienten wurde eine maligne Ulcuserkrankung in den bioptischen Proben aus dem Ulcusareal festgestellt. Die Anzahl der entarteten Magenschwüre betrug dabei 35 und die der Duodenalgeschwüre zwei. Diese Patienten wurden ebenfalls bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Inwiefern andere Faktoren die Ulcusentstehung beeinflussen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Datenlage zu Alkohol-, Nikotinkonsum, Stress sowie der Therapie mit Glukokortikoiden ist diskrepant. Auch wenn in unserer Studie nicht untersucht, werden diese Faktoren kurz erläutert.

Alkoholkonsum Die Studienergebnisse bezüglich eines regelmässigen Alkoholkonsums als mögliche Ursache eines Ulcus sind kontrovers. Alkohol führt zu einer Stimulation der Gastrinsekretion, die wiederum das Auftreten gastroduodenaler Ulcera fördern könnte. In einer prospektiven Studie mit 7624 Personen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Alkoholeinnahme und dem Auftreten eines peptischen Ulcus gefunden werden.[84] Auch *Rosenstock et al.* konnten in ihrer prospektiven Kohortenstudie an 2416 dänischen Erwachsenen zeigen, dass Alkoholkonsum per se nicht zu einem gesteigerten Risiko einer Ulcuserkrankung führt.[85] Allerdings wurde bei den Studienteilnehmern, bei denen serologisch eine *Helicobacter pylori*-Infektion vorlag, ein erhöhtes Quotenverhältnis ermittelt (OR 2,4).

Nikotinkonsum Auch Nikotinkonsum könnte das Auftreten von peptischen Ulcera beeinflussen. Bereits Ende der 60er Jahre wurde demonstriert, dass die peptische Ulcuserkrankung häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern auftritt.[86] Für Raucher ermittelten *Kato et al.* ein 3,4-fach erhöhtes Risiko bezüglich des Vorhandenseins von Magenulcera und ein 3-fach erhöhtes Risiko für Duodenalulcera.[84] Ebenfalls eine erhöhte Rate an Ulcuserkrankungen im Zusammenhang mit Nikotinkonsum belegten *Konturek et al.*[76] Mit 43,4% bei Rauchern war der Anteil gastroduodenaler Ulcera häufiger wie mit 27,6% bei Nichtrauchern. Auch lag die Infektionsprävalenz von *Helicobacter pylori* höher bei Patienten mit Nikotinkonsum. Eine Untersuchung an 2416 dänischen Erwachsenen, welche über einen Zeitraum von 11 Jahren beobachtet wurden, konnte Nikotinkonsum neben der Infektion mit *Helicobacter pylori* als Hauptrisikofaktor für eine Ulcuserkrankung identifizieren (OR 3,8). Waren die Patienten

mit dem Bakterium infiziert, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit an einem gastroduodenalen Ulcus zu erkranken nochmals (OR 12,7).[85] Eine andere Studie belegte ein gesteigertes Risiko für aktuell vorliegenden (OR 1,99) sowie stattgehabten Nikotinkonsum (OR 1,55).[87] Unabhängig davon, ob Nikotinkonsum ein prädisponierender Faktor ist oder nicht, führt dieser zu einer verzögerten Ulcusabheilung.[86] Deswegen sollte Patienten nach Stellung einer Ulcusdiagnose ein Nikotinverzicht in jedem Fall empfohlen werden.

Stress Auch Stress als möglicher Risikofaktor für die Ulcusentstehung wird immer wieder in der Literatur diskutiert. William Beaumont studierte bereits im 19. Jahrhundert an einem Patienten mit einer traumatisch verursachten Magenfistel, inwiefern Emotionen wie Angst und Wut zu einer Veränderung der Magenschleimhautdurchblutung und der Magensekretion führen.[88] In einem Review über Stress und seine Auswirkung auf das Gastrointestinum wurden unterschiedliche Mechanismen, welche die physiologischen Gegebenheiten des Gastrointestinums beeinflussen, aufgeführt. So kommt es zur Veränderung der Magensäuresekretion und Magenperistaltik, Verminderung der Schleimhautdurchblutung und Bikarbonatsekretion sowie Einschränkung der Proliferation der Magenschleimhaut.[89] Im Rahmen von schweren Erkrankungen wie der Sepsis, dem Polytrauma oder Verbrennungen können so genannte Stressläsionen auftreten, wobei es sich hierbei häufiger um Erosionen und seltener um Ulcera handelt. Gerade bei intensivpflichtigen Patienten mit mechanischer Beatmung werden diese häufig beobachtet und müssen aufgrund einer gastrointestinalen Blutung endoskopisch-interventionell therapiert werden.[12] Da Glukokortikoide bei Stress vermehrt ausgeschüttet werden, könnten sie für die Entstehung eines stressinduzierten Ulcus mitverantwortlich sein.

Glukokortikoide Untersuchungen haben gezeigt, dass die Einnahme von Glukokortikoiden zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung peptischer Ulcera sowie einer gastrointestinalen Blutung führt. *Messer et al.* sichteten 71 klinische Studien, in denen Patienten Glukokortikoide erhalten hatten.[90] Das relative Risiko für ein Ulcus im Vergleich zu den Kontrollen war 2,3-fach erhöht. Auch das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung war 1,6-fach häufiger.

In einer anderen Studie wurden gastroduodenale Schleimhautläsionen bei einer Methylprednisolonstoßtherapie an Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes untersucht.[91] Das Risiko, an einem Ulcus zu erkranken, war in dieser Untersuchung nicht erhöht.

Als limitierender Faktor wurde das niedrige Durchschnittsalter von 29 Jahren SD ± 7 diskutiert. Des Weiteren erhielten die Patienten im Rahmen ihrer Grunderkrankung bereits im Vorfeld Therapien mit Steroiden, sodass die Möglichkeit eines Gewöhnungseffektes bestand. Jedoch konnten die Autoren in derselben Untersuchung zeigen, dass bei Vorliegen einer gleichzeitigen Einnahme von NSAR oder einer positiven Ulcusanamnese in der Vorgeschichte das Risiko einer Ulcusentstehung deutlich gesteigert ist. Allerdings war bei Vorhandensein einer Infektion mit *Helicobacter pylori* kein Einfluss auf die Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut bei einer Methylprednisolonstoßtherapie nachweisbar.

Der fehlende Einfluss von *Helicobacter pylori* auf das Vorliegen von Schleimhautläsionen unter einer Steroidstoßtherapie wurde ebenfalls von *Hernandez-Diaz* und *Rodriguez* dokumentiert.[92] Die Autoren untersuchten anhand einer Fall-Kontroll-Studie in Großbritannien den Einfluss einer Steroideinnahme auf gastroduodenale Komplikationen wie Blutung und Perforation. Es fand sich ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für Perforationen. Wurden zusätzlich NSAR eingenommen, kam es zu einer weiteren Risikosteigerung. Unter einer Therapie mit hochdosierten NSAR war das Risiko sogar 12-fach gesteigert.

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass die intramuskuläre Gabe von Dexamethason zum einen die Säuresekretion im Magen erhöht und zum anderen die Aktivität der protektiv wirkenden Enzyme Prostaglandin-Synthetase und Peroxidase vermindert.[93] Neben der Einschränkung der Prostaglandinsynthese werden als weitere pathophysiologische Mechanismen die Inhibierung der protektiven Mukussynthese, eine Erhöhung des Gastrinspiegels und eine Hyperplasie der Parietalzellen mit gesteigerter Säureproduktion diskutiert.[94]

Alter Mit höherem Alter steigt das Risiko an einem peptischen Ulcus zu erkranken. In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus Amerika war bei Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren das Risiko 1,6-fach gesteigert.[87] Mit dem Alter kommt es zu einer Veränderung der strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Gewebes im Verdauungstrakt. In Experimenten an Ratten konnte demonstriert werden, dass mit steigendem Alter das Bindegewebe in der Mukosa zunimmt und die Drüsen atrophieren.[95] Zusätzlich sinkt die

Mukusproduktion, Bikarbonatsekretion und die Prostaglandinkonzentration in der Magenschleimhaut. Der Alterungsprozess selbst ist assoziiert mit einer herabgesetzten Fähigkeit zellulärer Reparaturmechanismen der Magenschleimhaut. Dies könnte zu einer Entstehung einer gastroduodenalen Ulcuserkrankung führen. Möglicherweise bedingt die Zunahme an Komorbiditäten im Alter das Risiko einer Ulcusentwicklung.

Komorbiditäten Das peptische Ulcus scheint mit anderen Erkrankungen wie Leberzirrhose, Nierenerkrankungen und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) assoziiert. In einer amerikanischen Kohortenstudie mit über 225.000 Patienten wurde für diese Krankheiten ein erhöhtes Quotenverhältnis berechnet.[87] Bei der COPD lag die Odds Ratio bei 2,34, bei der chronischen Niereninsuffizienz bei 2,29 und der koronaren Herzkrankheit bei 1,46. Für die COPD konnten *Huang et al.* ebenfalls ein höheres Risiko für das Vorliegen eines gastroduodenalen Ulcus belegen.[96] Außerdem zeigten die Autoren ein vermehrtes Risiko für eine Ulcusblutung im Vergleich zu den Kontrollen auf (65,3% vs. 34,7%). Bei der COPD sind die Patienten häufiger von Begleiterkrankungen, wie dem arteriellen Hypertonus, der koronaren Herzerkrankung, der Herzinsuffizienz und den chronischen Nierenleiden betroffen. Dies und die notwendige Behandlung mit thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten sowie Steroiden könnte eine Ulcusentstehung fördern. Des Weiteren kommt es im Rahmen der chronischen Hypoxie zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die zu einer Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut führen können.

Leberzirrhose In der vorliegenden Studie wurden Patienten auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose untersucht, um diese als möglichen Risikofaktor zu identifizieren. Patienten mit der Diagnose eines peptischen Ulcus idiopathischer Genese waren häufiger von einer Leberzirrhose betroffen als Patienten mit einem Ulcus anderer Genese (22,5% vs. 9,8%). Dieser Unterschied war in der Normalgruppe nochmals stärker (29,6% vs. 9,6%). Von den 124 Patienten mit einer vorliegenden Leberzirrhose waren 78 (62,9%) männlich und 46 (37,1%) weiblich.

Bereits Ende der 1980er Jahre konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von Erosionen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit einer milden Lebererkrankung wie der Steatosis hepatis nachgewiesen werden.[97] Dies war

insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Child-Stadium C erkennbar. Dieselbe Studie konnte jedoch keinen Unterschied im Auftreten des peptischen Ulcus aufzeigen. Allerdings war ein Großteil der Patienten asymptomatisch zum Zeitpunkt der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Zudem wurden in die Kontrollgruppe Patienten mit weniger schweren Lebererkrankungen eingeschlossen. Idealerweise hätte die Kontrollgruppe aus gesunden asymptomatischen Patienten bestehen sollen. Andere Studien konnten hingegen bei Leberzirrhotikern ein signifikant häufigeres Auftreten einer gastroduodenalen Ulcuserkrankung aufzeigen.[98,99]

Zusammenfassend betrachtet sind die Faktoren, welche die Entstehung eines peptischen Ulcus idiopathischer Genese bedingen, noch nicht vollständig aufgeschlüsselt und müssen weiter erforscht werden.

5 Zusammenfassung

Die peptische Ulcuskrankheit umfasst das Auftreten von Ulcera im Magen und Duodenum und hat bedeutende Auswirkung auf das Gesundheitssystem. Trotz eines gestiegenen Verständnisses dieser Erkrankung stellt sie weiterhin eine maßgebliche wirtschaftliche Belastung sowohl bei den direkten als auch den indirekten Gesundheitskosten dar. Die Erkrankung selbst oder ihre Komplikationen wie Blutung, Penetration und Perforation können zu einem plötzlichen Tod führen.

Das Bakterium *Helicobacter pylori* und die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika sowie Acetylsalicylsäure gelten als die Hauptrisikofaktoren in der Entstehung des gastroduodenalen Ulcus. Während sich die Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektion in den letzten Jahrzehnten durch die Etablierung der Eradikationstherapie stark verbessert und zu einer Abnahme der Infektionsprävalenz geführt hat, ist im gleichen Zeitraum die Verschreibungsrate von NSAR und ASS gestiegen, was zu einer proportionalen Zunahme NSAR-bedingter Ulcera führte. Bezüglich der Prävalenz des Ulcus idiopathischer Genese ist die Studienlage diskrepant. So steht eine stabil niedrige Rate in den europäischen Ländern im Gegensatz zu einer Zunahme dieser Erkrankung in Amerika und Asien im letzten Jahrzehnt. Ziel dieser Arbeit war es, in einem Krankenhaus der Regelversorgung die Verteilung der ätiologischen Faktoren und ihre Entwicklung innerhalb eines Zeitraumes von neun Jahren zu bestimmen.

Wir untersuchten retrospektiv in der Park-Klinik Weißensee für den Zeitraum von 2002 bis 2010 das Vorliegen peptischer Ulcera anhand von Endoskopiebefunden. Insgesamt konnten 964 Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. Bei 52,1% der peptischen Ulcera lag eine Infektion mit *Helicobacter pylori* vor. Diese stellte die häufigste Ursache beim Ulcus duodeni (52%) und Ulcus ventriculi et duodeni (56,7%) dar. Für den untersuchten Studienzeitraum zeigte sich eine Abnahme der Infektionsprävalenz. Die Einnahme von NSAR wurde

bei 50,5% der Patienten festgestellt, wobei ASS und die nicht-selektiven COX-Inhibitoren Diclofenac und Ibuprofen am häufigsten eingenommen wurden. In der untersuchten Zeit ging die Prävalenz NSAR-induzierter Ulcera dezent zurück. Von idiopathischer Genese waren durchschnittlich 19,3% der gastroduodenalen Ulcera mit einer Zunahme zwischen 2002 und 2010. Verglichen mit dem Anteil der Patienten im ersten Untersuchungsjahr hatte sich die idiopathische Ulcuserkrankung bis zum letzten Untersuchungsjahr mehr als verdoppelt (15,9% vs. 34,8%; $p < 0{,}01$).

Bereits in den letzten dreißig Jahren haben sich die Ansichten über die Pathogenese des peptischen Ulcus nach Entdeckung von *Helicobacter pylori* weitgehend geändert. Durch ein besseres Verständnis der Pathogenese mit nachfolgend optimierten Behandlungsstrategien kommt es nun zu einer Änderung des Verhältnisses der ätiologischen Faktoren der peptischen Ulcuskrankheit. Durch die sinkende Prävalenz von *Helicobacter pylori* in den Industrieländern ist ein proportionaler Anstieg der NSAR-induzierten und idiopathischen Ulcera zu verzeichnen. Die Änderung der epidemiologischen Umstände stellt neue Herausforderungen an den klinischen Alltag. Es sollte zur besseren Handhabung und Prävention dieser Erkrankung weiter nach den Ursachen des *H.p.*-/NSAR-negativen Ulcus gesucht werden. Dabei sollte die Erforschung des idiopathischen Ulcus weitere Beachtung finden, um für die Zukunft kosteneffiziente Strategien in Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Literatur

1. Sung JJY, Kuipers EJ und El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2009;29:938–946.
2. Joish N, Donaldson G, Stockdale W, Oderda G, Crawley J und Sasane R. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. Current Medical Research and Opinion 2005;21:535–543.
3. Miller TA und Jacobson ED. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. Gut 1979;20:75–87.
4. Owen R, Martin S und Borman P. Rapid urea hydrolysis by gastric campylobacters. The Lancet 1985;325:111.
5. Celler HL und Thalhimer W. Bacteriological and experimental studies on gastric ulcer. The Journal of Experimental Medicine 1916;23:791–812.
6. Warren JR und Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. The Lancet 1983;321:1273–1275.
7. Marshall B und Warren J. Unidentifed Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. The Lancet 1984;323:1311–1315.
8. Marshall B, Armstrong J, McGechie D und Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. The Medical Journal of Australia 1985;142:436–439.
9. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., Respectively. International Journal of Systematic Bacteriology 1989;39:397–405.

10. Marshall BJ und Goodwin CS. Revised Nomenclature of Campylobacter pyloridis. International Journal of Systematic Bacteriology 1987;37:68.

11. Sibony M und Jones NL. Recent advances in Helicobacter pylori pathogenesis. Current Opinion in Gastroenterology 2012;28:30–35.

12. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al. S3-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Zeitschrift für Gastroenterologie 2009;47:68–102.

13. Brown LM. Helicobacter Pylori: Epidemiology and Routes of Transmission. Epidemiologic Reviews 2000;22:283–297.

14. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. The Lancet 2002;359:931–935.

15. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I et al. Age at Acquisition of Helicobacter pylori Infection: Comparison of a High and a Low Prevalence Country. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1996;28:181–184.

16. Graham DY, Klein PD, Opekun AR und Boutton TW. Effect of Age on the Frequency of Active Campylobacter pylori Infection Diagnosed by the [13]Urea Breath Test in Normal Subjects and Patients with Peptic Ulcer Disease. Journal of Infectious Diseases 1988;157:777–780.

17. Graham D, Malaty H, Evans D, Evans D, Klein P und Adam E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. Gastroenterology 1991;100:1495–1501.

18. Mendall M, Goggin P, Molineaux N et al. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. The Lancet 1992;339:896–897.

19. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K und Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. The American Journal of Gastroenterology 1999;94:2094–2099.

20. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS und McQuillan G. Seroprevalence and Ethnic Differences in Helicobacter pylori Infection among Adults in the United States. Journal of Infectious Diseases 2000;181:1359–1363.

21. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N und Archimandritis A. Helicobacter pylori infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. BMC Gastroenterology 2002;2:11–18.

22. Chen J, Bu XL, Wang QY, Hu PJ und Chen MH. Decreasing Seroprevalence of Helicobacter pylori Infection during 1993-2003 in Guangzhou, Southern China. Helicobacter 2007;12:164–169.

23. Yim JY, Kim N, Choi SH et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. Helicobacter 2007;12:333–340.

24. Sonnenberg A. Causes underlying the birth-cohort phenomenon of peptic ulcer: analysis of mortality data 1911- 2000, England and Wales. International Journal of Epidemiology 2006;35:1090–1097.

25. Malaty HM und Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut 1994;35:742–745.

26. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Adam E und Evans DJ. Transmission Of Helicobacter-Pylori Infection - Studies In Families Of Healthy-Individuals. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1991;26:927–932.

27. Rothenbacher D, Bode G, Berg G et al. Helicobacter pylori among Preschool Children and Their Parents: Evidence of Parent-Child Transmission. Journal of Infectious Diseases 1999;179:398–402.

28. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ und Sherman PM. Intrafamilial Clustering of Helicobacter pylori Infection. New England Journal of Medicine 1990;322:359–363.

29. Li C, Musich P, Ha T et al. High prevalence of Helicobacter pylori in saliva demonstrated by a novel PCR assay. J Clin Pathol 1995;48:662–666.

30. Shames B, Krajden S, Fuksa M, Babida C und Penner JL. Evidence for the occurrence of the same strain of Campylobacter pylori in the stomach and dental plaque. Journal of Clinical Microbiology 1989;27:2849–2850.

31. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Weaver LT und Dale A. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. The Lancet 1992;340:1194–1195.

32. Klein P, Opekun A, Smith E et al. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. The Lancet 1991;337:1503–1506.

33. Adler G, Rothenbacher D, Bode G, Gonser T und Brenner H. Helicobacter pylori-Infektion bei Kindern: Ausgewählte Ergebnisse der Ulmer Studien zu Prävalenz, Übertragung und Auswirkungen. Deutsches Ärzteblatt 2001;98:986–989.

34. Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N et al. Topographic association between active gastritis and Campylobacter pylori colonisation. Journal of Clinical Pathology 1989;42:834–839.

35. Nakshabendi IM, Zhang QB, Mokhashi M, Gemmell CG, Lee FD und Russell RI. Effect of Omeprazole Therapy on the Survival of Helicobacter pylori, Urease Activity, and Antral Gastric Histology in Patients with Duodenal Ulcer. Helicobacter 1996;1:155–158.

36. Chan HLY, Wu JCY, Chan FKL et al. Is non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. Gastrointestinal Endoscopy 2001;53:438–442.

37. Daw MA, Deegan P, Leen E und Ó'Moráin C. Short report: the effect of omeprazole on Helicobacter pylori and associated gastritis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1991;5:435–439.

38. Iwahi T, Satoh H, Nakao M et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against Helicobacter pylori. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991;35:490–496.

39. Rodríguez LAG und Tolosa LB. Risk of Upper Gastrointestinal Complications Among Users of Traditional NSAIDs and COXIBs in the General Population. Gastroenterology 2007;132:498–506.

40. Skander M und Ryan F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pain free peptic ulceration in the elderly. British Medical Journal 1988;297:833–834.

41. Collier DS und Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. Gut 1985;26:359–363.

42. Nensey YM, Schubert TT, Bologna SD und Ma CK. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. American Journal of Medicine 1991;91:15–18.

43. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD und Russell RI. Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. New England Journal of Medicine 1992;327:749–754.

44. Higham J, Kang JY und Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut 2002;50:460–464.

45. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. American Journal of Medicine 2001;110:4–7.

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

47. Arroyo MT, Forne M, De Argila CM et al. The Prevalence of Peptic Ulcer not Related to Helicobacter pylori or Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use is Negligible in Southern Europe. Helicobacter 2004;9:249–254.

48. Jang H, Choi M, Shin W et al. Has Peptic Ulcer Disease Changed During the Past Ten Years in Korea? A Prospective Multi-center Study. Digestive Diseases and Sciences 2008;53:1527–1531.

49. Douthwaite A und Lintott G. Gastroscopic observation of the effect of Aspirin and certain other substances on the stomach. The Lancet 1938;232:1222–1225.

50. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2005;22:795–801.

51. Hunt RH und Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for H. pylori infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2004;19:9–16.

52. Hirschowitz BI und Lanas A. Atypical and Aggressive Upper Gastrointestinal Ulceration Associated With Aspirin Abuse. Journal of Clinical Gastroenterology 2002;34:523–528.

53. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS und Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. The Lancet 1996;348:1413–1416.

54. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR und Griffin MR. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Incidence of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in Elderly Persons. American Journal of Epidemiology 1995;141:539–545.

55. Gisbert JP, Gonzalez L, Pedro A de et al. Helicobacter pylori and Bleeding Duodenal Ulcer: Prevalence of the Infection and Role of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2001;36:717–724.

56. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. British Medical Journal 1995;310:827–830.

57. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ und Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin–analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. Gut 1995;37:509–511.

58. Adamopoulos A, Efstathiou S, Tsioulos D et al. Bleeding duodenal ulcer: comparison between Helicobacter pylori positive and Helicobacter pylori negative bleeders. Digestive and Liver Disease 2004;36:13–20.

59. Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nature New Biology 1971;231:232–235.

60. Lee M, Cryer B und Feldman M. Dose Effects of Aspirin on Gastric Prostaglandins and Stomach Mucosal Injury. Annals of Internal Medicine 1994;120:184–189.

61. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L et al. A Comparison of Omeprazole with Ranitidine for Ulcers Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. New England Journal of Medicine 1998;338:719–726.

62. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA et al. Superiority of Lansoprazole vs Ranitidine in Healing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Associated Gastric Ulcers: Results of a Double-blind, Randomized, Multicenter Study. Archives of Internal Medicine 2000;160:1455–1461.

63. Graham DY, Agrawal NM und Roth SH. Prevention of NSAID-induced Gastric Ulcer with Misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 1988;332:1277–1280.

64. Graham DY, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and Gastric Ulcer Prevention with Misoprostol in Arthritis Patients Taking NSAIDs. Annals of Internal Medicine 1993;119:257–262.

65. Ando T, Watanabe O, Ishiguro K et al. Relationships between Helicobacter pylori infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008;23:193–197.

66. Matsumura M, Matsui T, Hatakeyama S et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and correlation between severity of upper gastrointestinal lesions and Helicobacter pylori infection in Japanese patients with Crohn's disease. Journal of Gastroenterology 2001-11-20;36:740–747.

67. Parente F, Molteni P, Bollani S et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Related Upper Gastrointestinal Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Cross-Sectional Study with Matching. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1997;32:1140–1146.

68. Forrest J, Finlayson N und Shearman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. The Lancet 1974;304:394–397.

69. Vu C und Ng Y. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease in a Singapore hospital. Singapore Medical Journal 2000;41:478–481.

70. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L et al. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2012.

71. Wong SN, Sollano JD, Chan MM et al. Changing trends in peptic ulcer prevalence in a tertiary care setting in the Philippines: A seven-year study. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005;20:628–632.

72. Arents NL, Thijs JC, Zwet AA van und Kleibeuker JH. Does the declining prevalence of Helicobacter pylori unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? Trends over an 8 year period. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2004;16:779–783.

73. Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: An Italian endoscopic survey. Digestive and Liver Disease 2010;42:773–776.

74. Leung WK, Sung JJY, Siu KLK, Chan FKL, Ling TKW und Cheng AFB. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. American Journal of Gastroenterology 1998;93:1914–1918.

75. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM et al. Helicobacter pylori-Negative Duodenal Ulcer Prevalence and Causes in 774 Patients. Digestive Diseases and Sciences 1999;44:2295–2302.

76. Konturek S, Bielanski W, Plonka M et al. Helicobacter pylori, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Smoking in Risk Pattern of Gastroduodenal Ulcers. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2003;38:923–930.

77. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV und Chey WY. Prevalence of Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Patients in Greater Rochester, NY: Is Empirical Triple Therapy Justified? American Journal of Gastroenterology 1998;93:574–578.

78. Henry A und Batey RG. Low prevalence of Helicobacter pylori in an Australian duodenal ulcer population: NSAIDitis or the effect often years of Helicobacter pylori treatment? Australian and New Zealand Journal of Medicine 1998;28:345–345.

79. Tan HJ und Goh KL. Changing epidemiology of Helicobacter pylori in Asia. Journal of Digestive Diseases 2008;9:186–189.

80. Voutilainen M, Mäntynen T, Färkkilä M, Juhola M und Sipponen P. Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin Use on the Prevalence of Dyspepsia and Uncomplicated Peptic Ulcer Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2001;36:817–821.

81. Hamid S, Yakoob J, Jafri W, Islam S, Abid S und Islam M. Frequency of NSAID induced peptic ulcer disease. The Journal of the Pakistan Medical Association 2006;56:218–222.

82. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D und Palmer JBD. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. American Journal of Gastroenterology 1999;94:1834–1840.

83. Laine L, Hopkins R und Girardi L. Has the impact of helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the united states been overstated? American Journal of Gastroenterology 1998;93:1409–1415.

84. Kato I, Nomura AMY, Stemmermann GN und Chyou PH. A Prospective Study of Gastric and Duodenal Ulcer and Its Relation to Smoking, Alcohol, and Diet. American Journal of Epidemiology 1992;135:521–530.

85. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O und Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. Gut 2003;52:186–193.

86. Doll R, Jones F und Pygott F. Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. The Lancet 1958;271:657–662.

87. Garrow D und Delegge M. Risk Factors for Gastrointestinal Ulcer Disease in the US Population. Digestive Diseases and Sciences 2010;55:66–72.

88. Beaumont WMD. Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion. Maclachlan und Stewart, 1833.

89. Konturek P, Brzozowski T und Konturek S. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. Journal of Physiology and Pharmacology 2011;62:591–599.

90. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H und Chalmers TC. Association of Adrenocorticosteroid Therapy and Peptic-Ulcer Disease. New England Journal of Medicine 1983;309:21–24.

91. Luo JC, Chang FY, Chen TS et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. British Journal of Clinical Pharmacology 2009;68:252–259.

92. Hernandez-Diaz S und Rodriguez LAG. Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. American Journal of Epidemiology 2001;153:1089–1093.

93. Bandyopadhyay U, Biswas K, Bandyopadhyay D, Ganguly C und Banerjee R. Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase - two important gastroprotective enzymes. Molecular and Cellular Biochemistry 1999;202:31–36.

94. Okazaki K, Chiba T und Hajiro K. Downregulation of Gastric Mucin Gene Expression and Its Biosynthesis by Dexamethasone in the Human. Journal of Clinical Gastroenterology 1998;27:S91–S96.

95. Kang JM, Kim N, Kim JH et al. Effect of aging on gastric mucosal defense mechanisms: ROS, apoptosis, angiogenesis, and sensory neurons. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 2010;299:1147–1153.

96. Huang KW, Luo JC, Leu HB et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2012;35:796–802.

97. Sacchetti C, Capello M, Rebecchi P et al. Frequency of upper gastrointestinal lesions in patients with liver cirrhosis. Digestive Diseases and Sciences 1988;33:1218–1222.

98. Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. Journal of Hepatology 1995;22:633–641.

99. Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F et al. Gastroduodenal Ulcer and Erosions Are Related to Portal Hypertensive Gastropathy and Recent Alcohol Intake in Cirrhotic Patients. Digestive Diseases and Sciences 2003;48:1118–1123.

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
CLO-Test	Campylobacter-like organism test = Ureasetest
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNS	Desoxyribonukleinsäure
H.p.	Helicobacter pylori
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
R	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung

Erklärung

Ich, Katja Osten, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Epidemiologischer Wandel des peptischen Ulcus - eine retrospektive Studie zur Infektionsprävalenz von Helicobacter pylori und der Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika bei Patienten in der Park-Klinik Weißensee von 2002 bis 2010* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Stefan Müller-Lissner, der mir diese Promotionsarbeit ermöglicht hat und von der Konzeption bis zur Fertigstellung immer mit wertvollen Anregungen zur Seite stand und stets Zeit für mich fand.

Den Mitarbeitern der Park-Klinik Weißensee in der Endoskopie, im Chefarztsekretariat, im Medizinischen Versorgungszentrum sowie im Krankenhausarchiv danke ich für ihre Unterstützung bei der Datenerfassung.

Für das Korrekturlesen sowie Auffinden noch so kleinster Fehler danke ich Herrn Dr. med. Daniel Zeise.

Meinem Mann Volker danke ich für die ständige Hilfsbereitschaft, seinem Verständnis und der Geduld, die er mir bei der Fertigung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mich zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützt haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Berlin, 08.02.2013 Katja Osten