

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Drs. h.c. (Univ. Istanbul/Türkei, UMF Iassy, Univ. Athen)
M. Classen)

**Helicobacter pylori- Diagnostik und Therapie in der
Routineversorgung;
Eine Umfrage unter Ärzten und Patienten zur Evaluierung der nationalen
Leitlinie**

Nicola Elke Fritz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. Th. Rösch
2. Univ.-Prof. Dr. Drs. h.c.(Univ. Istanbul/Türkei; UMF Iassy; Univ. Athen) M. Classen

Die Dissertation wurde am 31.05.2000 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	7
2. HELICOBACTER PYLORI INFEKTION UND MAGEN-DARM-ERKRANKUNGEN	9
2.1. HELICOBACTER PYLORI UND PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	9
2.1.1. <i>Pathognomonische Eigenschaften von Helicobacter pylori</i>	9
2.1.1.1. Morphologie und Eigenschaften	9
2.1.1.2. Pathogenese	10
2.1.2. <i>Pathomorphologische Veränderungen</i>	11
2.1.2.1. Gastritis	11
2.1.2.1.1. <i>Klassifikation</i>	11
2.1.2.1.2. <i>H.p.- induzierte Gastritis</i>	12
2.1.2.1.3. <i>Helicobacter heilmannii -(H.h.-) Gastritis</i>	13
2.1.2.2. <i>H.p.- assoziierte Erkrankungen</i>	13
2.1.2.2.1. <i>Ulkus duodeni</i>	13
2.1.2.2.2. <i>Ulkus ventriculi</i>	14
2.1.2.2.3. <i>Nicht- ulzeröse Dyspepsie (NUD)</i>	14
2.1.2.2.4. <i>MALT- Lymphom</i>	14
2.1.2.2.5. <i>Magenkarzinom</i>	15
2.2. EPIDEMIOLOGIE	15
2.2.1. <i>Prävalenz, Altersverteilung und mögliche Risikofaktoren der Infektion</i>	15
2.2.2. <i>Übertragungswege</i>	17
2.2.3. <i>Häufigkeit der symptomatischen Helicobacter- pylori- Infektion (125)</i>	18
2.3. DIAGNOSTIK	18
2.3.1. <i>Nichtinvasive Diagnostik</i>	19
2.3.1.1. ¹³ C –Harnstoff - Atemtest (AT)	19
2.3.1.2. Serologie	20
2.3.2. <i>Invasive Diagnostik</i>	20
2.3.2.1. Histologie	20
2.3.2.2. Ureaseschnelltest (z.B. CLO-, HUT®, Jatrox®- Test)	21
2.3.2.3. Mikrobiologische Verfahren	21
2.3.2.3.1. <i>Kultur, ε-test</i>	21
2.3.2.3.2. <i>Polymerasenkettenreaktion (PCR)</i>	21
2.4. AKTUELLE DIAGNOSTIK- UND THERAPIEMPFEHLUNGEN	22
2.4.1. <i>Problem der Kosteneffizienz/ Effektivität</i>	22
2.4.2. <i>Indikationen</i>	22
2.4.3. <i>Das optimale Therapieschema</i>	24
2.4.4. <i>H.p.- Therapie- Leitlinienempfehlungen</i>	26
2.4.4.1. DGVS- Leitlinie (21)	26
2.4.4.2. Europäische Empfehlung der European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG); „Maastricht- Konsensus- Konferenz“ (95,149)	27

2.4.4.3. Amerikanische Empfehlungen	28
2.4.4.3.1. NIH- Konsensusempfehlungen von 1994 (109)	28
2.4.4.3.2. Konsensusempfehlungen des American College of Gastroenterology von 1996 (137)	29
2.4.5. Kontrolluntersuchungen	30
2.4.6. Therapieversagen	30
2.4.7. Häufigkeit des Wiederauftreten der Infektion nach erfolgreicher Therapie	31
3. QUALITÄTSMANAGEMENT IN DER MEDIZIN	32
3.1. NOTWENDIGKEIT EINES QUALITÄTSMANAGEMENT	32
3.2. LEITLINIEN ZUR UMSETZUNG VON QUALITÄTSMANAGEMENT IN DIE PRAXIS	33
3.2.1. Definition, Aufgaben und Anforderungen an Leitlinien	33
3.2.2. Richtlinien, Empfehlungen – Unterschied zu LL	34
3.2.3. Entstehung einer Leitlinie	34
3.2.4 Beurteilung der Effektivität von Leitlinien	36
3.2.5. Kritik an Leitlinien	37
4. STUDIENZIELE	39
5. PATIENTEN UND METHODIK	41
5.1. DATENGRUNDLAGE UND UMFRAGEMETHODIK	41
5.1.1. Datengrundlage	41
5.1.2. Umfrage	42
5.1.3. Arztkollektiv	42
5.1.4. Patientenkollektiv	42
5.1.5. Fragebögen	42
5.1.5.1.Ärzte	42
5.1.5.2. Patienten	43
5.2. AUSWERTUNG	43
5.2.1. ÖGD- Befunde	43
5.2.2. Arzt- und Patientenfragebögen	43
5.3. DATENSCHUTZ	43
5.4. STATISTIK	44
6. ERGEBNISSE	45
6.1. FRAGEBOGENRÜCKLAUF	45
6.1.1. Patienten	45
6.1.2. Ärzte	45
6.2. DEMOGRAPHISCHE DATEN	45
6.3. DURCHGEFÜHRTE ÖGD	46
6.3.1. Indikationen und Diagnosen der ÖGD	46
6.3.2. Prämedikation	46
6.3.3. Biopsieentnahmen und Helicobacter pylori Status	48

6.4. PATIENTENAKZEPTANZ DER ÖGD	49
6.4.1. Anzahl der Voruntersuchungen	49
6.4.2. Erträglichkeit der Untersuchung	49
6.4.3. Weiterempfehlung an Freunde/ Bekannte	50
6.5. WISSENSSTAND DER PATIENTEN ÜBER DIE H.P.- INFektion	50
6.6. FACHRICHTUNG DER ZUWEISENDEN ÄRZTE	51
6.7. MEINUNG DER ÜBERWEISENDEN ÄRZTE ZU VERSTÄNDLICHKEIT, TERMINOLOGIE UND INHALT DER BEFUNDE	52
6.8. INDIKATIONEN ZUR ERADIKATIONSTHERAPIE	52
6.8.1. Gastroenterologen	52
6.8.2. Zuweisende Ärzte	53
6.9. ERADIKATIONSTHERAPIE	53
6.9.1. Therapieschemata	53
6.9.1.1. Gastroenterologen	53
6.9.1.2. Zuweisende Ärzte	55
6.9.1.3. Patienten	55
6.9.1.4. Therapieart und -dauer bei Untersuchern, Überweisern und Patienten	56
6.9.2. Änderung des Therapieschemas während der letzten 12 Monate	56
6.9.3. Nebenwirkungen und Abbruch der Therapie	57
6.10. KONTROLLUNTERSUCHUNGEN NACH THERAPIE	58
6.10.1. Gastroenterologen	58
6.10.2. Zuweisende Ärzte	58
6.10.3. Patienten	59
6.11. H.P.- STATUS NACH ERADIKATION	60
7. DISKUSSION	61
7.1. STUDIENMETHODIK	61
7.2. PATIENTENAKZEPTANZ DER OBEREN GASTROINTESTINALEN ENDOSKOPIE, PRÄMEDIKATION	62
7.3. ÄRZTEZUFRIEDENHEIT MIT ENDOSKOPIEBEFUNDEN	63
7.4. ERADIKATIONSTHERAPIE	64
7.4.1. Indikation	64
7.4.2. Eradikationsschema, Therapiedauer	67
7.4.3. Nebenwirkungen der Therapie	69
7.4.4. Kontrolluntersuchungen	70
7.5. SCHLUSSFOLGERUNG	72
ZUSAMMENFASSUNG	74
LITERATURVERZEICHNIS	76
ANHANG	94
ARZTFRAGEBOGEN	94
EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR PATIENTENBEFRAGUNG	94
PATIENTENFRAGEBOGEN	95

ABKÜRZUNGEN	96
LISTE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	97
DANKSAGUNG	99
CURRICULUM VITAE	100

1. Einleitung

Infektionen mit *Helicobacter pylori* (H.p.) gehören zu den auf der Welt am meisten verbreiteten. Man schätzt, dass mehrere Millionen Menschen mit H.p. infiziert sind (99, 144). Krienitz beschrieb bereits 1906 als der erste deutsche Wissenschaftler spiralförmige Bakterien in Präparaten von an Magenkrebs Verstorbenen (76, 105). In den fünfziger Jahren wurde eine mögliche infektiöse Pathogenese der Magenkrankheiten, insbesondere der Gastritis zugunsten der Säurehypothese von Karl Schwarz - „ohne Säure kein Ulkus“ (106) - endgültig verworfen. E.D. Palmer hat in einer umfangreichen Arbeit (105) nachgewiesen, dass das saure Milieu des Magens ein Wachstum von Bakterien nicht zulässt. Demnach entsprach ein Keimwachstum im Magen einer bakteriellen Besiedelung post-mortem.

Es dauerte bis zum Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts als Robin Warren, ein Pathologe und Barry Marshall, ein Gastroenterologe erneut das Wachstum von Bakterien im Magen nachwies (166). 1989 wurde der Keim von *Campylobacter pylori* in *Helicobacter pylori* umbenannt (58). Neben dem Nachweis der Assoziation von H.p. mit der antrum-betonten B-Gastritis wurde ein Zusammenhang zwischen der H.p.- Infektion und dem Ulkusleiden nachgewiesen. Anfangs wurde die infektiöse Pathogenese der Magenerkrankungen heftig angezweifelt. Mehrere klinische Untersuchungen zeigten jedoch, dass durch antibiotische Therapie nicht nur der *Helicobacter* aus der Magenschleimhaut zu eliminieren war, sondern dass parallel dazu auch die histologisch immer nachzuweisende Gastritis abheilte (107, 123). Dies führte u.a. zu einer Neuklassifizierung der Gastritis in die derzeit gültige, revidierte Sydney-Klassifikation (34, 140, s. Kap.2.1.2.1.1.). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen *Helicobacter pylori*- Elimination durch Antibiotikatherapie und dem Abheilen von Ulzera (78, 132, 133). Nachdem Langzeitergebnisse zeigten, dass nach Eradikation von H.p. die Rezidivrate des Ulkus duodeni auf etwa 6 % und die des Ulkus ventriculi auf etwa 4% sank (71), setzte sich die infektiöse Pathogenese des Ulkusleidens endgültig durch.

Die Fülle unterschiedlicher klinischer Therapiestudien zur H.p.- Eradikation und Heilung des Ulkusleidens einerseits und die Ausweitung der Therapieindikationen auf schwere Formen der Gastritis, die Nicht- ulzeröse Dyspepsie (NUD) und die Prävention des Magenkarzinoms sowie andere H.p.- assoziierte Erkrankungen, schuf große therapeutische und diagnostische Unsicherheiten. Insbesondere die Verunsicherung der die Patienten betreuenden Hausärzte und der wachsende Kostendruck im Gesundheitswesen machten die Erstellung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der H.p.- Infektion und assoziierter Erkrankungen notwendig. Im Jahre 1996 publizierte die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die nationale deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der H.p. Infektion (21).

Leitlinien sind ein Kernbestandteil des Qualitätsmanagements. Sie sind „wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlungen“, sollen der Verminderung unerwünschter Qualitätsschwankungen im Bereich der ärztlichen Versorgung dienen und dem Patienten eine sinnvolle Behandlung ermöglichen (6). Der Kreislauf von Erstellung, Verteilung, Umsetzung, Evaluierung und Neufassung von Leitlinien ist Voraussetzung einer akzeptierten und funktionierenden Strategie zur Qualitätsverbesserung in der Gesundheitsversorgung (73). Die Überprüfung der Disseminierung, Umsetzung und Akzeptanz der Leitlinien ist unbedingt erforderlich, um über ihre Wirksamkeit Aussagen treffen zu können.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob und in welchem Umfang unter Routinebedingungen die Leitlinie der DGVS verbreitet ist und angewandt wird. In diesem Zusammenhang wurde versucht, die Frage zu klären, wie sich Ärzte in der spezial- und hausärztlichen Versorgung von Patienten mit H.p.- Infektion und H.p.- assoziierten Erkrankungen an die Inhalte der Leitlinie (21) halten. Zudem sollte die Patientenakzeptanz und – compliance der Diagnostik und Therapie erfasst werden.

2. Helicobacter pylori Infektion und Magen-Darm-Erkrankungen

2.1. Helicobacter pylori und pathologische Veränderungen

2.1.1. Pathognomonische Eigenschaften von Helicobacter pylori

2.1.1.1. Morphologie und Eigenschaften

Helicobacter pylori ist ein gram-negatives, gebogenes, stäbchen- oder spiralförmiges Bakterium (166). Mit seinen 3-7 Flagellen (siehe Abb. 1.) besitzt es eine hohe Beweglichkeit.

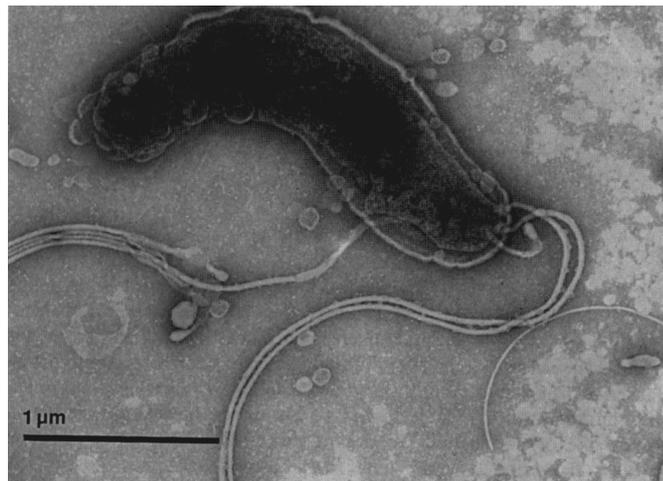


Abb. 1: Helicobacter pylori- Elektronenmikroskopische Ansicht

aus: P. Malfertheiner et al. *Helicobacter pylori*, 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart (126)

Zur eindeutigen mikrobiologischen Identifizierung sind ein stark positiver Ureasetest, ein positiver Katalasetest, ein positiver Oxidasetest, das Fehlen der Hippurat-Hydrolyse und eine fehlende Nitratreduktase nötig. Der Keim ist typischerweise resistent gegen Nalixidinsäure und sensibel auf Cefalotin (55, 126). Helicobacter pylori war der zuerst beschriebene Keim der Helicobacter –Spezies. Es handelt sich dabei um eine Art, die sehr wirtsspezifisch ist. Weitere Helicobacterarten finden sich auch bei anderen Säugetieren wie der Maus, der Katze, dem Hund und dem Schwein. Ein weiterer für den Menschen pathogener Helicobacter pylori ist Helicobacter heilmanii (68).

2.1.1.2. Pathogenese

Im Verlauf der H.p.- Infektion unterscheidet man zwischen einem akuten Infektions- und einem chronisch- persistierenden Krankheitsstadium.

Der Ablauf einer akuten H.p.- Infektion ist vor allem anhand einiger Selbstversuche (96, 107, 136) beschrieben worden. Nach oraler Aufnahme von *Helicobacter pylori* treten die Keime in Kontakt zur Mukusschicht des Magens (Chemotaxis und Assoziation). Durch die Urease des Keims wird über die Spaltung von Harnstoff das saure Magenmilieu lokal neutralisiert, was dem Keim das Überleben erlaubt (126, 129). Durch die spiralförmige Konfiguration und die hohe Beweglichkeit des Keims ist es ihm möglich, rasch auch durch den viskösen Mukus im Magen zur Mukosaoberfläche durchzudringen (126). Über Adhärenzfaktoren (Adhäsine), die im einzelnen noch nicht vollständig entschlüsselt sind, wird ein direkter Kontakt mit Magenepithelzellen möglich (126). Der so im Schleim eingebettete Keim kann sich weiter vermehren (110). Mittels Enzymen und Zytotoxinen (z.B. vakuolisierendes Zytotoxin A, Urease/ Ammoniak, Proteasen, Phospholipasen) schädigt H.p. die Zellen direkt (135). Durch akute unspezifische Immunreaktionen kommt es zuerst zu einer vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten bestehenden Infiltration der Tunica propria. Erst im weiteren chronischen Verlauf der Infektion kommen Plasmazellen und Lymphozyten dazu und führen damit zum histologischen Bild der chronisch aktiven Gastritis (69).

Der chronische Verlauf der H.p.- Gastritis ist durch die intestinale Metaplasie gekennzeichnet (27). Es kommt schließlich nach langen Jahren zur atrophischen Gastritis (77, 133). Aufgrund dieser histopathologischen Veränderungen wird *Helicobacter pylori* eine Rolle in der Magenkarzinomentstehung zugeschrieben (23, 77, 141).

Spezifische Immunantworten des Wirtsorganismus führen zur Bildung von Antikörpern der Klassen IgA und IgG, die sich serologisch nachweisen lassen. Es ist bisher dennoch unklar, warum der Körper trotz erfolgreicher Immunantwort in der Mehrzahl der Fälle nicht in der Lage ist, den Keim zu eliminieren und die Infektion zu beenden; dies ist nur in ca. 1% der Infektionen möglich (174).

Nur ein geringer Teil aller Infizierten entwickelt im Gegensatz zur immer vorkommenden chronischen Gastritis eine H.p.- assoziierte Erkrankung (132,

133). Es wird vermutet, dass dieses Phänomen zum einen auf den unterschiedlich starken Virulenzfaktoren des Bakteriums, möglicherweise auch auf einer verstärkten Immunreaktion des Wirts auf den Keim oder auf weiteren exogenen Faktoren, wie Lebensgewohnheiten (Rauchen, Stress, Ernährung usw.), Umwelteinflüssen und schließlich einer genetischen Prädisposition beruht (110).

2.1.2. Pathomorphologische Veränderungen

2.1.2.1. Gastritis

2.1.2.1.1. Klassifikation

Die Magenschleimhautentzündung wird in der „updated“ Sydney-Klassifikation (34, 139) nach topographischen (Antrum/Corpus/Cardia/Pangastritis), morphologischen (Grad der Entzündung, Aktivität der Entzündung, Atrophie des Drüsenkörpers, intestinale Metaplasie, Dichte der H.p.- Besiedelung) und ätiologischen (autoimmun, bakteriell, chemisch, radiogen, lymphozytär, granulomatös, eosinophil) Gesichtspunkten eingeteilt (siehe Abb. 2). Die zu bestimmenden Parameter setzen sich aus einem endoskopischen und einem histologischen Teil zusammen. Die Klassifikation dient zur Vereinheitlichung der Gastritisterminologie und soll dadurch eine Reproduzierbarkeit und klinisch sinnvoll Diagnosen ermöglichen.

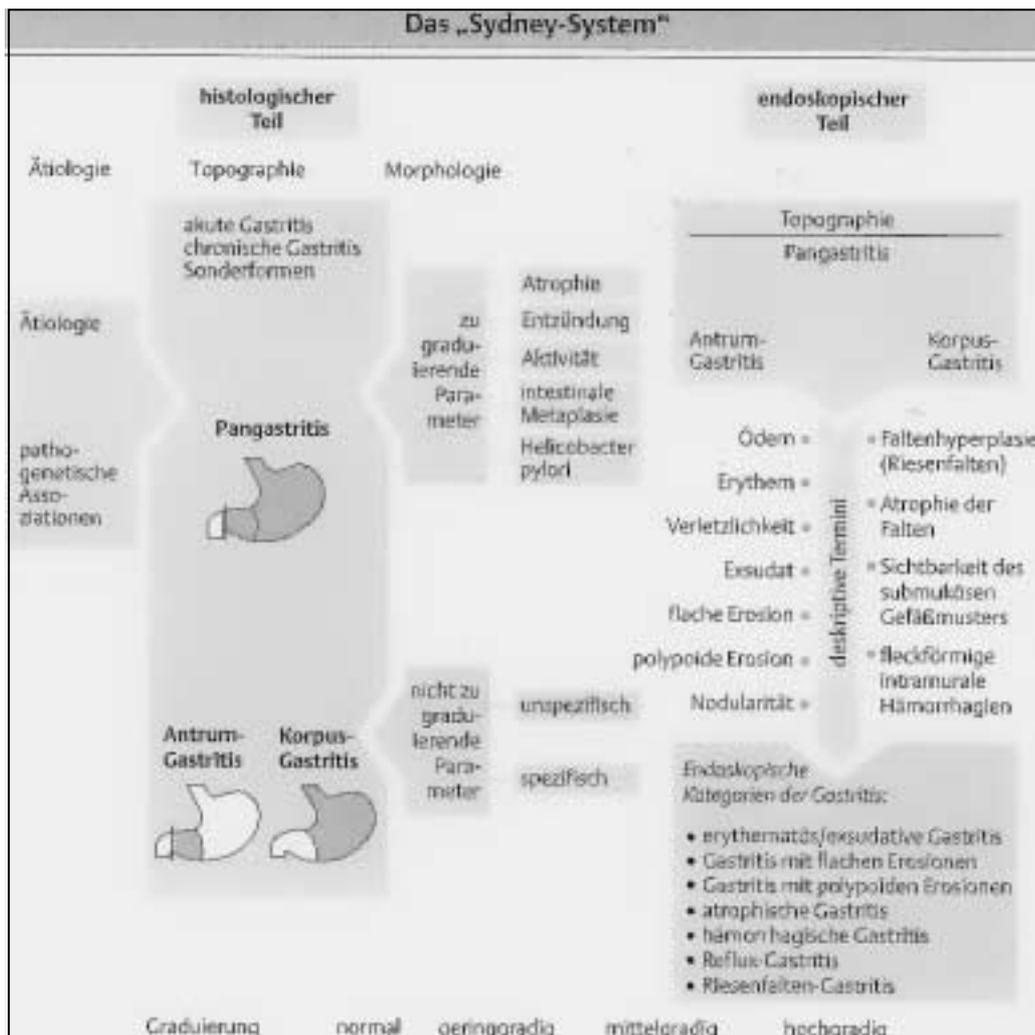


Abb. 2: Das „Sydney-System“ zur endoskopischen und histologischen Klassifikation und Graduierung der Gastritiden

aus: P. Malfertheiner et al. *Helicobacter pylori*, 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart (140)

2.1.2.1.2. H.p.- induzierte Gastritis

Insgesamt 80-90% aller Gastritiden werden durch *Helicobacter pylori* induziert (21, 139). Bei jeder Infektion bildet sich auf jeden Fall eine chronisch aktive Gastritis aufgrund der unter 2.1.1.2. beschriebenen Pathogenese aus. Das charakteristische histologische Muster wird von einem Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten in der Tunica propria bestimmt. Hierbei korrelieren die Infiltrationsdichte der Tunica propria mit Lymphozyten und Plasmazellen als Entzündungsgrad der Gastritis, die Infiltrationsdichte mit neutrophilen Lymphozyten als Aktivitätsgrad der Gastritis dienen und mit der Dichte der Kolonisation sehr gut (5).

Durch die Chronizität kommt es zum Ersatz des foveolären Epithels durch Regenerationsepithel und somit zur Schleimdepletion (139, 142). Ebenso

charakteristisch sind Mikroerosionen an der Mukosa, die sich zu chronischen Erosionen ausbilden können, die intestinale Metaplasie und fokale Atrophien (139). Diese Parameter finden, wie oben beschrieben, in der Sydneyklassifikation Berücksichtigung.

Eine Sonderform der H.p.- Gastritis stellt die Riesenfaltengastritis (M. Ménétrier) dar. Hier „kommt es aus bisher noch ungeklärten Gründen zu einer besonders starken entzündlichen Reaktion auf den H.p. in der säureproduzierenden Schleimhaut mit Ausbildung von lokalen und generalisierten Riesenfalten im Korpus und Fundus“ (139).

2.1.2.1.3. Helicobacter heilmannii -(H.h.-) Gastritis

Bei einem mikroskopischen Nachweis eines Keims in der Magenschleimhaut kann differentialdiagnostisch immer an eine mögliche Infektion mit dem ebenfalls menschenpathogenen Helicobacter heilmannii (H.h.) gedacht werden. Der Keim besiedelt jedoch meist nur das Antrum, es handelt sich zudem nur um eine geringgradige Gastritis ohne Schädigung des Oberflächenepithels und der Schleimproduktion. Es kommt selten zu Erosionen oder Ulzerationen. H.h. hat zudem eine charakteristische korkenzieherartige Form, ist lichtmikroskopisch in den Foveolae und intrazellulär zu finden und ist ca. 2-3 mal so lang wie sein Artgenosse H.p. (68).

2.1.2.2. H.p.- assoziierte Erkrankungen

2.1.2.2.1. Ulkus duodeni

Das Ulkus duodeni (DU) ist in ca. 95% mit einer antrumbetonten H.p.- Gastritis korreliert (94). Durch einen temporären Anstieg der Säureproduktion kommt es zu einer Senkung des pH im Bulbus duodeni. Wie auch im Magen können sich Erosionen bilden. Beim Abheilen dieser Erosionen werden sie durch eine gastrische Metaplasie ersetzt. Diese metaplastischen Schleimhautveränderungen sind nun die Grundlage zur H.p.- Besiedelung. Damit kommt es aufgrund des oben bereits beschriebenen Entzündungsverlaufs (s. Kap. 2.1.2.1.2.) zur weiteren Ausbildung von erosiven Veränderungen und schließlich einem Ulkus (20, 94, 172, 173).

Durch eine Eradikationstherapie können Ulkusrezidive verhindert werden (22, 45, 71, 83, 164). Die Rezidivrate der Ulkuskomplikationen (Blutung, Perforation, Stenose) kann ebenfalls durch eine Therapie deutlich reduziert werden (78, 92, 160). Die primäre Heilung des Ulkus (ventriculi und duodeni) kann bei einer Eradikationstherapie auch ohne zusätzliche antisekretorische Therapie gut erfolgen (34, 79, 154, 156).

2.1.2.2.2. Ulkus ventriculi

Auch das Ulkus ventriculi (UV) ist nach Ausklammern anderer Noxen, wie NSAR-Einnahme in mehr als 90% mit einer H.p.- Gastritis verbunden (139). Auch hier wurde gezeigt, dass Rezidive nach erfolgreicher Eradikationstherapie extrem selten sind (z.B. 131). H.p.- assoziierte Ulzera ventriculi sind meist im Antrum lokalisiert, da aufgrund der dort zumeist stärker ausgeprägten H.p.- Gastritis die Schleimhautschädigung durch „glanduläre Mikroerosionen“ die Ulkulentstehung begünstigt (139).

2.1.2.2.3. Nicht- ulzeröse Dyspepsie (NUD)

Unter NUD sind regelmäßig auftretende Oberbauchbeschwerden ohne den Nachweis einer ursächlichen pathomorphologischen Veränderung im oberen GIT zu verstehen (47). Ca. 40% der Bevölkerung leiden an rezidivierender Dyspepsie, etwa 1/3 davon geht zum Arzt, um die Beschwerden abklären zu lassen (72, 145). In epidemiologischen Studien sind ca. 50% der Untersuchten mit dyspeptischen Symptomen H.p.- positiv (7). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Beschwerden und H.p.- positivität ist bisher nicht nachgewiesen (143). Studien, die eine Eradikationstherapie zur Reduktion der Beschwerden bei Dyspeptikern untersucht haben, haben bisher keinen eindeutigen Vorteil gegenüber Placebo gezeigt (10, 41, 97, 155).

2.1.2.2.4. MALT- Lymphom

Beim MALT- (= „mucosa- associated lymphatic tissue“) Lymphom handelt es sich um ein extranodales Non-Hodgkin-Lymphom, dass in der Mehrzahl (60-70%) der Fälle die Schleimhaut des Magens befällt. Epidemiologische Studien, histomorphologische Untersuchungen, molekularbiologische Daten und tierexperimentelle Befunde zeigen einen Zusammenhang zwischen der

Entstehung von MALT- Lymphomen und einer chronischen H.p.- Infektion (44). Bei Befall mit H.p. wird das Risiko an einem MALT- Lymphom zu erkranken etwa um den Faktor 6 höher geschätzt (8). Die Eradikation des Keims bei niedrigmalignen Stadien (EI-EII1) hat in bisherigen Studien eine komplette Regression des Lymphoms in 58-90% der Fälle bisher gezeigt (44, 112, 150). Die Eradikationstherapie sollte dennoch bis auf weiteres unter klinischen Studienbedingungen erfolgen, da die genauen Pathomechanismen, die zur Heilung führen, noch nicht bekannt sind und es ferner ausgeschlossen sein sollte, dass es zu einem Rezidiv oder einem Übergang in ein hochmalignes Lymphom kommen kann (44, 155).

2.1.2.2.5. Magenkarzinom

In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass ein um den Faktor 2-10 erhöhtes Risiko besteht, im Langzeitverlauf einer H.p.- Infektion an einem Magenkarzinom zu erkranken (23, 46, 116, 141, 148). Die WHO hat den Keim bereits als Kanzerogen eingestuft (114). In Studien wird derzeit untersucht, ob ein bestimmtes Verteilungsmuster der Entzündungsaktivität (v.a. bei erhöhter Aktivität im Corpus; 5, 101) oder ein bestimmter virulenter Stamm (141) dafür ursächlich sein könne. Patienten mit einem Ulcus duodeni scheinen ein niedrigeres Risiko zu haben an einem Magenkarzinom zu erkranken (114). Aber auch Umwelteinflüsse und die genetische Prädisposition spielen eine Rolle (114, 141).

2.2. Epidemiologie

Seit der Entdeckung des Keims gab es viele Arbeitsgruppen, die sich mit der Inzidenz und Prävalenz der Infektion, der Altersverteilung, den Übertragungswegen, und möglicher Risikofaktoren einer Infektion beschäftigten.

2.2.1. Prävalenz, Altersverteilung und mögliche Risikofaktoren der Infektion

Die Prävalenz der H.p.- Infektion ist je nach untersuchter sozialer Gruppe in den Studien stark variabel.

In allen Studien zur Epidemiologie der H.p.- Infektion fällt eine eindeutige Abhängigkeit der Infektionshäufigkeit vom Alter auf . Die Prävalenz des Erregers steigt mit zunehmendem Alter als Kohortenphänomen an. Abbildung 2 zeigt diesen Zusammenhang anhand einer Zusammenschau der Ergebnisse mehrerer großer Studien (74, 134, 168).

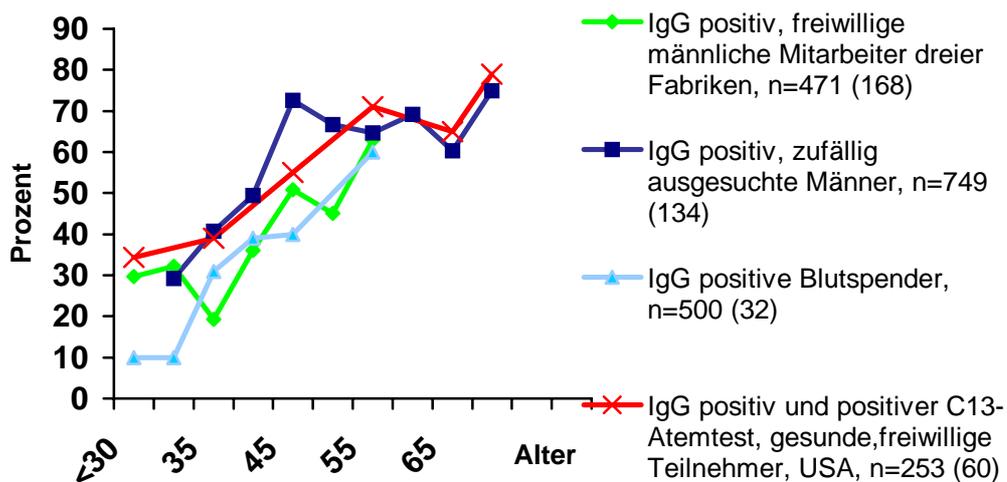


Abb. 3 Prävalenz der H.p.- Infektion in Abhängigkeit vom Alter

Sitas et al. (134), Malaty et al. (93), die Eurogast Study Group (39) und Graham et al. (60) zeigten in Ihren Arbeiten, dass die H.p.- Infektion bei niedrigen sozioökonomischen Verhältnissen deutlich öfter vorkommt. In weiteren Arbeiten (29, 42, 49, 102, 168) wurde gezeigt, dass besonders die sozialen Verhältnisse während der Kindheit, wie z.B. das Teilen des Betts mit anderen, mangelndes fließendes Wasser, enge Wohnverhältnisse und ähnliches, eine wichtige Ursache für eine spätere H.p.- Positivität sind. Damit lässt sich wohl auch erklären, warum die H.p.- Infektion häufiger in Ländern mit hoher Armutsrate (99) vorkommt.

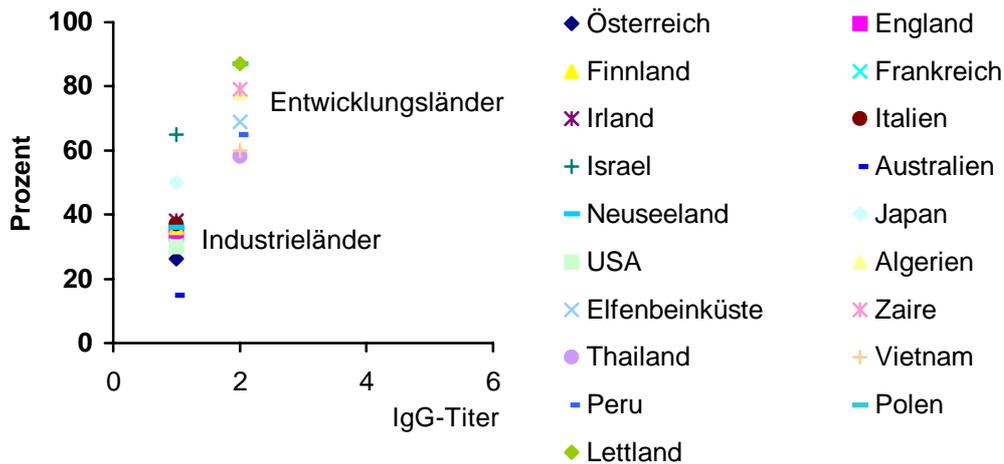


Abb. 4: Globale H.p.-Prävalenz

Übergewicht (40) und der regelmäßige Genuss koffeinhaltiger Getränke (115) sind mögliche weitere Risikofaktoren zum Erwerb einer H.p.- Infektion. Hingegen scheinen Rauchen (39, 60), der Genuss alkoholischer Getränke (39, 60) und die Einnahme von NSAR (60) keine eindeutige Rolle beim Erwerb des Keims zu spielen. Besitzer von Haustieren sind in der Regel öfter gefährdet sich mit einer *Helicobacter pylori*- ähnlichen Spezies zu infizieren (100).

2.2.2. Übertragungswege

Der genaue Übertragungsweg ist bis heute nicht geklärt (174). Enge Personenkontakte spielen eine Hauptrolle in der Übertragung (168, 174). Eine Reihe Argumente sprechen für eine *fäkal-orale* Übertragung (99, 151, 174), insbesondere da der Keim im Stuhl mittels PCR nachweisbar und auch daraus anzüchtbar ist.

Eine Reihe von Erkenntnissen sprechen jedoch für eine *oro-orale* Transmission, so wurde der Keim auch im Speichel und in Zahnplaques infizierter Personen nachgewiesen (174). In der San Marino Studie (50) zeigt sich eine deutliche Korrelation von Prothesenträgern und H.p.- positivität. Schütze et al wiesen nach, dass Ehepaare bei einer Reinfektion die gleichen Genotypen wie der Partner aufwiesen (128). Georgopoulos et al. (51) zeigten ebenfalls mittels molekularer Typisierung der H.p.- Stämme von Ehepartnern einer/s Ulkuskranken die Möglichkeit einer Übertragung zwischen Personen, die in engem Kontakt stehen.

Gastroskope und Zangen können auch nach nur manueller Reinigung H.p. übertragen (174). Eine den DGVS- Richtlinien (38, 123a) entsprechende Endoskopaufbereitung und –desinfektion von endoskopischem Zubehör verhindern eine H.p.- Übertragung zuverlässig (28).

2.2.3. Häufigkeit der symptomatischen Helicobacter- pylori- Infektion (125)

Über die Symptome und den Verlauf der akuten Helicobacter- Infektion haben einige Selbstversuche Aufschluss gegeben (96, 136). Trotzdem kann man heute noch keinen eindeutigen Symptomenkomplex der H.p.-Infektion zuordnen. Insbesondere kann bei den möglichen Symptomen nicht zwischen einer akuten und einer chronischen Infektion unterschieden werden.

Die Infektion kann klinisch völlig inapparent verlaufen. Werden Symptome bei gleichzeitiger H.p.- Positivität beobachtet, handelt es sich dabei meist um relativ unspezifische Oberbauchbeschwerden, wie z.B. epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Blähungen, postprandiales Völlegefühl, Erbrechen und sogar Sodbrennen, wie sie auch bei morphologischen Veränderungen wie der Refluxösophagitis, dem Ulkus ventriculi/ duodeni oder sogar dem Magenkarzinom vorkommen können.

Die Häufigkeit der Symptomatik einer H.p.-Infektion schwankt innerhalb der Studien beachtlich. In einigen Studien ist ein positiver Zusammenhang zwischen Symptomen und dem Vorhandensein des Erregers gefunden worden, den andere Studien wieder in Frage stellen (115).

In keiner der epidemiologischen Studien ist jedoch eine morphologische Diagnostik mittels Endoskopie des Studienkollektivs unternommen worden (z.B. 125), so dass man bei angegebener Symptomatik nicht zwischen Patienten mit H.p.-Infektion ohne morphologische Veränderungen und Patienten mit Folgeerkrankungen, wie z.B. einem Ulkus duodeni unterscheiden kann.

2.3. Diagnostik

Einen „Goldstandard“ mit einer 100%-igen Sicherheit in der Diagnostik des Helicobacter pylori gibt es nicht. Die Sicherheit eines Tests steigt mit der

vorhandenen Anzahl an Bakterien im Magen und mit der Genauigkeit der Durchführung des Tests (146). Im folgenden werden die heute in der Routine verwendeten Testmethoden besprochen. Eine Kombination der Methoden macht Sinn, um die Treffergenauigkeit zu erhöhen (81).

2.3.1. Nichtinvasive Diagnostik

2.3.1.1. ^{13}C –Harnstoff - Atemtest (AT)

Hierbei wird dem Patienten ^{13}C -markierter Harnstoff¹ oral mit einem Säurezusatz (z.B. Zitronensäure, Orangensaft) zur Ansäuerung des Mageninhalts und damit Steigerung der H.p.- Ureaseaktivität verabreicht. Vor der Aufnahme des markierten Harnstoff (I) und 20-30 Minuten danach (II) wird je eine Atemprobe gesammelt. Der verabreichte Harnstoff wird im Magen durch die Urease in CO_2 und NH_3 gespalten. In der 2. Atemprobe (20-30 Minuten nach Harnstoffaufnahme) kann bei H.p.- positivität ein Anstieg der ^{13}C - Harnstoff- Konzentration massenspektrometrisch oder infrarotspektrometrisch im Vergleich zur Probe I (Leerwert) bestimmt werden.

Der Vorteil des Tests ist seine einfache Durchführbarkeit, die Sensitivität liegt bei 90-98%, die Spezifität bei ca. 99% (30, 55, 90, 111, 121). Beim Einsatz als Erstuntersuchung ist zu beachten, dass der Atemtest keine Aufschlüsse über morphologische Veränderungen und H.p.- assoziierte Erkrankungen gibt. Als Eradikationskontrolle- wenn kein endoskopisches Follow- up (z.B. beim Ulcus duodeni) notwendig ist- ist er geeignet und sollte ca. 4-6 Wochen nach Therapieende durchgeführt werden (21, 124). Falsch negative Ergebnisse kommen vor allem bei gleichzeitiger Einnahme von Wismutpräparaten, Antibiotika und seltener auch bei Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren vor (55). Bei Patienten mit voroperiertem Magen (z.B. nach partieller Gastrektomie) ist aufgrund der veränderten Anatomie mit einer Änderung der Passagezeit zu rechnen. Der Test ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet.

¹ ^{14}C ist ebenso einsetzbar, jedoch aufgrund der Radioaktivität ist eine Einhaltung des Strahlenschutzes zu beachten. ^{13}C hat zudem den Vorteil, dass es auch bei Kindern unbedacht anzuwenden ist.

2.3.1.2. Serologie

Wie bereits in Kapitel 1.1.2. beschrieben kommt es im Verlauf der Infektion zur Antikörperbildung. Die serologischen Nachweisverfahren haben eine hohe Treffsicherheit für IgG- Antikörper. IgA- Antikörper sind weniger für den diagnostischen Nachweis geeignet (65). Die Antikörpertiter lassen sich im ELISA-Verfahren oder mittels Latex-Agglutination nachweisen. Ihr Vorteil ist eine einfache und kostengünstige Durchführung des Tests. Der Test eignet sich nur als Screeningverfahren, da wie beim AT keine morphologische Diagnostik des Magens und damit die exakte Beurteilung des Ausmaß der Erkrankung möglich ist. Zur Eradikationskontrolle ist der Test nur sehr bedingt verwendbar, da bei einigen Patienten auch bei erfolgreicher Eradikation die Antikörpertiter nur abfallen, ohne einen Nullwert zu erreichen. Um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, sollten zum einen mindestens 6 Monate zwischen Eradikation und Kontrolle durch die Serologie liegen (75), zum anderen sind eventuell mehrere Tests nötig, um den kontinuierlichen und anhaltenden Abfall der Antikörpertiter nachzuweisen, denn auch bei nicht vollständig eradizierten Patienten kann es zu einem vorübergehenden Abfall der Titer kommen (31). Unter diesen Voraussetzungen sind Sensitivität und Spezifität mit denen des AT und des Ureaseschnelltests (s. 3.2.2) vergleichbar (30).

2.3.2. Invasive Diagnostik

Invasive Verfahren setzen eine Endoskopie mit Biopsieentnahme voraus.

2.3.2.1. Histologie

Mit der histologischen Untersuchung sind die meisten Aussagen über Vorhandensein, Ausprägung und Folgen der Infektion zu treffen. Es lässt sich nicht nur der Keim selbst diagnostizieren, sondern bereits mikroskopische Veränderungen der Mukosa, wie unter Kap. 1.2.1.1. beschrieben, feststellen. Es sollten dazu je 2 Partikel aus dem Antrum und Corpus entnommen werden. Der Keimnachweis kann bereits in der Hämatoxylin- Eosin- Färbung erfolgen. Die Warthin- Starry- Färbung, eine Versilberungstechnik oder auch eine modifizierte Giemsa-Färbung bieten einen optimalen Kontrast der Keime (84). Die Sensitivität

wird mit ca. 90% bei 2 entnommenen Partikeln (122) angegeben. Die Spezifität wird zwischen 98– 100% angegeben (30, 111).

2.3.2.2. Ureaseschnelltest (z.B. CLO-, HUT®-, Jatrox®- Test)

Hier wird dem entnommenen PE- Partikel Harnstoff und ein Indikator (z.B. Phenolrot) zugesetzt. Durch die H.p.- Ureaseaktivität entsteht Ammoniak und bedingt eine pH- Veränderung und damit einen Umschlag der Indikatorfarbe innerhalb von wenigen Minuten (idealerweise 30 Minuten jedoch bis max. 24 Stunden beim HUT®- Test). Der Test erreicht eine Sensitivität von ca. 90 bis 95% bzw. eine Spezifität von ca. 95 bis 100% (30, 111). Die Sensitivität lässt sich bei Entnahme von 2 PE aus Antrum oder/ und Corpus steigern. Durch die Schnelligkeit eignet er sich optimal als Diagnostikverfahren, wenn sofort eine Therapie eingeleitet werden soll. Er ist ebenfalls gut zur Überprüfung des Eradikationserfolges nach etwa 4 Wochen geeignet (124).

2.3.2.3. Mikrobiologische Verfahren

2.3.2.3.1. Kultur, ϵ -test

Diesem Verfahren kommt aufgrund der Möglichkeit der gleichzeitigen Resistenzbestimmung mit zunehmender Anzahl von Resistenzentwicklungen der Keime eine wachsende Bedeutung zu. Es gelingt in etwa 95 % der Fälle eine Kultur bei positivem H.p.- Status anzuzüchten (55). Experimentell ist es auch gelungen den Keim aus Stuhlkulturen anzuzüchten (2, 151).

2.3.2.3.2. Polymerasenkettenreaktion (PCR)

Es handelt sich hier um eine sehr empfindliche Methode, die durch den Nachweis H.p.- spezifischer Gene (z.B. ureC, cagA) und Genprodukte charakterisiert ist. Die Methode lässt nicht nur eine Aussage über das Vorhandensein des Keims, sondern auch über dessen Risikoprofil zu, durch Nachweis bestimmter, die Virulenz des Keims beeinflussender Gene (26). Mittels PCR lässt sich keine Aussage über die Lebensfähigkeit und Komplettheit des Keims treffen, da bereits nur Bakterienanteile (z.B. Hülle) zum Nachweis ausreichen.

2.4. Aktuelle Diagnostik- und Therapieempfehlungen

2.4.1. Problem der Kosteneffizienz/ Effektivität

Bei peptischen Ulzera im Magen und Zwölffingerdarm sind in verschiedenen Studien hierzu Kosteneffektivität und Vorteile für Patienten der H.p.- Eradikation bewiesen (35, 41, 61, 64, 88, 138, 153, 161). Bei anderen Indikationen wie der Gastritis, der NUD, dem MALT- Lymphom gibt es derzeit noch keine eindeutigen evidenzgestützten Effektivitätsnachweise der H.p.- Eradikation (104). Außerdem ist es durchaus denkbar, dass einige H.p.- Varianten sogar symbiotisch sind und gar nicht eradiziert werden müssten (9).

Leitlinien fassen Expertenempfehlungen zusammen (siehe Kapitel 3). Damit sollen die aktuellen Ergebnisse der klinischen Studien in den klinischen Alltag einfließen. Deshalb sollen hier die wichtigsten Inhalte der amerikanischen (109, 137), europäischen (95, 149) und deutschen Leitlinie (21) zu Diagnostik, Indikation und Therapie der H.p.- Infektion in einer kurzen Übersicht vorgestellt werden.

2.4.2. Indikationen

H.p. ist für die chronische Gastritis und eine Reihe Folgeerkrankungen verantwortlich (s. Kap. 2.1.2.). Zusätzlich wird dem Keim eine Rolle bei der Verursachung einer Reihe extraintestinaler Erkrankungen (z.B. Urtikaria) unterstellt. Daneben sind Risikopatienten für ein Ulkus oder Magenkarzinom (NSAR- Einnahme, bzw. positiver Familienanamnese) bei einer Indikation zur Eradikation berücksichtigen. Des weiteren bleibt die Frage, ob und wann soll man bei Patienten mit intestinalen Metaplasien, Atrophie eine Therapie beginnen soll? In Studien wurde zudem ein Anstieg der Inzidenz einer Refluxösophagitis nach Eradikation (40) festgestellt, so dass sich daraus die Frage erhebt, ob eine Eradikation bei bestimmten Patienten nicht auch zu unerwünschten Wirkungen führt und bestimmte Keimstämme prophylaktische Wirkungen besitzen könnten. Deswegen ist die Frage, ob alle Patienten mit H.p.-Infektion prophylaktisch zu eradizieren sind, zu verneinen.

Lee et al. (86) haben 8 verschiedene europäische Leitlinien untersucht. Danach ist es allgemein anerkannt bei peptischem Ulkusleiden zu eradizieren. Bei

Patienten mit NSAR- Einnahme wird bei Auftreten eines Geschwürs vor einer weiteren Einnahme bei H.p.- Positivität eine Eradikation empfohlen. Eine prophylaktische Eradikation wird nicht angeraten. Bei Dyspepsie herrscht die meiste Unklarheit, so wird in einigen Leitlinien (86) die häufig rezidivierende Dyspepsie, in der Leitlinie der EHPSG (95, 149) eine schwere Gastritis (erosiv) als Indikation gesehen, in der deutschen Leitlinie (21) wird nur die NUD als relative Indikation angegeben. Die DGVS- Leitlinie hält die Eradikation zur Magenkarzinomprophylaxe für nicht gerechtfertigt. Die EHPSG sagt, dass bei einer positiven Familienanamnese und H.p.- Positivität durchaus eine Therapie erfolgen kann. Bei MALT- Lymphom, Riesenfaltengastritis sollte die Eradikation zunächst nur unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen. Zwischen extraintestinalen Manifestationen und H.p. sind bisher keine eindeutigen Zusammenhänge nachgewiesen, so dass es auch keine Routineeradikation geben soll. Abb. 5 zeigt eine Übersicht über die vorgeschlagenen Indikationen der DGVS und EHPSG.

Absolute Indikationen	Relative Indikationen	Keine Therapieindikation
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nach endoskopisch gesichertem Ulcus duodeni/ Ulcus ventriculi ✓ Ulcusblutung (Notfall) ✓ Verdacht auf Riesenfaltengastritis* ✓ Verdacht auf niedrig-malignes MALT- Lymphom* • erosive Gastritis (92) • Nach Resektion eines Magenfrücarcinoms 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Funktionelle Dyspepsie • positive Familienanamnese bzgl. Magenkarzinom • PPI- Langzeitbehandlung bei Refluxerkrankung • geplante oder bereits durchgeführte Therapie mit NSAR • Nach operativer Therapie bei peptischem Ulkus • Auf Patientenwunsch 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prophylaxe des Magenkarzinoms • Prophylaxe des Magenkarzinoms ohne existierende Risikofaktoren • Asymptomatische Personen • Erkrankungen außerhalb des Verdauungstrakts
<p>* unter klinisch-kontrollierten Studienbedingungen</p>		
<p>Zeichenerklärung: ✓ LL der DGVS (21) • LL der EHSG (95, 149), Punkte ergänzend oder abweichend von den LL der DGVS .</p>		

Abb.5: Indikationen zur H.p.- Therapie

2.4.3. Das optimale Therapieschema

Die optimale H.p.- Eradikationstherapie ist ein kontinuierliches Forschungsthema. H.p. zeigt in vitro hohe Antibiotikasensitivität (117). In vivo befindet sich der Keim jedoch schwer zugänglich unter der Mukusschicht in einem stark sauren Milieu. Da es kein geeignetes Tiermodell für die H.p.- Infektion gibt, ist das Finden der besten Therapie vor allem von klinisch kontrollierten Studien abhängig (158, 170). Eine gute Eradikationstherapie sollte eine hohe Patientencompliance und eine einfache Durchführbarkeit aufweisen, effektiv (Eradikationsraten (ER) >80-90%), nebenwirkungsarm und kostengünstig sein (s. auch 2.4.6.).

Die am häufigsten eingesetzten Medikamente sind Wismut, Säureblocker (H₂-Blocker und PPI) und Antibiotika (Tetrazykline, Amoxicillin, Nitroimidazole (Metronidazol und Tinidazol) und Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin)) (159). Dabei zeigten *Monotherapien* eine niedrige Nebenwirkungsrate, erreichten jedoch maximal mit Clarithromycin eine ER zwischen 36-42% (125). Im Vergleich dazu beträgt die spontane Elimination des Keims bei Kindern ca. 1%, bei Patienten mit starker atrophischer Gastritis jedoch sogar bis 50% (174). Bei *Dualtherapien* (Säureblocker+ 1 Antibiotikum) stiegen die ER auf maximal ca. 70% (Clarithromycin (hochdosiert, >1g/d) + PPI) (120). Erst *Dreifachtherapien* mit einem PPI und 2 Antibiotika zeigten in den Studien eine ER über 80%, jedoch stiegen ebenfalls die Nebenwirkungsraten je nach Schema sogar auf bis zu 30% und damit auch die Abbruchsraten (156, 158, 170).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Kombinationen, der Anzahl an Patienten, die im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden und Ihrer Eradikationsraten, die mittels einer gepoolten Analyse aus den Intention- to- treat-Daten errechnet wurden (159, 159a). Die meisten Studien wurden zur PPI-basierten Tripeltherapie durchgeführt. Bei dieser Therapieart zeigten sich die geringsten Unterschiede in den einzelnen Antibiotikakombinationen, auch hatte hier eine geringfügige Änderung der Dosierung den kleinsten Einfluss auf die Eradikationsquote. Diese Therapie ist damit am wenigsten von der Compliance der Patienten abhängig, was einen Vorteil gegenüber der Wismut- basierten- Tripeltherapie ist.

Tabelle 1: Metaanalyse klinisch- kontrollierter Studienergebnisse für die häufigsten Therapiekombinationen zur H.p.- Eradikation (nach Unge et al. (159, 159a))

Therapie- kombination	Anzahl der Studien	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	mittlere Eradikations- rate (intention-to- treat- Daten)
Wis/Nit/Tet	30	1131	82%
Wis/Nit/Amo	4	230	75%
H2-B/Wis/Nit/Tet	3	128	68%
H2-B/Wis/Nit/Amo	15	607	65%
H2-B/Nit/Amo	132	3996	65%
Ome1/Amo	43	keine Daten	54%
Ome2/Amo	“	“	62%
Ome/Cla	4	57	66%
Lan/Amo/Nit	1	25	82%
Lan/Amo/Mac	5	136	82%
Lan o. Pan/Nit/Mac	22	1726	82%
Ome/Amo/Nit	17	902	84%
Ome/Amo/Mac	20	824	85%
Ome/Nit/Mac	3	38	87%

Abkürzungen: Wis= Wismut H2-B = H2-Blocker, Nit= Nitroimidazol, Tet= Tetrazyklin, Amo= Amoxicillin, Cla= Clarithromycin, Mac= Macrolide, Ome= Omeprazol, Ome1= Omeprazol 1xtgl., Ome2= Omeprazol 2xtgl., Lan= Lansoprazol, Pan= Pantoprazol

Nicht nur die Art und Anzahl der verwendeten Medikamente, sondern auch die Tagesdosis und Dauer der Therapie beeinflussen die Compliance der Patienten, Nebenwirkungsraten, Durchführbarkeit und somit auch die Eradikationsraten. Eine Kosten- Nutzen- Analyse zur optimalen Dosierung zeigte (153), dass eine PPI-basierte Tripeltherapie mit Nitroimidazolen (z.B. Metronidazol 400mg) und Clarithromycin (250mg) eine 2x tägliche Dosierung der Antibiotika mit einer niedrigeren Gesamtdosis erfordert und demnach günstiger ist als eine PPI-basierte Dualtherapie mit einem der beiden Antibiotika.

Ein optimales Schema, das kostengünstig, hocheffektiv und ohne Nebenwirkungen ist, gibt es trotzdem nicht (9, 159). Aufgrund der Studien zeigt sich jedoch ein Trend in Richtung PPI- basierter 3- fach- Therapien (120). Einige

nationale Leitlinien lassen aber noch große Freiräume bezüglich der verwendeten Antibiotika und Wismut- basierter Therapien, wie das nächste Kapitel zeigt.

2.4.4. H.p.- Therapie- Leitlinienempfehlungen

2.4.4.1. DGVS- Leitlinie (21)

In der Leitlinie zur H.p.- Eradikation wird die modifizierte „Italienische“ Tripel-Therapie empfohlen:

Medikament	Dosierung	Dauer
PPI	2xtäglich Standarddosis	7 Tage
Clarithromycin	2xtäglich 250mg	7 Tage
Metronidazol	2xtäglich 400mg	7 Tage

Nebenwirkungsrate: 15 %, Therapieabbrüche: <5%, Kosten: ca. DM 210.-

Als Alternative, bzw. beim primären Versagen der „italienischen“ Tripeltherapie² ist die modifizierte „französische“ Tripel-Therapie empfohlen:

Medikament	Dosierung	Dauer
PPI	2xtäglich Standarddosis	7 Tage
Clarithromycin	2xtäglich 500mg	7 Tage
Amoxicillin	2xtäglich 1000mg	7 Tage

Nebenwirkungsrate: ca. 30 %, Therapieabbrüche: <5%, Kosten: ca. DM 330.-

Wegen der hohen Nebenwirkungsrate wird als Reserveschema bei Therapieversagen die Quadrupeltherapie empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe eines PPI ist sie auch bei Metronidazol- resistenten H.p.- Stämmen noch erfolgreich:

² Bei vorherigem Therapieversagen einer „italienischen“ Tripeltherapie wird empfohlen, die „französische“ Tripeltherapie mit 4-facher PPI- Dosis oder einer Therapiedauer von 10 Tagen anzuwenden.

Medikament	Dosierung	Dauer
PPI	2xtäglich Standarddosis	Tag 1-10
Wismutsalz	4xtäglich	Tag 4-10
Tetrazyklin	4xtäglich 500mg	Tag 4-10
Metronidazol	3xtäglich 400mg	Tag 4-10

Nebenwirkungsrate: ca. 80 %, Therapieabbrüche: 5-10%, Kosten: ca. DM 280.-

Als *Alternative* zu Metronidazol 400mg wird Tinidazol 500mg angegeben. Alle anderen Antibiotika sollten nicht durch ähnliche Substanzen ersetzt werden.

Als *PPI* sind alle verfügbaren Substanzen einsetzbar. Standarddosierungen sind: Omeprazol =20mg, Lansoprazol =30mg und Pantoprazol =40mg.

H2- Rezeptorblocker werden primär nicht empfohlen, da diese Substanzen noch nicht für ausreichend evaluiert gehalten werden.

Eine *antisekretorische Nachbehandlung* wird nur bei Patienten mit anhaltenden Beschwerden und/ oder mit dauerhafter NSAR- Einnahme für erforderlich gehalten.

Eine *Dualtherapie* wird in dieser Leitlinie nicht empfohlen, da die Eradikationsraten in den Studien mit <70-80% unter denen der Tripeltherapie (>90%) liegen und damit für nicht effizient genug gehalten werden.

2.4.4.2. Europäische Empfehlung der European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG): „Maastricht- Konsensus- Konferenz“ (95,149)

Aufgrund hoher Effizienz (Eradikationsraten als Intention- to- treat- Analysen in Therapiestudien mind. >80%), niedrigen Nebenwirkungsraten und guter Patientencompliance werden folgende Schemata in angegebener Reihenfolge empfohlen:

- Modifizierte „italienische“ Tripeltherapie (siehe 2.4.4.1)
- Modifizierte „französische“ Tripeltherapie (siehe 2.4.4.1), wenn Metronidazolresistenz bekannt oder wahrscheinlich ist.

- Wenn Clarithromycinresistenz wahrscheinlich oder bekannt ist:

Medikament	Dosierung	Dauer
PPI	2xtäglich Standarddosis	7 Tage
Amoxicillin	3xtäglich 500mg	7 Tage
Metronidazol	3xtäglich 400mg	7 Tage

Bei *Therapieversagen* sollte ein erneuter Eradikationsversuch nach vorhergehender Sensitivitätsbestimmung erfolgen oder eine Quadrupeltherapie (siehe 2.4.4.1) eingesetzt werden.

H2- Blocker werden nicht empfohlen, da PPI- basierte Therapien laut Studien überlegen erscheinen.

2.4.4.3. Amerikanische Empfehlungen

2.4.4.3.1. NIH- Konsensusempfehlungen von 1994 (109)

Das optimale Therapieschema sollte unter den Therapiemöglichkeiten anhand den Gesichtspunkten der Effizienz (Eradikationsrate), der Patientencompliance, Nebenwirkungen und der Kosten ausgewählt werden.

Folgende Therapieschemata werden erwähnt:

- Wismuth- Salicylat + Tetrazyklin + Metronidazol (ER= 90%)
- Wismuth- Salicylat + Amoxicillin + Metronidazol (ER= >80%)
- Ranitidin + Metronidazol + Amoxicillin (ER= ca. 90%)
- Omeprazol + Amoxicillin (ER=>80%), Omeprazol mind. 2x täglich, Therapiebeginn mit Omeprazol zur gleichen Zeit wie Amoxicillin, da eine alleinige Vorbehandlung mit Omeprazol die Eradikationsrate senken würde.

Es sind keine *Dosierungen* angegeben. Die Mindestbehandlungsdauer bei Dual-/ Tripeltherapien sollte *2 Wochen* betragen.

Antisekretorische Medikamente werden empfohlen, doch fehlen genaue Angaben zu Art, Dosis und Therapiedauer.

Falls die Symptome weiterbestehen wird eine erneute Diagnostik für nötig erachtet.

Nebenwirkungen sind bei Tripeltherapien häufiger, führen jedoch selten zum Therapieabbruch.

2.4.4.3.2. Konsensusempfehlungen des American College of Gastroenterology von 1996 (137)

Als erstes wird die Kombination aus Wismut und je zwei von vier möglichen Antibiotika in folgender Reihenfolge empfohlen:

Kombinationen	Dauer	ER
Wismut + Metronidazol + Tetrazyklin	1 Woche	86-90 %
Wismut + Metronidazol + Tetrazyklin	2 Wochen	88-90 %
Wismut + Metronidazol + Tetrazyklin + Omeprazol/ Lansoprazol	1 Woche	94-98 %
Wismut + Metronidazol + Amoxicillin	1 Woche	75-81 %
Wismut + Metronidazol + Amoxicillin	2 Wochen	80-86 %

Die Angaben gelten für folgende Dosierungen:

- Wismut(subsalicylat) 4 x täglich 2 Tabletten
- Tetracyclin 4 x täglich 500 mg
- Metronidazol 4 x täglich 250 mg
- Amoxicillin 4 x täglich 500 mg
- Omeprazol 2 x täglich 20 mg
- Lansoprazol 2 x täglich 30 mg

Alternativantibiotikum für Metronidazol:

- Clarithromycin 2-3 x täglich 500 mg

Als weitere Therapiemöglichkeiten werden PPI (Omeprazol, alternativ Lansoprazol) mit zwei von drei möglichen Antibiotika in den folgenden Kombinationen empfohlen:

Kombinationen	Dauer	ER
PPI + Metronidazol + Clarithromycin	1 Woche	87-91 %
PPI + Amoxicillin + Clarithromycin	1 Woche	86-91 %
PPI + Metronidazol + Amoxicillin	1-2 Wochen	77-83 %

Folgende Dosierungen sind für diese Therapien angegeben:

- Omeprazol 2 x täglich 20 mg

- | | | |
|------------------|-------------|---------|
| - Lansoprazol | 2 x täglich | 30 mg |
| - Clarithromycin | 2 x täglich | 500 mg |
| - Metronidazol | 2 x täglich | 500 mg |
| - Amoxicillin | 2 x täglich | 1000 mg |

Die *Säuresuppression* (z.B. Omeprazol) wird zur Linderung der Symptomatik der Ulkuserkrankung empfohlen. *Zusätzliche Säureblockade* ist nach diesen Leitlinien indiziert bei großen , komplizierten oder therapierefraktären Ulzera bis die H.p.-Eradikation nachgewiesen ist.

2.4.5. Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen nach 4 - 6 Wochen werden in der DGVS- Leitlinie (21), der „europäischen“ Konsensuskonferenz (95,149) und der Leitlinie des American College of Gastroenterology (137) als sinnvoll erachtet. Bei unkomplizierten Ulzera duodeni wird in allen 3 Empfehlungen der C¹³- Atemtest angegeben. Bei komplizierten Duodenalulzera, bei allen Magenulzera und niedrigmalignen MALT-Lymphomen muss eine erneute Gastroskopie mit PE- entnahme für Histologie zum Ausschluss eines Malignoms erfolgen. In Fällen mit unvollständiger Behandlung, geringer Effizienz oder geringer Patienten- Compliance sollte ebenfalls eine Eradikationsbestätigung (z.B. Ureaseschnelltest) erfolgen. Die H.p- Serologie wird als eine nicht adäquate Kontrollmethode in der DGVS- Leitlinie (21) beschrieben, wohingegen die Leitlinie des American College of Gastroenterology (137) fallende Titer frühestens 1 Monat nach Eradikation als gute und einfache Testmethode beschreiben.

2.4.6. Therapieversagen

Die häufigsten Ursachen, die zu einem Therapieversagen (keine Eradikation erreicht) führen, sind:

- ✓ Mangelnde Patientencompliance (32, 59)
- ✓ Nebenwirkungen der Therapie
- ✓ Hohe Helicobacter pylori- Anzahl vor Therapie (108)
- ✓ Zu niedrige Antibiotikadosierung (118, 153)

- ✓ Resistenz des Keims gegen eines der verwendeten Antibiotika (66, 118, 156, 158, 170)

Die augenblickliche *Resistenz* von H.p. gegen Metronidazol wird in Deutschland mit ca. 29% und gegen Clarithromycin mit ca. 3% angegeben (152).

Bei *primärem Therapieversagen* wird eine Reevaluierung mit einer ausführlichen Anamnese und wenn möglich einer Resistenztestung des Keims gefordert.

2.4.7. Häufigkeit des Wiederauftreten der Infektion nach erfolgreicher Therapie

Die jährliche Reinfektionsrate wird mit etwa 0,36%- 0,85% für Personen nach erfolgreicher H.p.- Therapie angegeben (1, 14). Innerhalb der ersten 12 Monate nach zunächst scheinbar erfolgreicher Eradikation ist laut Xia et al. (175) meist jedoch ein Wiederauftreten der Infektion aufgrund einer erfolglosen Ersttherapie die Ursache für einen erneuten H.p.- Nachweis. „Reinfektionen“ treten zudem häufiger bei Patienten auf, die eine Therapie mit niedrigerer Effizienz (z.B. Dualtherapie) erhalten haben (53). Auch wenn die Reinfektionsrate nicht sehr hoch erscheint, ist bei Wiederauftreten von Beschwerden zunächst auch an eine neuerliche/ erneute H.p.-Infektion zu denken und zu testen.

3. Qualitätsmanagement in der Medizin

3.1. Notwendigkeit eines Qualitätsmanagement

Die Medizin hat sich aus einer göttlich- magischen Heilkunde im antiken Griechenland über Aberglaube und Spiritualität im Mittelalter, im Zeitalter der Renaissance durch die „Autopsia“ - das Selbstsehen - dem Grundstein der heutigen Anatomie durch Andreas Vesalius langsam zur heutigen modernen naturwissenschaftlichen Erkenntnismedizin gewandelt. Mit Beginn des 19. Jahrhunderts wurden die ersten Krankenanstalten gegründet. Zuerst dienten sie vor allem der Pflege der Armen und Obdachlosen. Durch Einführung der Hygiene und Entdeckung der Anästhesie konnten bald größere chirurgische Eingriffe durchgeführt werden. Die Armen- und Krankenanstalten entwickelten sich zu ärztlichen Ausbildungs- und Forschungsstätten. Bereits ein knappes Jahrhundert später waren die neu gewonnenen Erkenntnisse von einer Person allein nicht mehr zu überblicken. Es kam zur Spezialisierung und zum weiteren Ausbau der medizinischen Technik. Darin lag nun die Möglichkeit Krankheiten effizienter und effektiver zu behandeln, gleichzeitig entwickelte sich die Gefahr, den Überblick zu verlieren.

Aufgrund der Komplexität der modernen Medizin, der täglich wachsenden Flut an Informationen, neuen Erkenntnissen und Techniken, ist das verstärkte Bemühen der Ärzte um eine Verbesserung ihrer Versorgungsqualität zu einem stetig wachsenden Problem geworden (127). Auch Patienten haben gegenüber der Qualität des ärztlichen Handelns eine steigende Sensibilität entwickelt. Bei zunehmender Ressourcenverknappung sind zudem nur wirklich sinnvolle diagnostische und therapeutische Maßnahmen bezahlbar. Bei wachsender Kostendämpfung sollte dies dennoch nicht zu einer unkontrollierten Senkung der Qualität der Gesundheitsversorgung führen. Vielmehr erhofft man sich auch, dass mit Hilfe des Qualitätsmanagements das ärztliche Handeln wirtschaftlicher eingesetzt werden kann.

In Deutschland und Europa leiden mindestens 25-30% der Bevölkerung pro Jahr an einer Magen- Darm- Erkrankung. 87% der Patienten, die Ihren Arzt aufgrund einer solchen Indikation aufsuchen, leiden an einem Reizmagen oder einer Gastritis, 10% leiden an einem Magen- oder Zwölffingergeschwür. Damit gehören

Erkrankungen des Magen- Darm- Systems in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen. Die Bedeutung dieser Indikation für die Gesundheitsökonomie wird durch den Umsatz der Verschreibungen in dieser Indikation mit 2 Milliarden DM 1993 (4. Stelle der Gesamtverschreibungen) und 5,8 Millionen Arbeitsunfähigkeitsfällen (ca. 13%) 1990 verdeutlicht (113). Es besteht in der ärztlichen Versorgung bekanntermaßen eine große Varianz der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen. Ein Qualitätsmanagement (QM) hat hier zur Aufgabe, Versorgungsanforderungen, Wirtschaftlichkeit und Patientenbedürfnisse im ärztlichen Handeln zu vereinbaren. Um diese Aufgabe zu erfüllen, bedarf es Evidence- basierter Leitlinien (LL), eines funktionierenden QM- Systems und der Erhebung von Routineversorgungsdaten zur Evaluierung und kritischen Überprüfung der Richtigkeit des QM.

3.2. Leitlinien zur Umsetzung von Qualitätsmanagement in die Praxis

3.2.1. Definition, Aufgaben und Anforderungen an Leitlinien

Leitlinien sind „systematisch entwickelte Empfehlungen, die Entscheidungen von Ärzten und Patienten über eine im Einzelfall angemessene gesundheitliche Versorgung ermöglichen sollen“ (43, 52). Leitlinien sollen dem Arzt und Patienten eine praxisorientierte Entscheidungshilfe sein, die auf wissenschaftlich fundierten, aktuellen Daten basieren und sich dabei mit speziellen klinischen Fragestellungen befassen. Durch Leitlinien soll die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung verbessert und gesichert werden, unnötige Behandlungen und überholte medizinische Maßnahmen und damit unnötige Kosten des Gesundheitsapparates vermieden werden (6, 91). Leitlinien sind im Rahmen ihrer Evidenz verbindlich und sollen eine wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlung sein.

Nach dem Institute of Medicine (43, 52), der American Medical Association (AMA, 73) und der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF, 3) soll eine Leitlinie folgende Anforderungen erfüllen:

- ✓ Sie soll zu den gewünschten Ergebnissen und Ausgaben führen (Validität)
- ✓ Sie soll über eine wissenschaftliche Nachweisbarkeit (Evidenz) verfügen.

- ✓ Ihr voraussichtlicher Outcome sollte angegeben sein
- ✓ Sie soll eine hohe Reliabilität und Reproduzierbarkeit aufweisen
- ✓ Sie soll praktisch anwendbar sein (Ein- und Ausschlusskriterien)
- ✓ Sie soll flexibel anwendbar sein
- ✓ Sie soll klar beschrieben sein (Terminologie)
- ✓ Sie soll mehrere Fachdisziplinen integrieren können
- ✓ Planmäßige Revisionen sollen angegeben werden

3.2.2. Richtlinien, Empfehlungen – Unterschied zu LL

Leitlinie wird oft mit den Begriffen Empfehlung und Richtlinie gleichgesetzt, die sich jedoch formal und inhaltlich unterscheiden:

Richtlinien sind verbindliche von rechtlich anerkannten Institutionen konsentiertere, veröffentlichte Vorschriften, bei denen eine rechtliche Bindung besteht. („lege artis“, „state of the art“, 25)

Leitlinien sind wie bereits unter 2.1. beschrieben, unverbindliche Handlungsempfehlungen, die dem aktuellen wissenschaftlich begründetem Wissensstand entsprechen. Sie beschreiben einen möglichen Handlungskorridor.

Empfehlungen haben in dieser Reihe die größte Unverbindlichkeit und lassen einen großen Spielraum für eigene Interpretationen und Handlungsweisen. Sie sind als Handlungsvorschlag und Information zu verstehen.

3.2.3. Entstehung einer Leitlinie

Die Qualität von Leitlinien hängt entscheidend von Ihrer Entstehung ab. Die Entstehung ist ein formaler, methodengesicherter Prozess der Konsensbildung. Idealerweise sind alle am Krankheitsproblem beteiligten Gruppen (z.B. Ärzte, Schwestern, Patienten, Kostenträger) einzubeziehen (43). Grundlage der Entscheidungsbildung sollte idealerweise Erkenntnisse der Evidenz- basierten Medizin sein (25). Es sollten sowohl die aktuellen Forschungsergebnisse, als auch klinische Expertisen dazu herangezogen werden (73). Zur Sicherung der Objektivität und Repräsentativität der Empfehlung, wird die Evidenz und die

Qualität der Evidenz entsprechend der Canadian Task Force eingeteilt und sollte in der Leitlinie angegeben werden (s. Tab. 2 und 3)

Tabelle 2: Abstufung der Empfehlung (A-E) modifiziert nach „Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ (19):

A	Es besteht eine gute Evidenz für die gegebene Empfehlung
B	Es besteht eine mäßige Evidenz für die gegebene Empfehlung
C	Es besteht eine ungenügende Evidenz für die gegebene Empfehlung, sie basiert jedoch auf anderen Gründen
D	Es besteht eine mäßige Evidenz gegen die Empfehlung
E	Es besteht eine gute Evidenz gegen die Empfehlung

Tabelle 3: Qualität der Evidenz modifiziert nach „Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ (19):

I	Evidenz basiert auf mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II-1	Evidenz basiert auf gutdurchgeführten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung
II-2	Evidenz basiert auf gutdurchgeführten Kohorten- oder Fallkontrollstudien aus mehr als einem Zentrum oder einer Forschergruppe
II-3	Evidenz basiert auf Fallbeobachtungen mit oder ohne Intervention
III	Meinungen von anerkannten Experten, die auf klinischen Erfahrungen basieren; beschreibende Studien und Fallbeschreibungen oder Berichte eines Expertenkomitee

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt Leitlinien in einem 3-Stufen-Prozeß (3). Eine kurzfristige Erstellung kann mit Hilfe einer repräsentativ zusammengesetzten *Expertenrunde* einer Fachgesellschaft erfolgen. Die mittelfristige und Dauerlösung

einer Leitlinie sollte sich der Technik des *nominalen Gruppenprozesses*, der *Konsensus-* und der *Delphikonferenz* bedienen und dann als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Dabei handelt es sich um formale anonyme oder offene Konsensusverfahren, in denen von einer Expertengruppe vorformulierte Fragen an eine größere Gruppe aus Experten, Anwendern und weiteren am Problem beteiligten Gruppen weitergeleitet werden. Dabei werden die Fragen in unterschiedlichen Prozessen diskutiert, bearbeitet und schließlich wird darüber abgestimmt und der Konsens festgelegt. In der 3. Stufe wird die Entwicklung um 5 Komponenten der systematischen Entwicklung (Logik der Leitlinie, formalisierter Konsensus, „Evidence-based Medicine“ versus Metaanalyse, Entscheidungsanalysen und Outcome-Analysen) erweitert (3).

3.2.4 Beurteilung der Effektivität von Leitlinien

In mehreren Studien wurden die Effektivität von LL auf ein Gesundheitssystem und die Compliance der ausführenden Ärzte untersucht (4, 57, 62, 73). Hierbei wurde bei entsprechender Umsetzung der Leitlinien ein positiver Effekt auf die Qualität der Gesundheitsversorgung festgestellt.

Grimshaw und Russell haben 1993 die Effektivität medizinischer Leitlinien anhand ihrer Entwicklungs-, Verbreitungs- und Umsetzungsstrategie klassifiziert (52, 62).

Bereits die Art der *Entwicklung* der LL hat einen Einfluss auf die spätere Effektivität. Diese ist besonders hoch bei LL, die intern durch die Anwender selbst entstehen und besonders niedrig bei LL die extern auf nationalem Niveau mit Experten ohne direkten Bezug zur Praxis entstehen. „LL können am sinnvollsten aus der Praxis heraus für die Praxis entwickelt werden“(52).

Wird eine LL in speziellen Kursen mit spezifischem, interaktivem und problembezogenem Inhalt *verbreitet*, wird sie besser angenommen und *umgesetzt*, als wenn sie lediglich in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wird (52).

Für die *Umsetzung* hat sich ein patienten- und spezifisch problemorientierter Bezug als am effektivsten herausgestellt (52); sie kann z.B. diagnose- oder problemorientiert in die Praxis- EDV integriert werden und steht dann zum Zeitpunkt der Konsultation zur Verfügung, um den behandelnden Arzt bei spezifischen Problemen/ Patienten zu erinnern. Die genaue Einteilung des Wahrscheinlichkeitsgrads der Effektivität ist Tab. 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Effektivität unterschiedlicher Entwicklungs- Verbreitungs- und Umsetzungsstrategien medizinischer LL (52)

Wahrscheinlichkeit, effektiv zu sein	Entwicklungsstrategie	Verbreitungsstrategie	Umsetzungsstrategie
Hoch	Intern (durch späteren Anwender selbst)	Spezifisches Training	Patientenspezifische Erinnerung an LL während der Visite
Überdurchschnittlich	Intermediär (durch Anwender und externe Experten)	Fortbildung	Patientenspezifisches Feed-back
Unterdurchschnittlich	Extern, lokal (durch externe Experten)	Anschreiben an Zielgruppe	Allgemeines Feed-back
Niedrig	Extern, national	Veröffentlichung in Fachzeitschrift	Allgemeiner Hinweis auf Leitlinie

Hier wird eine dezentrale Entwicklungsstrategie der LL als Maß für eine spätere hohe Effektivität gefordert. Dennoch gibt es eine Reihe an Befürwortern zentraler LL- Erstellungen (z.B. für die nationale LL einer Fachgesellschaft), da so im Rahmen eines festgelegten, strukturierten Prozesses mit einer breiteren professionellen Basis, eine evidenzbasierte Entstehung eher gewährleistet ist, als in einer dezentralen Entwicklung (z.B. Qualitätszirkel, Klinik).

3.2.5. Kritik an Leitlinien

Als Hauptpunkt der Kritik wird oft die Einschränkung oder der Verlust der „Individualität des Einzelfalles im Raster starrer Standards“ (25) genannt. LL sind nur Handlungsempfehlungen, deren Grenzen der behandelnde Arzt erkennen muss.

LL sollen jedoch auf eindeutigen, evidenzgestützten Forschungsergebnissen basieren, um nicht mögliche fragwürdige Kompetenzen, Einzelbeobachtungen und Erfahrungen als Grundlage gelten zu lassen. Das erfordert zunächst aufwendige und kostspielige Ergebnisforschung zur Festlegung eines Standards (z.B. Evidenz-basierte Medizin). Nur so ist es möglich, die Grenzen einer Leitlinie zu erkennen und individuelles Handeln auch weiterhin zuzulassen. Die ärztliche Freiheit sollte nicht eingeschränkt werden. Nach Selbmann sind wahrscheinlich

nur 20% - 30% des medizinischen Wissens jemals in LL zu fassen. Es ist aber anzunehmen, dass diese 20% den Großteil der täglichen Entscheidungsprozesse abdecken (25, 130).

4. Studienziele

Im Jahre 1996 wurde die Leitlinie der DGVS zu Diagnostik und Therapie der H.p.-Infektion in der Zeitschrift für Gastroenterologie (21) veröffentlicht. Es wurde damit ein Versuch unternommen die Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der H.p. - Infektion zu standardisieren. Bis dahin gab es jedoch kaum Daten über die Diagnostik- und Therapiestandards der Gastroenterologen und der Hausärzte bei H.p.- positiven Patienten unter Routinebedingungen. Daneben existierten kaum Daten über die Art und Häufigkeit der Akzeptanz und Umsetzung von Leitlinieninhalten in die tägliche Praxis. Zudem war nicht sicher, ob Hausärzte und Gastroenterologen aufgrund unterschiedlicher Wissensschwerpunkte Behandlungsempfehlungen durch Leitlinien unterschiedlich stark aufgreifen.

Hauptziel der Studie war es 6-9 Monate nach der ersten Veröffentlichung der Leitlinie (21) Routinedaten zu Indikationsstellung, Diagnostik und Therapie der H.p.- Infektion der Gastroenterologen und der verordnenden/betreuenden Hausärzte zu gewinnen. Dies umfasste die Erfassung folgender Punkte:

- Therapieindikationen der Gastroenterologen
- Therapieindikationen der behandelnden Hausärzte
- empfohlene Therapieschemata (Gastroenterologen)
- verordnete Therapieschemata (Hausärzte)
- Akzeptanz der durchgeführten Therapie seitens der Patienten
- Patienten- Compliance
- Empfehlung von Kontrolluntersuchungen nach Eradikation durch die Gastroenterologen
- Beurteilung der Notwendigkeit und Durchführung von Kontrolluntersuchungen nach Eradikationstherapie durch die Hausärzte
- Eradikationsrate unter Routinebedingungen
- mögliche Nebenwirkungen der Therapie unter Routinebedingungen.

Nebenziele der Studie waren:

- die Beurteilung der Akzeptanz der durchgeführten ÖGD seitens des Patienten.
- die Erfassung des Informationsstatus der Patienten bezüglich *Helicobacter pylori*
- die Erhebung einer Verteilung der endgültigen Diagnosen der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit der Indikation Oberbauchschmerzen.
- Überprüfung von Inhalt und Verständlichkeit der ÖGD- Befunde seitens der Hausärzte

5. Patienten und Methodik

5.1. Datengrundlage und Umfragemethodik

5.1.1. Datengrundlage

An der Studie beteiligten sich 11 ambulante und stationäre Zentren (9 gastroenterologisch- internistische Praxen und 2 Universitätskliniken) mit insgesamt 24 Untersuchern. Alle Teilnehmer sind Mitglieder des Qualitätszirkels Gastroenterologie (QZGE) der kassenärztlichen Vereinigung München Stadt und Land (KVB). Die Daten wurden retrospektiv anhand der Befunde von 1169 Ösophago- Gastro- Duodenoskopien (ÖGD) erhoben, die vom 15. November 1996 bis einschließlich 14. Dezember 1996 ambulant durchgeführt wurden.

Dabei waren 813 Untersuchungen aufgrund einer der folgenden Indikationen durchgeführt worden (Einschlusskriterien):

- ✓ Oberbauchschmerzen/ Dyspepsie
- ✓ Gewichtsverlust
- ✓ Hämatemesis / Meläna
- ✓ V.a. Gastritis
- ✓ V.a. Ulkus duodeni/ ventriculi
- ✓ V.a. Tumor

Die restlichen Befunde mit folgenden Indikationen wurden nicht in die Auswertung mit aufgenommen (Ausschlusskriterien):

- ✓ Refluxsymptome /-ösophagitis, Sodbrennen
- ✓ Dysphagie
- ✓ Kontrolluntersuchungen (nach H.p.- Therapie, Gastrektomie, Tumornachsorge usw.)
- ✓ Diarrhoe

Die Befunde wurden nach Patientendaten, Indikation zur Untersuchung, Prämedikation, endoskopischer Diagnose, Biopsieentnahme (PE) und H.p.- Status (Histologie oder / und Ureaseschnelltest) ausgewertet.

5.1.2. Umfrage

Es wurde eine schriftliche, anonyme Fragebogenaktion durchgeführt.

5.1.3. Arztkollektiv

Es wurden alle Ärzte befragt, die im entsprechenden Zeitraum mindestens einen H.p.- positiven Patienten zur ÖGD in eines der 11 teilnehmenden Zentren überwiesen haben (n=607). Bei mehr als einem überwiesenen Patienten erhielt der Arzt nur 1 Fragebogen. Bei Gemeinschaftspraxen oder Praxisgemeinschaften wurde jeder Arzt der Praxis separat angeschrieben. Die Ärzte wurden um eine schriftliche Einverständniserklärung zur Befragung Ihrer Patienten gebeten.

5.1.4. Patientenkollektiv

Es wurde allen Patienten, die folgende Einschlusskriterien, erfüllten ein Fragebogen zugesandt:

- ✓ *Indikation zur ÖGD* laut schriftlichem Befund: Oberbauchschmerzen, Verdacht oder zum Ausschluss von Dyspepsie, Gastritis, Ulkus ventriculi et duodeni, Z.A. von Tumoren im Bereich des Magens (n= 813, 69,4%)
- ✓ Histologisch und/ oder im Ureaseschnelltest gesicherter *positiver H.p.- Status* (n=452)
- ✓ Vorliegende Schriftliche *Einverständniserklärung* des Überweisers. (n=445)

5.1.5. Fragebögen

5.1.5.1.Ärzte

Die Hausärzte wurden vom jeweiligen Zentrum aus mit dem Arztfragebogen (siehe Anhang), einem Begleitanschreiben, dem Patientenfragebogen, einer Einverständniserklärung zur Befragung der Patienten und einem Rückkuvert angeschrieben.

5.1.5.2. Patienten

Die Patienten wurden idem etwa 4 Wochen nach dem Versenden der Fragebögen an die Hausärzte mit dem Patientenfragebogen (Anhang) und einem beiliegenden Rückkuvert angeschrieben.

5.2. Auswertung

ÖGD- Befunde und die zurückgeschickten Fragebögen der Ärzte und Patienten wurden zentral im Klinikum Rechts der Isar gesammelt und ausgewertet.

5.2.1. ÖGD- Befunde

Folgende Punkte der ÖGD- Befunde wurden erfasst und mit einem Tabellierprogramm (Excel 7.0) ausgewertet:

- ✓ Patientenstammdaten (Alter, Geschlecht)
- ✓ Fachrichtung des Überweisers
- ✓ Indikation zur Untersuchung
- ✓ nötige Prämedikation (Art, Dosis)
- ✓ endoskopische Hauptdiagnose
- ✓ Allgemeine und spezielle Therapieempfehlungen des Untersuchers

5.2.2. Arzt- und Patientenfragebögen

Die zurückgeschickten Fragebögen wurden zentrumsweise nach Arzt- und Patientenfragebögen sortiert. Alle Antworten wurden in ein Tabellierprogramm (Excel 7.0) eingegeben und ausgewertet.

5.3. Datenschutz

Die Studie wurde vom Datenschutzbeauftragten der KVB überprüft und genehmigt. Um die Datensicherheit gewährleisten zu können, mussten alle Fragebögen anonym gehalten werden. Eine direkte Rückverfolgung der Patienten

zu ihrem behandelnden oder dem untersuchenden Arzt und die umgekehrte Zuordnung des Überweisers zum Patienten war somit nicht möglich.

5.4. Statistik

Die Statistik und mögliche Korrelationen wurden mit Hilfe des X^2 -Test und Fisher's Exact Test berechnet.

6. Ergebnisse

6.1. Fragebogenrücklauf

6.1.1. Patienten

Von 452 H.p.- positiven Patienten verweigerte der zuständige Hausarzt bei 7 Patienten seine Zustimmung, so dass 445 Patienten (98,5%) angeschrieben werden konnten. Davon schickten 266 (59,8%) den Fragebogen wieder zurück und ein Fragebogen (0,4%) konnte wegen Unvollständigkeit der Angaben nicht ausgewertet werden, 265 (99,6%) wurden ausgewertet.

6.1.2. Ärzte

607 Ärzte wurden angeschrieben. 302 Ärzte (49,8%) schickten Ihre Fragebögen zurück. Davon waren 287 Fragebögen (95%) auswertbar.

6.2. Demographische Daten

Es wurden insgesamt 1169 Ösophago- Gastro- Duodenoskopien im Erhebungsmonat durchgeführt. 813 Befunde erfüllten die Einschlusskriterien bezüglich der Indikation zur Untersuchung. 772 Befunde konnten ausgewertet werden, da ein Zentrum leider nur die H.p.- positiven Befunde zur Verfügung stellte, so dass nur 320 (88,6%) der 361 H.p.- negativen Patienten auswertbar waren.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1,4:1. Das Gesamtdurchschnittsalter dieser Patienten betrug 49,2 Jahre (range 18-89).

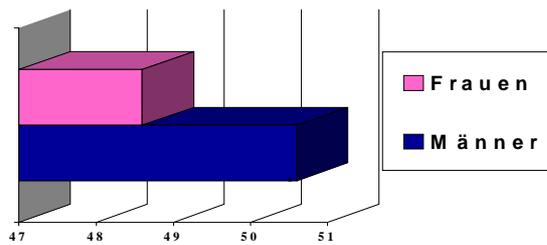


Abb. 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung

6.3. Durchgeführte ÖGD

6.3.1. Indikationen und Diagnosen der ÖGD

In Tabelle 5 (nächste Seite) sind die Verteilungen der Indikationen zur ÖGD und die endgültigen Diagnosen aller auswertbaren 772 ausgewerteten ÖGD- Befunde aufgelistet.

6.3.2. Prämedikation

31% der untersuchten Patienten wurden nur mit einer lokalen Rachenanästhesie mittels Xylocainspray endoskopiert. 69% der Patienten erhielten zusätzlich oder allein eine intravenöse Sedierung. In 84% wurde dazu Midazolam (Dormicum ®) mit einer mittleren Dosis von 4mg (range: 2-10mg) appliziert. 15% der Patienten wurden mit Diazepam (z.B. Valium ®) in einer mittleren Dosis von 5,6mg (range: 5-8 mg) sediert.

N- butyl- Scopolamin (z.B. Buscopan ®) zur gastroduodenalen Relaxation wurde zusätzlich in 11% der Untersuchungen benutzt.

Tabelle 5:

Indikationen zur ÖGD und endgültige Diagnosen laut Befund

	Alle Patienten n=772		Hp-positive Patienten n=452		Hp-negative Patienten n=320	
Indikationen						
Keine Indikation angegeben	43	(5.5%)	28	(6.2%)	15	(4.7%)
Lokalisierte epigastrische Schmerzen	173	(22.4%)	122	(27.0%)	51	(15.9%)
Nicht-ulceröse Dyspepsie	476	(61,7%)	260	(57.5%)	216	(67.5%)
V.a. gastrointestinale Blutung	40	(5,2%)	22	(4.9%)	18	(5.6%)
Andere	40	(5.2%)	20	(4.4%)	20	(6.3%)
Diagnosen						
Magenkarzinom	3	(0.4%)	3	(0.7%)	0	-
Ulcus ventriculi (UV)	27	(3.5%)	26	(5.6%)	1	(0.3%)
Ulcus duodeni (UD)	91	(11.8%)	83	(18.4%)	8	(2.5%)
UV und UD	3	(0.4%)	3	(0.7%)	0	-
Z.n. UD (Narbenbulbus)	48	(6.2%)	34	(7.5%)	14	(4,4%)
Gastritis allein*	226	(29.3%)	149	(33.0%)	77	(24.1%)
Bulbitis/Duodenitis allein	55	(7.1%)	36	(8.0%)	19	(5.9%)
Dyspepsie /endoskopischer Normalbefund	236	(30.5%)	88	(19.5%)	148	(46.3%)
Andere **	83	(10.8%)	30	(6.6%)	53	(16.5%)

* davon, in der Hp+ Gruppe, 42 Patienten mit erosiver Gastritis (9.3%), in der Hp- Gruppe waren es 32 (10%)

** darunter in 8 Fällen Hiatushernien , in 12 Fällen Refluxösophagitis, und weitere verschiedene Diagnosen (genauer)

6.3.3. Biopsieentnahmen und Helicobacter pylori Status

Bei 733 Patienten (95%) wurde eine Biopsie entnommen. In 39 Fällen wurde bei makroskopisch unauffälligem Befund keine Probeentnahme (5%) durchgeführt.

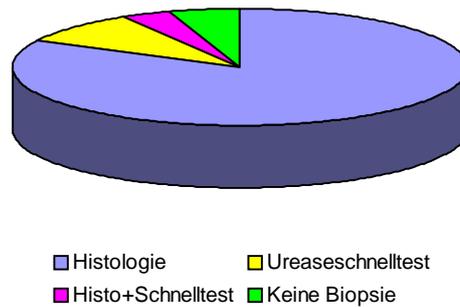


Abb. 7: Biopsieentnahmen

In 69 Fällen wurde ausschließlich ein Ureaseschnelltest durchgeführt, davon waren 36 H.p.- positiv und 33 negativ. In 27 Fällen wurde ein Schnelltest und eine Histologie durchgeführt (20 positiv, 7 negativ).

Insgesamt waren 452 Patienten H.p.- positiv (61,7%, Frauen : Männer = 1,2:1) und 281 Patienten H.p.- negativ (38,3%, Frauen : Männer = 1,8:1)

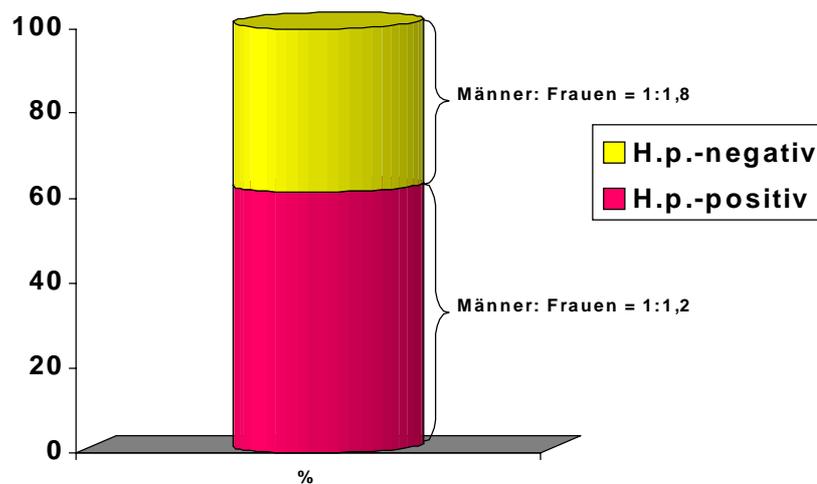


Abb 8: Verteilung des bioptisch- gesicherten H.p.-Status

Das Durchschnittsalter der H.p.- positiven Gruppe betrug 51,5 Jahre (15-89; Frauen= 50,9; Männer= 51,9). Die H.p.- negativen Patienten waren im Durchschnitt 46,8 Jahre alt (15-85; Frauen= 45,6; Männer = 49,4).

6.4. Patientenakzeptanz der ÖGD

6.4.1. Anzahl der Voruntersuchungen

Von den 265 Patienten gaben 121 (45,7%) an, dass es sich bei der durchgeführten Magenspiegelung um ihre erste Untersuchung gehandelt hat. 144 der Patienten (54,3%) hatten bereits zum wiederholten Mal (2. - 10. Mal) eine ÖGD.

6.4.2. Erträglichkeit der Untersuchung

Mittels einer 100 mm langen Visual Analogue Scale (VAS) wurde das Empfinden der Patienten von angenehm (=1) bis unerträglich (=100) abgefragt. Bei 218 von 265 Fragebögen (82,3%) konnte die VAS ausgewertet werden. Die Auswertung erfolgte in 2 Gruppen. Gruppe 1 entsprach allen Patienten, die zum ersten Mal eine Magenspiegelung erlebten und Gruppe 2 bildeten alle Patienten mit einer oder mehr Voruntersuchungen.

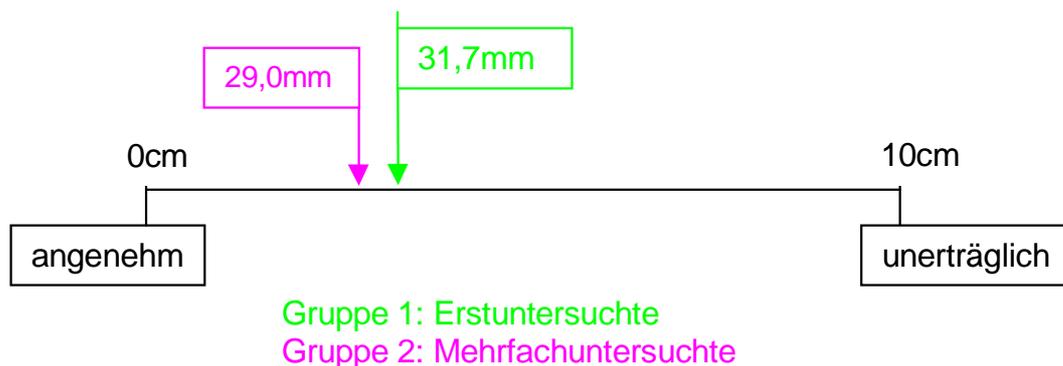


Abb. 9: Auswertung VAS- Skala

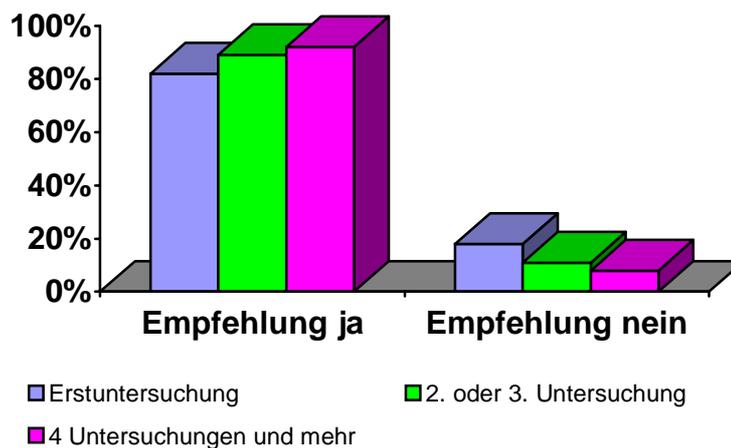
Dabei ergab sich ein Mittelwert von 31,77 mm für die Bewertung in der Gruppe der Erstuntersuchten und 28,99 mm in der Gruppe der Mehrfachuntersuchten. Auch

wenn der Wert in der Gruppe der Erstuntersuchten geringfügig schlechter ausfiel, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

6.4.3. Weiterempfehlung an Freunde/ Bekannte

Insgesamt 225 Patienten (84,9%) würden Ihren Bekannten, Freunden und Verwandten nach der eigenen Erfahrung zu einer Magenspiegelung raten. 34 Patienten (12,8%) wurden den Angehörigen und Bekannten davon abraten. 6 Patienten machten hierüber keine Angaben. In Abb. 10 sind Patienten, die zur Untersuchung raten würden in Abhängigkeit der Anzahl ihrer Voruntersuchungen dargestellt.

Abb.10: Patienten, die Bekannten/ Verwandten zur Magenspiegelung raten würden.



Patienten mit mehreren Voruntersuchungen empfehlen ihren Bekannten eher eine Magenspiegelung; die Unterschiede sind aber nicht statistisch signifikant.

6.5. Wissensstand der Patienten über die H.p.- Infektion

44,1% der Patienten zeigten sich über die Bedeutung des „Magenkeims“ H.p. informiert. Die Hälfte dieser Patienten wurde durch den Hausarzt aufgeklärt, 31,9% hatten in der Presse darüber gelesen, 21,6% hatten über das Fernsehen ihre Information erhalten, 17,2% hatten durch Bekannte davon gehört und in 11,2% waren Radiosendungen, Beruf (Krankenschwestern u.ä.) und andere Umstände für die Informationsverbreitung zuständig. Es konnten bei diesen Angaben mehrere Möglichkeiten gewählt werden.

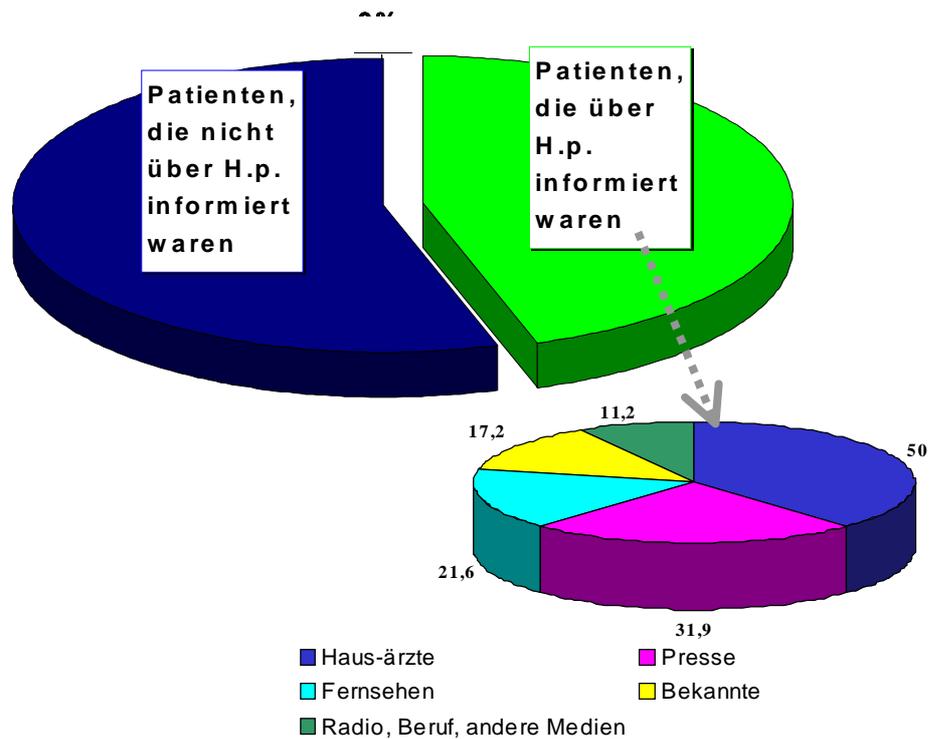


Abb.11: Kenntnisse der Patienten über die H.p.- Infektion

6.6. Fachrichtung der zuweisenden Ärzte

Die zur ÖGD überweisenden Ärzte kamen aus den folgenden Fachrichtungen: Internisten ohne Schwerpunkt 38,8%, Allgemein- und Praktische Ärzte 49,6%, andere (Gynäkologen, Chirurgen u.ä.) 4,3%. 7,3 % der Patienten kamen aus der eigenen Praxis des jeweiligen Untersuchers.

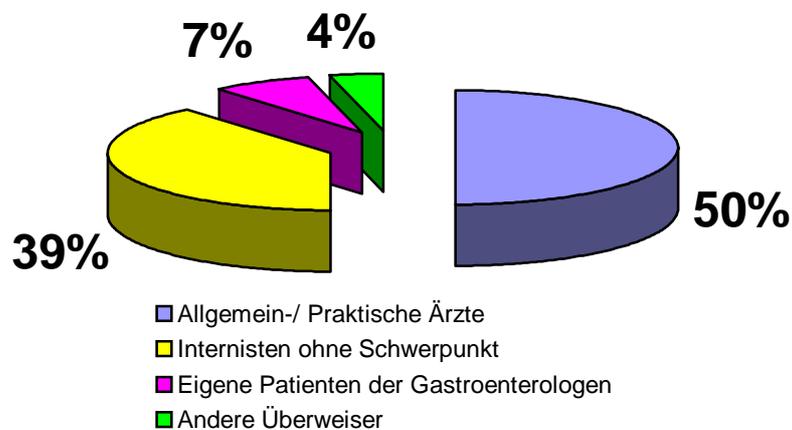


Abb 12: Fachrichtungen der überweisenden Ärzte

6.7. Meinung der überweisenden Ärzte zu Verständlichkeit, Terminologie und Inhalt der Befunde

98,6 % der Hausärzte fanden die *Befundbeschreibungen* der Untersucher insgesamt verständlich. 96,7 % bewerteten die *benutzten Begriffe* als verständlich. Zur *endoskopischen Terminologie* hätten nur 12,7% der überweisenden Ärzte gerne mehr Information.

Für 65,5% der Kollegen war die Angabe einer Therapieempfehlung grundsätzlich wichtig. Davon sagten 2,4%, dass keine Therapieempfehlung im Befund angegeben war. 93,9% hielten die angegebenen Therapieempfehlungen (siehe Tabelle 5) für sinnvoll.

6.8. Indikationen zur Eradikationstherapie

6.8.1. Gastroenterologen

In Tab. 6 sind die Häufigkeiten der Eradikationsempfehlungen in den ÖGD-Befunden bei den verschiedenen Diagnosen angegeben.

Tabelle 6: Häufigkeit der Empfehlungen der Gastroenterologen entsprechend der Verteilung der Diagnosen bei 436 Patienten³

Befund	Patientenanzahl ("absolute Indikation")	H.p.- Eradikation empfohlen	H.p.- Eradikation möglich ("relative Indikation")
akute gastroduodenale Ulzerationen	108 (24,9%)	97 (89,8%)	1 (0,9%)
Ulzera im Narbenstadium	30 (6,9%)	17 (56,7%)	1 (3,3)
Magenerosionen	41 (9,4%)	11 (26,8%)	1 (2,4%)
Gastritis ohne Erosionen	106 (24,3%)	10 (9,4%)	10 (9,4)

³ Ein Zentrum gab generell keine Therapieempfehlungen.

6.8.2. Zuweisende Ärzte

Tab. 7 zeigt die Antworten der Hausärzte, bei welchen Diagnosen sie eine H.p.-Therapie für indiziert halten.

Tabelle 7: Indikationen zur H.p.- Eradikationstherapie, basierend auf der Meinung der 287 überweisenden Ärzte.

Diagnose	immer indiziert	im Einzelfall indiziert	keine Indikation	keine Angaben
Ulcus ventriculi/ duodeni	82 %	14 %	1 %	3 %
Gastritis	23 %	64 %	6 %	7 %
Nicht- ulzeröse Dyspepsie	6 %	42 %	40 %	12 %

6.9. Eradikationstherapie

6.9.1. Therapieschemata

6.9.1.1. Gastroenterologen

Tab. 8 zeigt die Übersicht über die in den jeweiligen Befunden empfohlenen Therapieschemata der Gastroenterologen. In einem Zentrum wurden generell keine Therapieempfehlungen im Befund angegeben.

Tabelle 8:

Eradikationsempfehlungen der Gastroenterologen im ÖGD- Befund

Zentrum	Empfohlene Medikamente Säureblocker* Antibiotika**		Empfohlene Dauer	Säuresuppression länger als Eradikation	Kontroll- untersuchung
1	150mg Ranitidin	MET/CLA	2mal täglich für 7 Tage	3-4Wochen 300mg Ranitidin	ja, keine weiteren Angaben
2	PPI	MET/CLA	2mal täglich für 7 Tage	keine näheren Angaben	keine näheren Angaben
3	keine detaillierte Empfehlung im Befund				
4	PPI	MET/CLA	2mal täglich für 7 Tage	keine näheren Angaben	ja/ Endoskopie
5	keine detaillierte Empfehlung im Befund				
6	keine detaillierte Empfehlung im Befund				
7	PPI	MET/ CLA oder AMO	2mal täglich für 7 Tage	keine näheren Angaben	ja/ C13 oder Endoskopie
8	keine detaillierte Empfehlung im Befund				
9	keine detaillierte Empfehlung im Befund				
10	keine detaillierte Empfehlung im Befund, aber Empfehlung laut DGVS				
11	PPI oder H2B	CLA/ MET oder AMO	2mal täglich für 7 Tage	keine näheren Angaben	keine näheren Angaben

* PPI= Protonenpumpeninhibitor, H2B= H2-blocker

**MET= Metronidazol 400mg, CLA= Clarithromycin 250mg, AMO= Amoxicillin 1g

6.9.1.2. Zuweisende Ärzte

Insgesamt wurden 22 verschiedene Kombinationen von Säureblockade und Antibiotika genannt, ohne Berücksichtigung von Unterschieden in der Dauer und Dosierung.

Die Tripeltherapie war bei 94% der behandelnden Hausärzte das bevorzugte Schema. 62% verschrieben ein Therapieregime entsprechend der deutschen Leitlinie. (Italienische Tripeltherapie in 38%, französische Tripeltherapie in 16%, abwechselnd beide 8%). 17% der Hausärzte antworteten, dass sie eine Tripeltherapie verordnen, gaben in Ihrer Antwort jedoch nur 1 Antibiotikum an. 12% verwendeten andere Antibiotikakombinationen als in der italienischen oder französischen Therapie vorgeschlagen. 9% beantworteten die Frage nicht. Bismuth- basierte Therapien wurden nicht verordnet. PPI war in 88% der Therapien das säurehemmende Medikament. 77% verordneten die Eradikationstherapie über 7 Tage. Tab. 9 zeigt die ausführlichen Antworten der überweisenden Hausärzte .

Tabelle 9: bevorzugtes Eradikationsschema der überweisenden Ärzte (n=287)

Antibiotika		Säureblocker	Dauer
Tripel Therapie n=270 (94 %) *	CLA+MET 38 %	H2-B 5 %	7 Tage 77 %
	CLA+AMO 16 %	PPI 86 %	>7<14 Tage 7 %
	CLA +MET oder AMO 8 %	H2-B oder PPI 6 %	14 Tage 14 %
	AMO+MET 6 %	keine näheren Angaben 3 %	> 14 Tage 2 %
	Nur 1 AB genannt 17%		
	andere 6 %		
	keine näheren Angaben 9 %		
Dualtherapie n=9 (3 %)	Quadrupeltherapie n=2 (1 %)	keine näheren Angaben n=6 (2 %)	

* von den 270 Ärzten geben 5 (1.8%) an, gelegentlich auch eine Dualtherapie zu verschreiben.
 AB= Antibiotikum, CLA= Clarithromycin, MET= Metronidazol, AMO= Amoxicillin
 H2-B=H2-blocker, PPI= Protonenpumpeninhibitoren

6.9.1.3. Patienten

71% der Patienten gaben an, Medikamente erhalten zu haben. 52% wurde eine Kombination aus Antibiotika und „Magenmittel“ verschrieben. 24% hatten nach

ihren Angaben keine Medikamente erhalten, 5% wussten nicht ob sie Medikamente erhalten haben.

61% der Patienten mit einer sogenannten Kombinationstherapie erhielten nach eigenen Angaben eine Therapie mit 3 Medikamenten (vermutlich Tripeltherapie) , 26% eine Therapie mit 2 Medikamenten (vermutlich Dualtherapie) und 3% erhielten 4 Medikamente. Die Therapiedauer betrug bei 54% 7 Tage, in 34% der Fälle sogar 2 Wochen und länger.

6.9.1.4. Therapieart und -dauer bei Untersuchern, Überweisern und Patienten

In Tab. 10 sind die verschiedenen Angaben zu empfohlenen, verordneten und erhaltenen H.p.- Therapien im Vergleich der verschiedenen Ebenen angegeben. Ein direkter Vergleich zwischen Gastroenterologen, Zuweisenden Ärzten und Patienten ist jedoch aufgrund des Studiendesigns und des Datenschutzes nicht möglich (s.Kap.7.1.).

Tabelle 10: Vergleich zwischen den Angaben der Gastroenterologen, überweisenden Ärzte und Patienten bezüglich Eradikationstherapie

	Empfehlungen der Gastroenterologen (11 Zentren)	Allgemeine Angaben der überweisenden Ärzte (287 Antworten)	Antworten der Patienten n=265
Verordnete Eradikationstherapie			
Tripeltherapie	100 %	94 %	61 %
Dualtherapie	-	3 %	26 %
Quadrupeltherapie	-	1 %	3 %
Behandlungsdauer bei Tripeltherapie			
7 Tage	100 %	77 %	54 %
7-14 Tage	-	7 %	12 %
14 Tage und länger	-	16 %	34 %

6.9.2. Änderung des Therapieschemas während der letzten 12 Monate

90 Ärzte (31,4%) gaben an, ihr bevorzugtes Therapieschema in den letzten 12 Monaten geändert zu haben. Davon benutzten 31 Ärzte (34,4%) vorher eine

Dualtherapie, 52 Ärzte (57,8%) eine andere Tripeltherapie, die restlichen 7 Ärzte machten keine näheren Angaben dazu.

6.9.3. Nebenwirkungen und Abbruch der Therapie

27 von 83 Patienten, die angaben, eine Dreifachtherapie erhalten zu haben (32,5%), verspürten Nebenwirkungen der Therapie. Bei den 36 Patienten mit vermuteter Dualtherapie klagten 8 Patienten (22,2%) über Nebenwirkungen. Eine genaue Auflistung der Beschwerden ist in Tabelle 11 zu sehen.

Tabelle 11: Nebenwirkungen der H.p.- Therapie laut Angaben der Patienten (Mehrfachangaben möglich)

Nebenwirkung	Drei Medikamente (n=83)	Zwei Medikamente (n=36)
Schwindel	7,2%	0%
Durchfall	7,2%	11,1%
Kopfschmerzen	6,0%	0%
Übelkeit	6,0%	8,3%
Metallgeschmack	4,8%	0%
Juckreiz/ Hautausschlag	2,4%	0%
Appetitlosigkeit	2,4%	0%
Völlegefühl	1,2%	2,8%
Asthma	1,2%	0%

In beiden Gruppen brachen jeweils 3 Patienten (3 Medikamente: 11,1%, 2 Medikamente: 25,0%) die Therapie ab. In der Gruppe mit vermuteter Dualtherapie (2 Medikamente) gaben dabei 2 Patienten als Grund an, dass Ihnen die Therapie nicht geholfen hätte.

6.10. Kontrolluntersuchungen nach Therapie

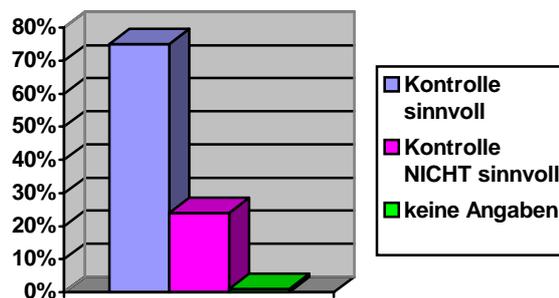
6.10.1. Gastroenterologen

Die Gastroenterologen gaben keine generellen Empfehlungen zur Kontrolluntersuchung. In Einzelfällen (z.B. Ulkus ventriculi) wurde auf die notwendige endoskopische Kontrolle hingewiesen.

6.10.2. Zuweisende Ärzte

75% der Ärzte hielten eine Kontrolluntersuchung nach Therapie für sinnvoll. 24% meinten, eine Kontrolluntersuchung sei nicht notwendig. 1% der Ärzte gab hier keine Antwort.

Abb. 13: Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen



Wenn eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden sollte, so gaben die Ärzte die ÖGD als bevorzugte Untersuchungsmethode (100%), gefolgt vom C¹³-Atemtest (16%) an. Immerhin 7% hielten die Serologie für ein geeignetes Kontrollverfahren. (Mehrfachangaben waren möglich.)

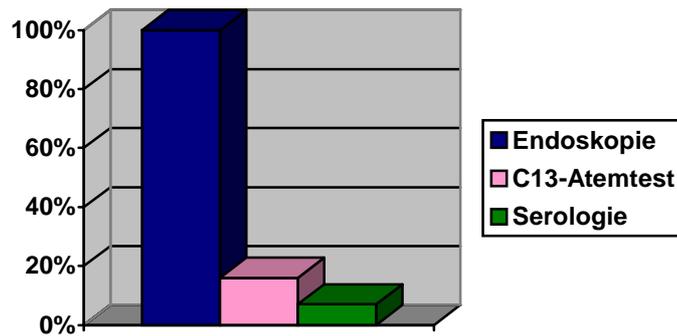


Abb. 14: Art der Kontrolluntersuchungen

6.10.3. Patienten

Bei den Patienten gaben 23% (n=61) aller Befragten an, eine Kontrolluntersuchung erhalten zu haben. Von den Patienten, die angegeben haben, eine dreifache Therapie aus Magenmittel und Antibiotika erhalten haben, waren dies 39,8%. Bei Patienten mit Zweifachtherapie (Magenmittel und Antibiotikum) hatten 36,1% eine Kontrolle erhalten.

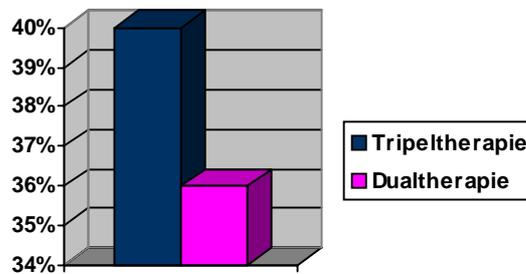


Abb. 15: Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen laut Patientenangaben

91% aller Kontrolluntersuchungen waren mittels ÖGD durchgeführt, 7% der Patienten hatten sich einem Atemtest unterzogen, 2% wurden mit einer Serologie (Blutuntersuchung) kontrolliert.

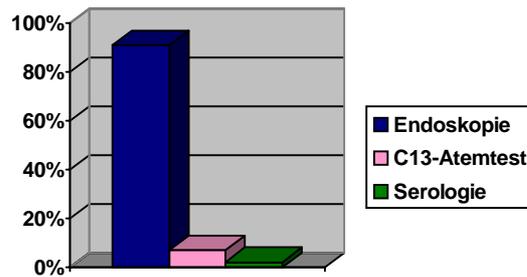


Abb. 16: Art der Kontrolluntersuchung laut Patientenangaben

6.11. H.p.- Status nach Eradikation

Von allen Patienten, die eine Kontrolluntersuchung erhalten hatten (n=61), wussten 18 Patienten (29,5%) nicht über ihr Untersuchungsergebnis Bescheid, waren also sehr unzureichend über das Ergebnis informiert. Von den verbliebenen 43 Patienten gaben 33 Patienten (76,7%) an bei Kontrolle H.p.- negativ gewesen zu sein. 10 Patienten (23,3%) waren noch H.p.- positiv.

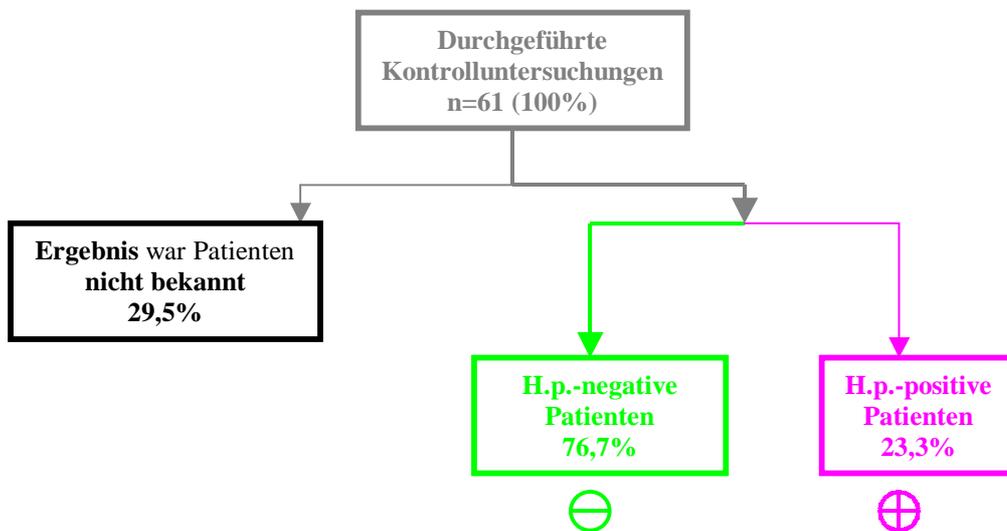


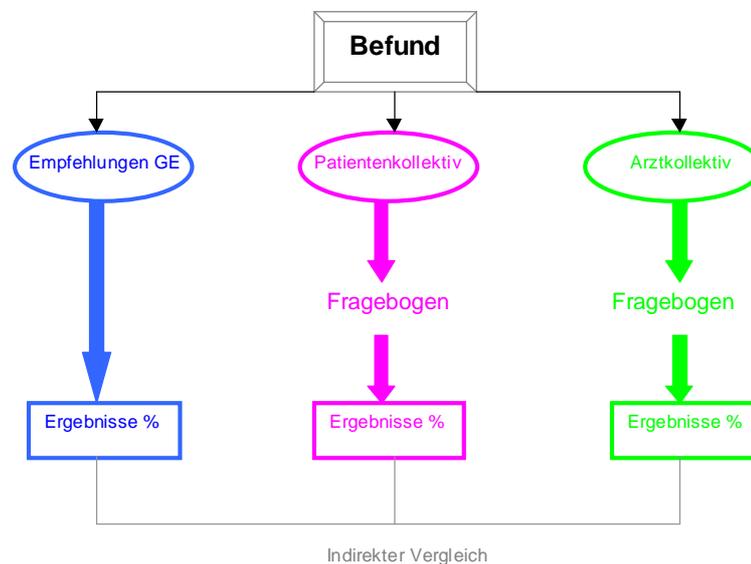
Abb. 17: H.p.- Status nach Eradikation (Patientenangaben)

7. Diskussion

7.1. Studienmethodik

Aufgrund des vorgegebenen Datenschutzes war eine Anonymität der Umfrage nötig. Eine direkte Korrelation zwischen den Befunden der Gastroenterologen, den ausgefüllten Fragebögen der Hausärzte und den Patientenantworten war deshalb nicht möglich.

Abb. 18: Studienschema



Wir halten aber einen indirekten Vergleich der getrennt ausgewerteten Ergebnisse der 3 Gruppen (Gastroenterologen, Zuweiser, Patienten) für statthaft. Weiterhin sollte die Größe des Kollektivs und die guten Rücklaufquoten (59% bei den Patienten, 47% bei den Ärzten) eine gewisse Vergleichbarkeit im Verschreibungsverhalten der Ärzte und in der Einnahmeakzeptanz der Patienten gewährleisten. Die Rücklaufquote ist nur geringfügig geringer als in einer englischen Studie (103) von 1995 (55%). Im Vorfeld der Studie wurde nach Diskussion im QZGE und mit einigen Überweisern deshalb auch beschlossen, keine detaillierten Fragebögen zu ausgewählten Patienten an die behandelnden Ärzte zu versenden, da dies vermutlich die Rücklaufquote so deutlich gesenkt hätte, dass keine deutliche Aussage zu treffen gewesen wäre, denn es galt eine Erhebung der Routinebedingungen und nicht der komplexen Sonderfälle und Randbedingungen.

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt, da prospektive Studienbedingungen unter Umständen die Qualität der Befunde und ebenfalls die Anwendung der Leitlinien unter Routinebedingungen beeinflusst hätten.

7.2. Patientenakzeptanz der oberen gastrointestinalen Endoskopie, Prämedikation

Die ÖGD ist ein heute aufgrund ihrer Sicherheit, Sensitivität und Spezifität der Goldstandard zur Beurteilung des oberen Gastrointestinaltrakts bei Oberbauchbeschwerden (7, 48). Mit der ÖGD lassen sich nicht nur morphologische Veränderungen wie z.B. Ulkus, Tumore und weitere anatomische Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt feststellen oder ausschließen, sondern es können Biopsien für histologische, mikrobiologische oder molekularbiologische Untersuchungen entnommen werden. Bei der H.p.-Infektion ist somit nicht nur die Möglichkeit gegeben, assoziierte Erkrankungen (Kap. 2.1.2.2.) zu diagnostizieren, sondern auch den H.p.- Status (Kap. 2.3.) durch Biopsieentnahmen festzustellen. Im Vergleich zu nicht invasiven Methoden der H.p.- Diagnostik (Kap 2.3.1.) kann die ÖGD jedoch für Patienten mit Unannehmlichkeiten und Komplikationen verbunden sein (48). Ein Nebenziel unserer Studie war es deshalb, von den untersuchten, H.p.- positiven Patienten den Grad der Akzeptanz der Magenspiegelung erfahren. Zunächst baten wir die Patienten Ihre Erfahrung mit der ÖGD anhand einer 100 mm langen Visual Analogue Scale (VAS) von angenehm (0mm) bis unerträglich (100mm) einzuteilen. Danach baten wir sie um ihre Meinung, ob sie die Untersuchung auch einem Verwandten oder Freund empfehlen würden.

In der Auswertung der Patientenakzeptanz betrug der mittlere VAS- Wert 31,77mm. Ein Wert, der zusammenfassend, noch im Bereich von angenehm bis erträglich liegt. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,3%) hat allerdings angegeben, bereits zum wiederholten Male eine Magenspiegelung erlebt zu haben.

In der Gruppe der Erstuntersuchten war der mittlere VAS- Wert - wenn auch nicht statistisch signifikant – geringfügig schlechter als der Wert der Patienten mit

Wiederholungsuntersuchungen. Auch bezüglich einer Weiterempfehlung der Untersuchung an Dritte (Freunde, Bekannte, Verwandte) waren Patienten, die bereits Vorerfahrung mit der Untersuchung aufweisen können, aufgeschlossener. Unsere Ergebnisse bestätigen damit Hedenbro et al., dass Patienten mit Vorerfahrung eine höhere Toleranz gegenüber der Endoskopie aufweisen (67). Da ein hoher Angstlevel vor der Untersuchung in einer Studie von Campo et al (18) mit einer „niedrigen“ Toleranz der Untersuchung korreliert war, sollte besonders bei Erstuntersuchungen eine gute und einfühlsame Aufklärung erfolgen.

Eine weitere Differenzierung der Patienten nach Alter, Geschlecht sowie Art und Menge der Sedierung war aufgrund der Anonymität der Fragebogen nicht möglich. Diese Faktoren scheinen zumindest in anderen Studien die Toleranz und Akzeptanz gegenüber der Untersuchung zu beeinflussen (18, 87, 165).

Insgesamt wurde die Magenspiegelung als diagnostisches Verfahren von Patienten in unserem Kollektiv nicht als sehr belastend empfunden. Inwieweit dies eine Folge der Sedierung war, lässt sich aus unseren Daten nicht ableiten. Mehr als 2/3 der Patienten erhielten zur Erleichterung der Durchführung eine „Beruhigungsspritze“, die zur Patientenakzeptanz beigetragen haben dürfte (87). Die meisten Patienten erhielten als Sedierung Midazolam (Dormicum®). Es zeigte sich also, dass Midazolam in der ambulanten Endoskopie das früher applizierte Diazepam abgelöst hat. Midazolam hat eine bessere Amnesierate, geringere Nebenwirkungen und wird im allgemeinen bei regelrechtem Patientenmonitoring, gut von den Patienten vertragen (87). Propofol (z.B. Disoprivan®) hatte in dieser Untersuchung noch keinen entscheidenden Anteil an der Sedierung im ambulanten Bereich.

7.3. Ärztezufriedenheit mit Endoskopiebefunden

Die Verständlichkeit der Endoskopiebefunde bereitete insgesamt 98,6% der Zuweiser keine Probleme. Ca. 2/3 der Ärzte äußerten generell, dass sie eine Therapieempfehlung im Befund für wichtig halten. In mehr als 30% der Befunde wurde aber keine Therapieempfehlung ausgesprochen, was jedoch nur 2,4% der Hausärzte bemängelten. Hier spielt sicher die regelmäßige Kooperation zwischen

Überweisern und Gastroenterologen eine wichtige Rolle, da die meisten Gastroenterologen die Bedürfnisse der Zuweiser kennen und danach handeln. Wie oft zudem eine zusätzliche mündliche Besprechung des Befundes zwischen Untersuchern und behandelnden Ärzten erfolgte, ist aus unserer Untersuchung nicht erkennbar.

7.4. Eradikationstherapie

Eine Übersicht über vorliegende Studien zu Eradikationstherapie und Kontrolluntersuchungen durch Gastroenterologen, Hausärzte und zuweisende Ärzte zeigt Abb. 12. Die Ergebnisse werden im folgenden mit Unseren verglichen und diskutiert.

7.4.1. Indikation

Die Gastroenterologen empfahlen bei 90% der akuten gastroduodenalen Ulzera eine Eradikationstherapie. 82% der Hausärzte sahen die Ulkuserkrankung ebenfalls als absolute Indikation und 14% als relative Indikation zur Eradikation an. Hier ist eine gute Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien zur H.p.-Therapie gegeben.

Jedoch wurde von Seiten der *Gastroenterologen* in 9% der Patienten mit einer blanden Gastritis und sogar in 27% der Patienten mit erosiven Veränderungen eine absolute Indikation zur Eradikation gesehen. Die *Überweiser* gaben an, sogar bei 23% aller Gastritispatienten eine absolute und bei 64% dieser Patienten eine gelegentliche Indikation zur Eradikationstherapie zu sehen; bei H.p.- positiven „Dyspepsie“- Patienten wurde bei den Hausärzten sogar in fast der Hälfte (42%) im Einzelfall eine Indikation zur Eradikation gesehen. Die Analyse der Patientenangaben zeigt, dass 71% der Befragten eine spezifische Anti- H.p.-Therapie erhalten hat. Bei einer Ulkusrate von 25% in den Befunden, muss also eine Reihe von Patienten ohne Geschwüre eradiziert worden sein.

Tabelle 12:

Vergleich der bislang in der Literatur vorliegenden Studien zum Umgang von Gastroenterologen und Hausärzten mit H.p.- Therapie und Kontrolluntersuchungen

Land	Jahr	Arztgruppe	n	Indikation zur H.p.- Therapie Ulkus- erkrankung	NUD/ Gastritis	Tripel- therapie	Kontroll- untersuchungen
Deutschland (vorliegende Studie)	1997	GE	24	90%	22%	100%	keine Daten
		ZA *	287	86%	87%	93%	75%
Deutschland (80)	1996	GE als Patienten**	375	Eradikation in 61%**		46%	50%
Schottland (119)	1996	HA	154	80%	17%	33%	81%
USA (15)	1996	GE	877	97–100%***		78%	keine Daten
		IN	441	89–98%	49%	56%	keine Daten
		HA	751	88–97%	66%	57%	keine Daten
Niederlande (13)	1995	GE	226	91–98%	32%	54% Qu-T 26%	42%
UK (103)	1993	GE	670	25–80%	69%	69%	22%

Abkürzungen: GE = Gastroenterologen, ZA = zuweisende Ärzte, IN = Internisten, HA = Hausärzte /Allgemeinärzte, Qu-T: Quadruple- Therapie.

* Davon 39% Internisten, 50% Allgemeinärzte/Praktische Ärzte und der Rest kam aus anderen Fachrichtungen (vgl. Abb.12).

** Umfrage über Selbstdiagnose und –behandlung der Infektion bei Gastroenterologen; Leider keine Angabe der Diagnosen.

*** Indikationen variierten aufgrund der Ulkuslokalisation und des Ulkusstatus (erstes, wiederholtes, usw.)

Diese Daten zeigen, dass die Gastroenterologen sich mit ihrer Indikationsstellung zur Eradikation weitgehend an die Leitlinien mit ihren Empfehlungen halten. In der europäischen Leitlinie (95, 171) wurde die erosive Gastritis als „weiche“ Indikation zur Eradikation zugelassen. Anscheinend ein Punkt, der sich in der Routine häufig wiederfindet.

Bei den Zuweisern ist jedoch, besonders was die funktionelle Dyspepsie betrifft, kein eindeutiges Handeln gemäß der deutschen Leitlinie (21) zu erkennen. Dieses Problem zeigte sich auch in anderen kürzlich erhobenen Umfragen zur H.p.-Therapie (15, 103, 119). In einer englischen Umfrage (103) wurde die Infektion nicht einmal als mögliche Ursache der Beschwerden gewertet, dennoch hatten in der Praxis mehr als 2/3 der Ärzte eine Eradikation bei NUD- Patienten verschrieben. Allerdings lag bei dieser Untersuchung die überwiegend negative, randomisierte Studie zur Eradikationstherapie bei Dyspepsiepatienten von Blum et al. noch nicht vor (10).

71% der Patienten, die den Fragebogen beantworteten, gaben an, eine H.p.-spezifische Therapie erhalten zu haben. Nur etwa 25% der Gesamtgruppe der Patienten hatten laut Befund eine absolute Indikation zur Eradikation (akutes Ulkus). Diese Beobachtung unterstützt die Ergebnisse der Untersuchung von Bodger et al; In dieser Studie hatten ca. 10% der Patienten mit normalem Untersuchungsbefund bei Dyspepsie eine H.p.- Therapie erhalten (12). Laine und Fendrick (82) beobachteten andererseits, dass bei peptischen Geschwüren lediglich ein Drittel der Hausärzte eine Eradikationstherapie verschreibt.

Eine wichtige Rolle spielen hierbei sicherlich der Einfluss und die Erwartungshaltung der Patienten auf das Verschreibungsverhalten der Hausärzte. So zeigten Gulbrandsen et al. (63), dass Therapieentscheidungen durch soziale (langjährige Vertrautheit mit der Compliance, dem sozialen Umfeld, Alter und Geschlecht des Patienten) und emotionale Vorgänge (Zeitdruck des Arztes, Sympathie) zwischen Arzt und Patient beeinflusst werden.

Britten et al. (16) und Webb et al. (167) zeigten, dass zudem der Druck durch einen Behandlungswunsch, die Angst und Erwartung an den Arzt, die ein Patient ausübt, eine deutliche Rolle im Verschreibungsverhalten spielt.

Die Gastroenterologen hingegen führten meist nur die ÖGD durch und konnten damit ihre Therapieempfehlung unabhängig von dem oben genannten Arzt-Patienten- Interaktionen, gemäß der aktuellen Befundsituation geben.

Eine weitere Ursache könnte auch ein möglicherweise unzureichender Informationsfluss zwischen Gastroenterologen und zuweisenden Ärzten sein. Wie in Kapitel 6.7. bereits bemerkt, äußerten 2/3 der Zuweiser durchaus einen Bedarf nach einer Therapieempfehlung, die in den Befunden jedoch nur in etwa 1/3 der Fälle zu finden war. Vielleicht könnte ein intensiverer Meinungs austausch zwischen Spezialisten und Hausärzten die Compliance der Hausärzte verbessern.

Bezüglich der eindeutigen Indikationsstellung zur H.p.- Therapie bei der funktionellen Dyspepsie sind sich nicht einmal die internationalen Leitlinien einig (85).

7.4.2. Eradikationsschema, Therapiedauer

Nur 6 von 11 Zentren gaben ein genaues Eradikationsschema in ihren Befunden an. 2 der 6 Zentren empfahlen H2-Blocker anstelle eines Protonenpumpeninhibitors. Dies wird in den deutschen Leitlinien (Kap.2.4.4.1.) mit einer Einschränkung⁴ empfohlen, wird in den amerikanischen Empfehlungen jedoch für eine mögliche Alternative gehalten (Kap.2.4.4.3.). Bei den Hausärzten wurden 86% der Tripeltherapien mit einem PPI verordnet.

Die Gastroenterologen haben - wenn eine Therapieempfehlung gegeben wurde - in allen Fällen eine Antibiotikakombination gemäß der deutschen Leitlinie (Kap. 2. 4.4.1.) empfohlen.

Bei den verordnenden Hausärzten hat die Tripeltherapie mit etwa 80% aller Eradikationstherapien die Dualtherapie abgelöst. Bezüglich der verordneten Antibiotikakombinationen werden bei den Hausärzten jedoch nur in etwas über

⁴ = keine ausreichende Daten für eine kurzzeitige Therapiedauer

60% Kombinationen aus Metronidazol, Clarithromycin und oder Amoxicillin verordnet. 31% der Hausärzte haben ihr bevorzugtes Eradikationsschema allerdings in den letzten 12 Monaten geändert. Die meisten (58%) verschrieben bereits zuvor eine Tripeltherapie, wobei hier keine Angaben zu den vorher verordneten Antibiotikakombinationen gemacht wurden. Diese Daten stehen im Gegensatz zu einer 1998 veröffentlichten amerikanischen Studie, die keinen Einfluss der amerikanischen Konsensuskonferenz auf das Verschreibungsverhalten der behandelnden Ärzte feststellen konnte (147). Dies könnte vielleicht an unterschiedlichen Implementierungsstrategien der Leitlinien liegen.

Protonenpumpeninhibitoren waren auch in einer 1995 in England durchgeführten Studie die am meisten verschriebenen Medikamente zur Säureblockade bei Eradikation. H₂-Blocker wurden hier nur in etwa 13% (119) eingesetzt und spielten damit, wie auch unsere Daten zeigen, eine untergeordnete Rolle.

Bezüglich der verwendeten Antibiotikakombinationen haben damals in derselben englischen Studie in 5 Hausarztpraxen (119) sogar nur 36% der Patienten eine Tripeltherapie mit einem PPI zur Eradikation erhalten. In einer weiteren Studie über die Differenzen im Verschreibungsverhalten zwischen Spezialisten und Hausärzten in den USA (15) zeigt sich, dass Gastroenterologen neue H.p.-Therapieentwicklungen schneller annehmen als Hausärzte. Auch Hirth et al (70) zeigten in einer Umfrage aus dem Jahr 1994, dass Gastroenterologen in der Regel neue Empfehlungen für Antibiotikakombinationen zur Eradikationstherapie im Durchschnitt 21 Monate früher als Hausärzte verschreiben. Wenn die Hausärzte ein halbes Jahr nach Erscheinen der Leitlinie diese noch nicht vollständig umsetzten, so ist, wenn auch zu den Ergebnissen von Penston (119) und Hirth (70) Unterschiede im Gesundheitssystem berücksichtigt werden müssen, trotzdem anzunehmen, dass die Tripeltherapie gemäß der Leitlinie zunehmend die Eradikationstherapie der Wahl ist. Es zeigt sich aber auch hier die Notwendigkeit des steten Informationsflusses zwischen Gastroenterologen und Hausärzten (Kap. 7.4.3.) und damit einer fortlaufenden Weiterbildung.

Bei Hausärzten unterscheidet sich die Therapiedauer allerdings deutlich von den Gastroenterologen. Als Therapiedauer gaben die Gastroenterologen 7 Tage an. Eine generell längere Einnahme der säureblockierenden Medikamente wurde in den Befunden nicht empfohlen. Die Hausärzte verordnen die Therapie jedoch nur in 77% für eine Woche. Immerhin gaben 14% an, die Therapie für 14 Tage und 2% sogar noch länger zu verordnen - eine Zeitspanne, die sich auch in den Studien derzeit nicht als deutlich effektiver erwiesen hat, wohl aber mit höheren Kosten kalkuliert werden muss (153). Zudem hat die Reduktion der Dauer auf eine Woche in den Studien auch zur Compliance und Akzeptanz der Therapie bei den Patienten beigetragen (156).

61% der Patienten haben eigenen Angaben zufolge eine Tripeltherapie eingenommen. 26% gaben an, eine Dualtherapie (2 Medikamente) erhalten zu haben. Die Wertigkeit dieser Aussagen ist allerdings begrenzt. Dennoch scheint die Mehrheit der Patienten eine 3-fach-Therapie erhalten zu haben. Allerdings nahmen die Patienten in fast der Hälfte die Medikamente länger als 7 Tage eingenommen. Zum einen kann das an der bereits von den Ärzten angegebenen Gesamttherapiedauer liegen, zum anderen waren in dieser Gruppe sicherlich auch Patienten zu finden, die säureblockierende Medikamente länger erhalten hatten. Eine weitergehende Differenzierung ist hier nicht möglich gewesen.

7.4.3. Nebenwirkungen der Therapie

Es ist bisher wenig über die Nebenwirkungen der Eradikation unter Routinebedingungen bekannt. Immerhin fast ein Drittel der befragten Patienten, die eine Tripeltherapie und ein Viertel der Patienten, die eine Dualtherapie erhalten haben, gaben an, Nebenwirkungen verspürt zu haben. Im Vergleich zu den Abbruchraten der großen Studien z.B. MACH 1 und MACH 2 (54, 89) und auch im Vergleich zu Metaanalysen in der Literatur (156, 170) liegen diese Raten deutlich höher. Noch höher sind bei den hier vorliegenden Routinedaten vor allem die Abbruchraten (11% Tripeltherapie bzw. 25% Dualtherapie). Chiba et al. (24) zeigten in ihrer Metaanalyse nur in einer kleinen Studie (n=25) mit einer Tripeltherapie mit Amoxicillin eine ähnlich hohe Abbruchrate von 17%. Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie ist

kongruent mit dem Auftreten unerwünschter Ereignisse in anderen Therapiestudien (24, 89). In letzter Zeit bestätigte eine italienische Studie zur Eradikation unter Routinebedingungen diese Ergebnisse und zeigte ebenfalls eine Nebenwirkungsrate von 18% (17)

Interessant erscheint zudem, dass auch in einer Umfrage in Deutschland unter Gastroenterologen (80), die sich selbst mit einer H.p.- Therapie behandelten 17% Angaben über Nebenwirkungen der Therapie berichteten und sogar 26% angaben, dass sie aufgrund der Nebenwirkungen Schwierigkeiten hatten, die Therapie zu beenden.

Es ist anzunehmen, dass Studienpatienten im Vergleich zu den hier befragten Patienten in der Routineversorgung wesentlich genauer über mögliche Nebenwirkungen und den Nutzen einer erfolgreichen Eradikation aufgeklärt werden und auch während der Medikamenteneinnahme wesentlich besser von den betreuenden Ärzten motiviert werden, die Therapie fortzuführen. Zumal 2 von 3 Patienten (67%) mit einer Zweifach- Kombination, angegeben hatten, die Therapie abgebrochen zu haben, weil sie der Meinung waren, dass sie Ihnen nichts hilft. Es zeigt sich also, dass eine deutlichere und eingehendere Aufklärung durch die behandelnden Ärzte in der Routine nötig ist. Denn davon werden auch die Compliance und das Eradikationsergebnis wesentlich beeinflusst (59).

7.4.4. Kontrolluntersuchungen

In diesem Punkt zeigte sich die größte Diskrepanz. Die Gastroenterologen gaben nur in Einzelfällen (am häufigsten beim Ulcus ventriculi) die Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung in ihren Befunden an. 75% der Hausärzte hielten eine Kontrolle für sinnvoll. Jedoch nur 22% der Patienten hat eine Kontrolluntersuchung erhalten, die meistens (91%) mittels ÖGD durchgeführt wurde. Dass zu wenig Kontrolluntersuchungen nach Eradikation durchgeführt werden, zeigt auch eine Umfrage von 1996 (162), in der nur 41 % der Patienten trotz direkter Aufforderung nach Entlassung aus der Klinik kontrolliert wurden. Gleichwohl kontrollierten Ärzte, wenn sie sich selbst behandeln, ihren Eradikationserfolg auch nur in 50% der Fälle (80). Es kann also nicht nur an der mangelnden Compliance der Patienten liegen, wenn eine Kontrolluntersuchung nicht durchgeführt wird. In einer in 7

endoskopisch- tätigen, internistischen Praxen durchgeführten Studie zur Praktikabilität der Eradikationstherapie haben im Rahmen dieser Studie unter prospektiven Bedingungen 85% der Patienten die obligate Kontrolluntersuchung mittels C13- Atemtest oder Endoskopie wahrgenommen (36). Man muss sich fragen, ob die Frage nach der Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen von den Hausärzten nicht nur als eine rhetorische Frage beantwortet wurde und die Realität eine andere ist. Gleichwohl ist die Frage in unserer Studie nicht präziser nach Kontrollen im Verlauf bestimmter Indikationen gestellt worden, denn die deutsche Leitlinie (21) fordert Kontrolluntersuchungen obligat nur nach Ulkustherapie, hier v.a. Ulzera ventriculi (s. Kap. 2.4.5.).

Noch auffallender ist, dass nur etwa ein Drittel der Patienten, die eine Kontrolluntersuchung erhalten hat, über das Ergebnis Bescheid wusste. Zum einen interessiert das Ergebnis die beschwerdefreien Patienten vielleicht nicht mehr, zum anderen wäre jedoch eine Aufklärung des Patienten über seinen H.p.- Status sicher wichtig, denn wenn der Patient einen anderen Arzt aufgrund seiner Oberbauchschmerzen konsultiert, kann ein bereits bekannter H.p.- Status die Wiederholung von Untersuchungen vermeiden.

In der vorliegenden Studie waren 76,7% der befragten Patienten, die über das Kontrollergebnis Bescheid wussten, H.p.- negativ. Damit werden vermutlich nicht die bisher propagierten Eradikationsraten von ca. 90% erreicht. Eine aktuelle Studie unter Routinebedingungen zeigt ebenfalls eine Eradikationsrate von 71,5% (17). Die Frage bleibt, ob unter auch diesen Eradikationsraten die Behandlung weiterhin kosteneffektiv bleibt. Eine amerikanische Studie in einer großen „Health Maintenance Organization (HMO)“ hat allerdings gezeigt, dass die Eradikationstherapie bei der Ulkuserkrankung auch 12 Monate nach Eradikation kosteneffektiv bleibt (88). Vakil et al. stellten zudem in Abhängigkeit von unterschiedlich verschriebenen Therapien fest, dass wenn die Eradikationsrate von >74% für die Dualtherapie mit Amoxicillin, oder die Compliance >53% und die Resistenzlage <36% für eine Tripeltherapie mit Metronidazol beträgt, die Eradikationstherapie sogar einer H2-Blocker-Dauertherapie beim Ulcus duodeni noch deutlich überlegen ist (161).

7.5. Schlussfolgerung

Die Frage nach der Anwendung und Umsetzung von Leitlinien ist ein wichtiges Thema, um die Praktikabilität und damit auch die Sinnigkeit der Empfehlungen zu überprüfen. Im Leitlinienzyklus wird dies sogar gefordert (73). Solche Untersuchungen sind aber arbeits- und damit kostenintensiv. Ferner sollten die Ergebnisse der Untersuchungen wiederum in die Überarbeitung der Leitlinien eingehen.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass vor allem bezüglich der Art der Eradikation (Tripeltherapie bei Ulkus) bereits eine große Übereinstimmung mit den Leitlinien in der Routineanwendung besteht. Dennoch wurde auch offenbar, dass in einigen Punkten (Eradikation bei NUD, Therapiedauer, Kontrolluntersuchungen) keine eindeutige Übereinstimmung herrscht. Die deutsche Leitlinie ist wie auch andere Leitlinien (85), insbesondere was die NUD betrifft, nicht sehr deutlich formuliert. Hierin liegt sicher eine Ursache der Nicht-Kongruenz.

In einer Studie aus den Niederlanden (13) wurden 12880 Entscheidungen von 61 Hausärzten anhand von 47 verschiedenen Leitlinien analysiert. Dabei zeigte sich, dass 61% der Entscheidungen gemäß den Leitlinien getroffen wurden. Diese Quote sank jedoch (35-57%), wenn die Leitlinien gegensätzlich, zu ungenau oder nicht spezifisch genug formuliert oder nicht ausreichend evidenzbasiert waren. Eine amerikanische Studie (37) zeigte ebenfalls, dass Leitlinien in der Regel nicht deshalb umgesetzt werden, weil sich die Ärzte weigern, sondern eher weil sie nicht ausreichend bekannt sind. So ist 1996 der Einfluss der NIH Consensus Conference von 1994 (109) auf eine Änderung im Verschreibungsverhalten der Ärzte bezüglich Langzeittherapie und Antibiotika untersucht worden (147). Die sehr vage geäußerten Therapieempfehlungen haben demnach nicht zu einer deutlichen Änderung im Verschreibungsverhalten der Ärzte geführt.

Klar evidenzbasierte Empfehlungen werden sowohl von Ärzten wie auch Patienten gut angenommen. Dies kann medizinische Entscheidungen positiv beeinflussen und überdies Kosten sparen (62, 64, 98). Man sollte also nicht aufhören Leitlinien und ihre Verbreitung sollten also weiter gefördert werden. Insbesondere sind klare,

evidenzbasierte Formulierungen nötig, um die Durchsetzung von Leitlinien zu gewährleisten.

Zudem zeigt sich in dieser Studie, dass ein reger Informationsaustausch zwischen Fach- und Hausärzten und eine kontinuierliche Weiterbildung eminent wichtig sind, um unpräzise formulierte Bereiche zukünftig in einer gemeinsamen Aktion zu optimieren und patientenadaptiert zu gestalten, und somit die Effektivität der Leitlinien (siehe Kapitel III 2.4) zu erhöhen. Leitlinien sind dynamische Prozesse, die nicht nur auf neuere Forschungsergebnisse, sondern auch auf Defizite in der praktischen Umsetzung reagieren müssen.

Zusammenfassung

Hintergrund und Studienziele

Versuche, die Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*- Infektion zu standardisieren, haben zu vielfältigen Publikationen von Leitlinien verschiedener gastroenterologischer Fachgesellschaften in Europa und den USA geführt. Dennoch gibt es kaum Daten zur Anwendung dieser Leitlinien in der Routine bei Gastroenterologen und Hausärzten, oder zur Compliance und Akzeptanz der Patienten in der Routineversorgung. Mit der vorliegenden Arbeit ist deshalb 6- 9 Monate nach der Erstveröffentlichung der Deutschen Leitlinie deren Umsetzung in die Praxis untersucht worden.

Patienten und Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung aller ÖGD- Befunde, die innerhalb eines Monats in 11 teilnehmenden Zentren (2 Universitätskliniken, 9 gastroenterologische Fachpraxen) von insgesamt 24 Untersuchern erstellt wurden. Befunde mit der Indikation Sodbrennen, Diarrhoe, Tumor und Kontrolluntersuchung nach Eradikation, Gastrektomie, therapeutischer Endoskopie (z.B. Varizenbehandlung) wurden ausgeschlossen. Die Diagnosen und Behandlungsvorschläge der Gastroenterologen wurden festgehalten. Danach erhielten die zu den Untersuchungen überweisenden Hausärzte und im Anschluss die untersuchten H.p.- positiven Patienten jeweils einen Fragebogen über H.p. Diagnose, Behandlungsindikation, Durchführung und Kontrolluntersuchungen.

Ergebnisse

772 Befunde wurden in die Studie eingeschlossen. 287 auswertbare Arzt-Fragebögen (47%) und 265 auswertbare Patientenfragebögen (59%) wurden zurückgeschickt. Die Gastroenterologen empfahlen bei etwa 90% der Ulkuspatienten und bei 9% der Gastritis/NUD- Patienten eine Eradikation. Die Hausärzte sahen nur in 82% der Ulzera eine absolute Indikation, in 6% bzw. 42% der NUD- Patienten eine absolute oder relative Indikation zur H.p.- Therapie. Bei den Patienten gaben 52% an, eine spezifische H.p.- Therapie erhalten zu haben. Ulzera waren laut Befunden in 22% aller Patienten vorhanden. Kontrolluntersuchungen wurden von 75 % der Hausärzte für nötig befunden, aber

nur 23% der befragten Patienten gaben an, eine Kontrolluntersuchung (in 91% mittels ÖGD) erhalten zu haben.

Folgerung

Leitlinien werden bezüglich der verordneten Therapie gut von Gastroenterologen und in etwas geringerem Ausmaß auch von Hausärzten befolgt. Bezüglich der weniger klar formulierten Eradikationsindikation „Gastritis/NUD“ ist das Verhalten von Gastroenterologen und zuweisenden Kollegen unterschiedlich. Kontrolluntersuchungen werden seltener durchgeführt, als für nötig erachtet, zudem sind die betroffenen Patienten über das Eradikationsergebnis sehr unzureichend informiert.

Literaturverzeichnis

- 1. Abu- Mahfouz, M. Z., Prasad, V. M., Santogade, P., Cutler, A. F.**
Helicobacter pylori recurrence after successful eradication: 5- year follow-up in the United States
Am J Gastroenterol 92 (1997): 2025-2028
- 2. Agha-Amiri, K., Mainz, D., Peitz, U., Kahl, S., Leodolter, A., Malfertheiner, P.**
Evaluation of an enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori antigens in human stool samples
Z Gastroenterol 37 (1999): 999-1004
- 3. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften: AWMF online**
Leitlinien: Methodische Empfehlungen
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF>
- 4. Audet, A. M., Greenfield, S., Field, M,**
Medical practice guidelines: Current activities and future directions
Ann Int Med 113 (1990): 709-714
- 5. Bayerdörffer, E., Lehn, N., Hatz, R., Mannes, G. A., Oertel, H., Sauerbruch, T., Stolte, M.**
Difference in expression in Helicobacter pylori gastritis in antrum and corpus
Gastroenterol. 102 (1992): 1575-1582
- 6. Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997**
Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung
Deutsches Ärzteblatt 33 (1997) Sonderdruck: A-2154-2155, B-1622-1623, C1754-1755
- 7. Birkner, B., Fritz, N.**
Testen und Behandeln (Test and Treat)- eine gültige Empfehlung für das Management der Dyspepsie
Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement (4), 1999; 106-111
- 8. Blaser, M. J.**
Helicobacter pylori and associated diseases
BMJ 316 (1998) 1507-1510
- 9. Blaser, M. J.**
Helicobacter eradication and its implications for the future
Aliment Pharmacol Ther 11 (1997), suppl. 1: 103- 107

- 10. Blum, A. L., Talley, N. J., O'Morain, C., van Zanten, S. V., Labenz, J., Stolte, M., Louw, J. A., Stubberöd, A., Theodors, A., Sundin, M., Bolling-Sternevald, E., Junghard, O.**
Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia
NEJM 339 (1998): 1875-1881
- 11. Blumenthal, D.**
Quality of care- what is it?
NEJM 335 (1996): 891-894
- 12. Bodger, K., Daly, M. J., Heatley, R. V.**
Prescribing patterns for dyspepsia in primary care: a prospective study of selected general practitioners
Aliment Pharmacol Ther 10 (1996): 889- 895
- 13. Boekema, P. J., Veenendaal, R. A., van Berge-Henegouwen, G. P.**
After a decade of Helicobacter pylori in The Netherlands: a survey of the practice of the members of the Dutch Society of Gastroenterology.
Neth J Med 1997;51:129-133.
- 14. Borody, T. J., Andrews, P., Mancuso, N., McCauley, D., Jankiewicz, E., Ferch, N., Shortis, N. P., Brandl, S.**
Helicobacter pylori reinfection rate, in Patients with cured duodenal ulcer
Am J Gastroenterol 89 (1994): 529-532
- 15. Breuer, T., Goodman, K. J., Malaty, H. M., Sudhop, T., Graham, D. Y.**
How do clinicians practicing in the U.S. manage Helicobacter pylori- related gastrointestinal diseases?: a comparison of primary care and specialist physicians
Am J Gastroenterol 93 (1998): 553-561
- 16. Britten, N., Ukoumunne, O.**
The Influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' prescriptions and the decision to prescribe.
BMJ (315) 1997: 1506-1510
- 17. Cammorata, G., Cianci, R., Gasbarrini, G.**
Eradication of Helicobacter pylori in routine clinical practice: doubts and uncertainties
Hepatogastroenterol 1999; 25: 312- 315
- 18. Campo, R., Brullet, E., Montserrat, A., Calvet, X., Moix, J., Rue, M., Roque, M., Donoso, L., Bordas, J. M.**
Identification of factors that influence tolerance of upper gastrointestinal endoscopy
Eur J Gastroenterol Hepatoö 11 (1999): 201-204

19. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination

The periodic health examination
Can Med Assoc J 121 (1979): 1193-1245

20. Carrick, J., Lee, A., Hazell, S., Ralston, M., Daskalopoulos, G.

Campylobacter pylori, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: a possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis
Gut 30 (1989): 790-797

21. Caspary, W. F., Arnold, R., Bayerdörffer, E., Behrens, R., Birkner, B., Braden, B., Domschke, W., Labenz, J., Koletzko, S., Malfertheiner, P., Menge, H., Rösch, W., Schepp, W., Strauch, M., Stolte, M.

Diagnostik und Therapie der Helicobacter pylori- Infektion
Z Gastroenterol 34 (1996): 392-401

22. Caspary, W. F., Braden, B.

Sanierung der Helicobacter pylori- Infektion – ein neuer Therapiestandard für das Ulcus duodeni
Internist 37 (1996): 1204-1211

23. Cats, A., Meuwissen, S. G. M., Forman, D., Craanen, E., Kuipers, E. J.

Helicobacter pylori: a true carcinogen
Europ J Gastro Hepatol 10 (1998): 447-550

24. Chiba, N., Rao, B. V., Rademaker, J. W., Hunt, R. H.

Meta-Analysis of the Efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori
Am J Gastroenterol 87 (1992): 1716-1727

25. Classen, M., Huber, W.

Leitlinien, Richtlinien, Standards: Medizinische Begriffsbestimmungen
Anästhesiologie und Intensivmedizin 38 (1997): 566-569

26. Covacci, A., Rappuoli, R.

PCR amplification of gene sequences from Helicobacter pylori strains
In: „Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research“, Lee, J., Megraud, F. (Hrsg.): WB Saunders London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, 1996, 94-109

27. Craanen, M. E., Dekker, W., Blok, P., Ferweda, J., Tytgat, G. N. J.

Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum
Gut 33 (1992): 16-20

28. Cronmiller, J. R., Nelson, D. K., Jackson, D. K., Kim, C. H.

Efficacy of Conventional Endoscopic Disinfection and Sterilization Methods against Helicobacter pylori Contamination
Helicobacter 3 (1999): 198-203

- 29. Cullen, D. J. E., Collins, B. J., Christiansen, K. J., Epis, J., Warren, J. R., Surveyor, I., Cullen, K. J.**
When is Helicobacter pylori infection acquired?
Gut 34 (1993): 1681-1682
- 30. Cutler, A. F., Havsted, S., Ma, C. K., Blaser, M. J., Perez-Perez, G. I., Schubert, T. T.**
Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection
Gastroenterol 109 (1995): 136-141
- 31. Cutler, A. F., Prasad, V. M.**
Long-term follow-up of Helicobacter pylori Serology after successful Eradication
Am J Gastroenterol 91 (1996): 85-88
- 32. Cutler, A. F., Schubert, T. T.**
Patient factors affecting Helicobacter pylori eradication with triple therapy
Am J Gastroenterol 88 (1993): 505-509
- 33. De Boer, W., Driessen, W., Jansz, A., Tytgat, G. N. J.**
Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection
Lancet 345 (1995): 817-820
- 34. Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., Correa, P. and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994**
Classification and Grading of Gastritis, The Updated Sydney System
Am J Surg Pathol 20 (1996):1161-1181
- 35. Duggan, A. E., Tolley, K., Hawkey, C. J., Logan, R. F. A.**
Varying efficacy of Helicobacter pylori eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model
BMJ 316 (1998): 1648-1654
- 36. Eissele, R., Sanchez, M., Arnold, R.**
Prospektive Untersuchung zur Praxis der Behandlung von Helicobacter pylori im ambulanten Bereich bei niedergelassenen Internisten
Z Gastroenterol (36) 1998: 683
- 37. Ellrodt, A. G., Conner, L., Riedinger, M., Weingarten, S.**
Measuring and improving physician compliance with clinical practice guidelines
Ann Intern Med 122 (1995): 277-282
- 38. „Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie“**
(Nach dem Beschluß des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 17./18. Dezember 1999)
Dt. Ärzteblatt 97 (2000): A475- A477

39. The Eurogast study group

Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations
Gut 34 (1993): 1672-1676

40. Fallone, C. A., Barkun, A. N., Friedman, G., Mayrand, S., Loo, V., Beech, R., Best, L., Joseph, L.

Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease?
Am J Gastroenterol 95 (2000): 914-920

41. Fendrick, A. M.

Outcomes research in *Helicobacter pylori* Infection
Aliment Pharmacol Ther 11 (1997), suppl.1: 95- 101

42. Fiedorek, S. C., Malaty, H. M., Evans, D. L., Pumphrey, C. L., Casteel, H. B., Evans, D. J., Graham, D. Y.

Factors influencing the Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Children
Pediatrics 88 (1991): 578-582

43. Field, M. J., Lohr, K. N. (Hrsg.)

„Clinical practice guidelines- Directions for a new program“
National Academy Press, Washington D.C., 1990

44. Fischbach, W.

Helicobacter und Lymphom
Chirurg 69 (1998): 249- 251

45. Forbes, G. M., Glaser, M. E., Cullen, D. J. E., Warren, J. R., Christiansen, K. J., Marshall, B. J., Collins, B. J.

Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven- year follow-up
Lancet 343 (1994): 258-260

46. Forman, D., Newell, D. G., Fullerton, F., Yarnell, J. W. G., Stacey, A. R., Wald, N., Sitas, F.

Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation
BMJ 302 (1992): 1302-1305

47. Friedman, L. S.

Helicobacter pylori and Nonulcer dyspepsia
NEJM 339 (1998): 1928- 1930

48. Fritz, N., Birkner, B.

Indikationsstellung Ösophago- Gastro- Duodenoskopie
Notfallmedizin (25), 1999; 189-191

49. Galpin, O. P., Whitaker, C. J., Dubiel, A. J.

Helicobacter pylori infection and overcrowding in childhood
Lancet 339 (1992): 619

- 50. Gasbarrini, G., Petrolani, S., Bonvicini, F., Gatto, M. R. A., Tonelli, E., Mégraud, F., Mayo, K., Ghironzi, G., Giulianelli, G., Grassi, M.**
A population based study of Helicobacter pylori infection in a European country: the San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases. Gut 36 (1995): 838-844
- 51. Georgopoulos, S. D., Mentis, A.F., Spiliadis, C. A., Tzouveleki, L. S., Tzelepi, E., Moshopoulos, A., Skandalis, N.**
Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene pattern
Gut 39 (1996): 634-638
- 52. Gerlach, F. M., Beyer, M., Szencsenyi, J., Fischer, G. C.**
Leitlinien in Klinik und Praxis
Dt. Ärzteblatt 95 (1998): A1014-A1021
- 53. Gisbert, J.P., Pajares, J.M., Garcia- Valriberas, R., Abaira, V., Boixeda, D., Garcia-Gravalos, R., Martin-de-Argila, C., Garcia-Plaza, A.**
Recurrence of Helicobacter pylori Infection after Eradication: Incidence and Variables Influencing it
Scand J Gastroenterol 33 (1998): 1144-1151
- 54. Gisbert, J. P., Boixeda, D., Martin- de- Argila, C., Bermejo, F., Redondo, C., de Rafael, L.**
Erosive duodenitis: prevalence of Helicobacter pylori infection and response to eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics
European J Gastroenterol Hepatol 9 (1997): 957-962
- 55. Glupczynski, Y.**
Culture of Helicobacter pylori from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing
In: "Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research", Lee, J., Megraud, F. (Hrsg): WB Saunders London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, 1996, 17-32
- 56. Goddard, A. F., Logan, R. P. H.**
Review Article: urea breath tests for detecting Helicobacter pylori
Aliment Pharmacol Ther 11 (1997): 641-649
- 57. Goldberg, H. I., Wagner, E. H., Fihn, S. D., Martin, D. P., Horowitz, C. R., Christensen, D. B., Cheadle, A. D., Diehr, P., Simon, G.**
A randomised controlled trial of CQI Teams and academic detailing Can they alter compliance with guidelines?
J Quality Improvement 24 (1998): 130-142
- 58. Goodwin, C.S., Armstrong, J.A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., Sly, L., McConnell, W., Harper, W. E. S.**
Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. Int J System Bacteriol 39 (1989): 397-405

- 59. Graham, D. Y., Lew, G. M., Malaty, H. M., Evans, D. G., Evans, D. J., Klein, P. D., Alpert, L. C., Genta, R. M.**
Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy
Gastroenterol 102 (1992): 493-496
- 60. Graham, D. Y., Malaty, H. M., Evans, D. G., Evans, D. J., Klein, P. D., Adam, E.**
Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an Asymptomatic Population in the United States
Gastroenterology 100 (1991): 1495-1501
- 61. Greenberg, P. D., Koch, J., Cello, J. P.**
Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers
Am J Gastroenterol 91 (1996): 228-232
- 62. Grimshaw, J. M., Russell, I. T.**
Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations
Lancet 342 (1993): 1317-1322
- 63. Gulbrandsen, P., Fugelli, P., Sandvik, L., Hjortdahl, P.**
Influence of social problems on management in general practice
BMJ (317) 1998: 28-32
- 64. Guterma, S. J., VanRooyan, M. J.**
Cost-effective medicine: the financial impact that practice guidelines have on outpatient charges in the emergency department.
J Emerg Med 1998;16:215–219
- 65. Hackelsberger, A., Malfertheiner, P.**
Helicobacter-Pylori-Serologie in der Praxis
Deutsches Ärzteblatt 94 (1997): B2644-B2646
- 66. Harris, A., Misiewicz, J. J.**
Leading article: treating *Helicobacter pylori*- the best is yet to come?
Gut 39 (1996): 781-783
- 67. Hedenbro, J. L., Lindblom, A.**
Patient attitudes to sedation for diagnostic upper endoscopy
Scand J Gastroenterol 10 (1991): 1115-1120
- 68. Heilmann, K.L., Borchard, F.**
Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological and ultrastructural findings.
Gut 32 (1991): 137-140

- 69. Heilmann, K. L., Stolte, M., Borchard, M., Heine, M., Löning, Th., Ottenjann, R., Remmede, W., Rühl, G., Schaefer, H. E., Schlake, W., Seib, H. J., Stamm, B., Steininger, H., Wiebecke, B.**
Gastritis- Graduierung und Klassifikation
Pathologe 10 (1989):194-196
- 70. Hirth, R. A., Fendrick, A. M., Chernew, M. E.**
Specialist and Generalist Physicians' Adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* Infection
MedCare 34(1996): 1199-1204
- 71. Hopkins, R. J., Girardi, L. S., Turney, E. A.**
Relationship between *Helicobacter pylori* Eradication and reduced Duodenal and Gastric Ulcer Recurrence: A Review
Gastroenterology 110 (1996): 1244-1252
- 72. Jones, R. H.**
Clinical economics review: gastrointestinal disease in primary care
Aliment Pharmacol Ther 10 (1996): 233- 239
- 73. Kelly, J. T., Toepp, M. C.**
Practice parameters: Development, Evaluation, Dissemination, and Implementation
Qual Rev Bull 18 (1992): 405-409
- 74. Kosunen, T. U., Höök, J., Rautelin, H. I., Myllylä, G.**
Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood donors
Scand J Gastroenterol 24 (1989): 110-114
- 75. Kosunen, T. U., Seppälä, K., Sarna, S., Sipponen, P.**
Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*
Lancet 339 (1992): 893-895
- 76. Krienitz, W.**
Das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi
DMW 22 (1906): 872
- 77. Kuipers, E. J., Uytterlinde, A. M., Pena, A. S., Roosendaal, R., Pals, G., Nelis, G. F., Festen, H. P. M., Meuwissen, S. G. M.**
Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis
Lancet 345 (1995): 1525-1528
- 78. Labenz, J., Börsch, G.**
Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection
Am J Gastroenterol 89 (1994): 1785-1788

- 79. Labenz, J., Börsch, G.**
Toward an optimal treatment of Helicobacter pylori-positive peptic ulcers
Am J Gastroenterol 90 (1995): 692-694
- 80. Labenz, J., Malfertheiner, P.**
Helicobacter pylori- Wann und Wie behandeln sich Gastroenterologen selbst?
Eine Umfrage in Klinik und Praxis
Dtsch med Wschr 122 (1997): 637-642
- 81. Labenz, J., Stolte, M., Aygen, S., Hennemann, O., Bertrams, J., Börsch, G.**
Qualitative und semiquantitative invasive und nicht-invasive Diagnostik der
Helicobacter pylori- Kolonisation der gastralen Mukosa
Z Gastroenterol 31 (1993): 437-443
- 82. Laine, L., Fendrick, A. M.**
Helicobacter pylori and peptic ulcer disease- Bridging the gap between
knowledge and treatment
Postgraduate Medicine 3 (1998): 231-243
- 83. Laine, L., Hopkins, R. J., Girardi, L. S.**
Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United
States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials.
Am J Gastroenterol 93 (1998): 1409-1415
- 84. Laine, L., Lewin, D. N., Naritoku, W., Cohen, H.**
Prospective comparison of H&E, Giemsa and Genta stains for the diagnosis of
Helicobacter pylori
Gastrointestinal Endoscopy 45 (1997): 463-467
- 85. Lee, J., O'Morain, C.**
Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on
Helicobacter pylori-related disease
Eur J Gastroent Hep 9 (1997): 527-531
- 86. Lee, J., O'Morain, C.**
Who should be treated for Helicobacter pylori- Infection? A review of
consensus conferences and guidelines
Gastroenterol 113 (1997). S99-S106
- 87. Lee, M. G., Hanna, W., Harding, H.**
Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of
midazolam and diazepam
Gastrointest. Endosc 35 (1989): 82-84
- 88. Levin, T. R., Schmittiel, J. A., Henning, J. M., Kunz, K., Henke, C. J.,
Colby, C. J., Selby, J. V.**
A cost analysis of a Helicobacter pylori eradication strategy in a large health
maintenance organization
Am J Gastroenterol 93 (1998): 743-747

- 89. Lind, T., van Zanten, S. V., Unge, P., Spiller, R., Bayerdörffer, E., O'Morain, C., Bardhan, K. D., Bradette, M., Chiba, N., Wrangstadh, M., Cederberg, C., Idström, J.-P.**
Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antibiotics: the MACH 1 Study
Helicobacter 1, 138-144 (1996)
- 90. Logan, R. P. H.**
The ¹³C urea breath test
In: " *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research",
Lee, J., Megraud, F. (Hrsg), WB Saunders London, Philadelphia, Toronto,
Sydney, Tokyo, 1996, 74-81
- 91. Lohr, K. N.**
Guidelines for Clinical Practice: What they are and why they count
J Law Med. Eth 23 (1995): 49-56
- 92. Macri, G., Milani, S., Surrenti, E., Passaleva, M. T., Salvadori, G., Surrenti, C.**
Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study
Am J Gastroenterol 93 (1998); 925-927
- 93. Malaty, H. M., Engstrand, L., Pedersen, N. L., Graham, D. Y.**
Helicobacter pylori infection: Genetic and Environmental Influences
Ann Intern Med 120 (1994): 982-986
- 94. Malfertheiner, P., Blum, A. L.**
Helicobacter-pylori- Infektion und Ulkuskrankheit
Chirurg 69 (1998): 239-248
- 95. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bell, D., Bianchi Porro, G., Deltenre, M., Forman, D., Gasbarrini, G., Jaup, B., Misiewicz, J. J., Pajares, J., Quina, M., Rauws, E. for the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPHG)**
Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-
the Maastricht Consensus Report
Eur J Gastroent Hep 9 (1997): 1-2
- 96. Marshall, B., Armstrong, S., McGeachie, D., Glancy, R.**
Attempt to fulfil Koch's postulate for pyloric *Campylobacter*
Med J Aust 152 (1985): 436-439
- 97. McColl, K., Murray, L., El-Omar, E., Dickson, A., El Nujumi, A., Wirz, A., Kelman, A., Penny, C., Knill-Jones, R., Hilditch, T.**
Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia
NEJM 339 (1998): 1869-1874

- 98. McKee, M., Clarke, A.**
Guidelines, enthusiasms, uncertainty, and the limits of purchasing
BMJ 310 (1995): 101-104
- 99. Megraud, F.**
Epidemiology of Helicobacter pylori infection
Gastroent Clin North Am 22 (1993): 73-88
- 100. Meining, A., Kroher, G., Stolte, M.**
Animal reservoirs in the transmission of Helicobacter heilmannii: Results of a questionnaire- based study
DDW 1998, A-105; 423
- 101. Meining, A., Stolte, M., Hatz, R., Lehn, N., Miehke, S., Morgner, A., Beyerdörffer, E.**
Differing degree and distribution of gastritis in Helicobacter pylori- associated diseases
Virchows Arch 431 (1997): 11-15
- 102. Mendall, M. A., Goggin, P. M., Molineaux, N., Levy, J., Toosy, T., Strachan, D., Northfield, T. C.**
Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life
Lancet 339 (1992): 896-897
- 103. Milne, R., Logan, R. P. H., Harwood, D., Misiewicz, J. J., Forman, D.**
Helicobacter pylori and upper gastrointestinal disease: a survey of Gastroenterologists in the United Kingdom
Gut 37 (1995): 314-318
- 104. Misiewicz, J. J.**
Is the only good Helicobacter a dead Helicobacter?
Helicobacter 2 (1997), suppl 1: S89-S91
- 105. Modlin, I. M., Sachs, G.**
„Helicobacter pylori- Histology“
In: Acid Related Diseases- Biology and Treatment, Schnetztor Verlag GmbH, Konstanz, 2. Auflage, 1998; 317-327
- 106. Modlin, I.M., Sachs, G .**
„Gastric and Duodenal Ulcer Disease- History“
In: Acid Related Diseases- Biology and Treatment, Schnetztor Verlag GmbH, Konstanz, 2. Auflage, 1998; 199-216
- 107. Morris, A., Nicholson, G.**
Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fastening gastric PH
Am J Gastroenterol 82 (1987): 192-199

- 108. Moshkowitz, M., Konikoff, F. M., Peled, Y., Santo, .M, Hallak, A., Bujanover, Y., Tiomny, E., Gilat, T.**
High Helicobacter pylori numbers are associated with low eradication rate after triple therapy
Gut 36 (1995): 845-847
- 109. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease**
Helicobacter pylori in peptic ulcer disease
JAMA 272 (1994): 65-71
- 110. Nilius, M., Malfertheiner, P.**
Helicobacter- pylori- Infektion- Pathogenese, Entzündung und immunologische Reaktionen
In: „Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie“, Malfertheiner, P. (Hrsg), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1996: 25-37
- 111. Nilius, M., Malfertheiner, P.**
Diagnostische Verfahren bei Helicobacter pylori- Infektion
In: „Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie“, Malfertheiner, P. (Hrsg), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1996: 139-148
- 112. Nobre-Leitao, C., Cravo, M., Cabecadas, J., Chaves, P., Alberto-Santos, A., Correia, J., Soares, J., Costa-Mira, F.**
Treatment of gastric MALT Lymphoma ba Helicobacter pylori Eradication: a study controlled by endoscopic ultrasound
Am J Gastroenterol 93 (1998): 732-736
- 113. Oberender, P.**
Behandlungsmöglichkeiten des Helicobacter pylori: Kausaltherapie aus wirtschaftlicher Sicht
Leber Magen Darm 27 (1997): 30-34
- 114. Parsonnet, J.**
Helicobacter pylori in the stomach- a paradox unmasked
NEJM 335 (1996): 278- 280
- 115. Parsonnet, J., Blaser, M. J., Perez-Perez, G. I., Hargrett-Bean, N., Tauxe, R. V.**
Symptoms and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection in a Cohort of Epidemiologists
Gastroenterology 102 (1992): 41-46
- 116. Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P., Chang, Y., Vogelman, J. H., Orentreich, N., Sibley, R. K.**
Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma
NEJM 325 (1991): 1127-1131

- 117. Pavicic, M. J., Namavar, F., Verboom, T., van Winkelhoff, A. J., de Graaf, J.**
In Vitro susceptibility of Helicobacter pylori to several antimicrobial combinations
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37 (1993): 1184-1186
- 118. Peitz, U., Menegatti, M., Vaira, D., Malfertheiner, P.**
The European meeting on Helicobacter pylori: therapeutic news from Lisbon
Gut 43 (1998); suppl.1, S66-S69
- 119. Penston, J.G., Mistry, K. R.**
Eradication of Helicobacter pylori in general practice
Aliment Pharmacol Ther 10 (1996): 139-145
- 120. Penston, J. G., McColl, K. E.**
Eradication of Helicobacter pylori: an objective assessment of current therapies
Br J Clin Pharm 43 (1997): 223-243
- 121. Peura, D. A.**
Helicobacter pylori: a diagnostic dilemma and a dilemma of diagnosis
Gastroenterol 109 (1995): 313-315
- 122. Price, A. B.**
The histological recognition of Helicobacter pylori
In: „Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research“,
Lee, J., Megraud, F. (Hrsg): WB Saunders London, Philadelphia, Toronto,
Sydney, Tokyo, 1996, 33-50
- 123. Rauws, E. A. J., Langenberg, W., Houthoff, H., Zanen, H. C., Tytgat, G. N. J.**
Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis
Gastroenterol 94 (1988): 33-40
- 123a Rösch, T., Hagenmüller, F., Hohner, R., Classen, M.**
Gerätedesinfektion bei der gastrointestinalen Endoskopie
In: „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten“, Sauerbruch, T., Scheuerlen, Th. (Hrsg.), Demeter
Verlag, Balingen, 1997, 2. Auflage, 167- 172
- 124. Rollán, A., Ginacaspero, R.; Arrese, M., Figueroa, C., Vollrath, V., Schultz, M., Duarte, I., Vial, P.**
Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori
infection after antibiotic treatment
Am J Gastroenterol 92 (1997): 1268-1274
- 125. Rosenstock, S., Kay, L., Rosenstock, C., Andersen, L. P., Bonnevie, O., Jorgensen, T.**
Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms
and syndromes
Gut 41 (1997): 169-176

- 126. S.Suerbaum**
 Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren
 In: "Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie", Malfertheiner, P.
 (Hrsg): Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1996: 11-23
- 127. Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen**
 Qualität, Wirtschaftlichkeit und Perspektiven der Gesundheitsversorgung
 Nomos Verlagsgesellschaft, Baden- Baden, 1989
- 128. Schütze, K., Hentschel, E., Dragosics, B., Hirschl, A. M.**
 Helicobacter pylori reinfection with identical organisms: transmission by the
 patients' spouses
 Gut 36 (1995): 831-833
- 129. Scott, D., Weeks, D., Melchers, K., Sachs, G.**
 The life and death of Helicobacter pylori
 Gut 43 (1998), suppl.1; S56-S60
- 130. Selbmann, H. K.**
 Der Januskopf der Richt- oder Leitlinien
 Fortschr Med 113 (1995): 1, 24
- 131. Seppälä, K., Pikkarainen, P., Sipponen, P., Kivilaakso, E., Gormsen, M.
 H., and the Finnish Gastric Ulcer Study Group**
 Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori
 Gut 36 (1995): 834-837
- 132. Sipponen, P., Seppälä, K., Äärinen, M., Kettunen, P.**
 Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a casecontrol study on
 risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis
 Gut 30 (1989): 922-929
- 133. Sipponen, P., Varis, K., Fräki, O., Korri, U.-M., Seppälä, K., Siurala, M.**
 Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients
 with or without chronic gastritis
 Scand J Gastroenterol 25 (1990): 966-973
- 134. Sitas, F., Forman, D., Yarnell, J. W. G., Burr, M. L., Elwood, P. C.,
 Pedley, S., Marks, K. J.**
 Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a
 population of Welsh men
 Gut, 32 (1991): 25-28
- 135. Smoot, D. T.**
 How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? Direct mechanisms
 Gastroenterol 113 (1997): 31-S34

- 136. Sobala, G. M., Crabtree, J. E., Dixon, M. F., Schorah, C. J., Taylor, J. D., Rathbone, B. J.**
Acute Helicobacter pylori infection : clinical features , local and systemic immune response, gastric mucosal histology and gastric ascorbic acid concentrations
Gut 32 (1991): 1415-1418
- 137. Soll, A. H.**
Medical treatment of peptic ulcer disease- practice guidelines
JAMA 275 (1996): 622-629
- 138. Sonnenberg, A., Townsend, W. F.**
Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics
Arch Intern Med 155 (1995): 922-928
- 139. Stolte, M.**
Klassifikation und Graduierung der Gastritis- was bringt das aktualisierte Sydney-System?
Leber Magen Darm 29 suppl II (1997): 1-19
- 140. Stolte, M.**
Pathologie der Helicobacter pylori-Krankheiten
In: „Helicobacter pylori- Von der Grundlage zur Therapie“, Malfertheiner, P. (Hrsg): Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1996: 11-23
- 141. Stolte, M., Meining, A.**
Helicobacter '98- Epidemiologie und Bedeutung in der Carcinogenese
Chirurg 69 (1998): 234- 238
- 142. Stolte, M., Stadelmann, O., Bethke, B., Burkard, G.**
Relationships between the degree of Helicobacter pylori colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion
Z Gastroenterol 33 (1995): 89-93
- 143. Talley, N. J.**
A critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori- positive functional Dyspepsia
Gastroenterology 106 (1994): 1174-1183
- 144. Taylor, D. N., Blaser, M. J.**
The epidemiology of Helicobacter pylori infection
Epidemiol. Rev 13 (1991): 42-59
- 145. Tebaldi, M., Heading, R. C.**
Clinical economics review: functional (non- ulcer) dyspepsia
Aliment Pharmacol Ther 12 (1998): 11-19
- 146. Technical annex:**
„Tests used to assess Helicobacter pylori infection „
Gut 41 (suppl 2)(1997): S10-S18

- 147. Thamer, M., Ray, N. F., Hernderson, S. C., Rinehart, C. S., Sherman, C. R., Ferguson, J. H.**
Influence of the NIH Consensus Conference on Helicobacter Pylori on Physician Prescribing Among a Medicaid Population
Med Care 36 (1998): 646-660
- 148. The Eurogast study group**
An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer
Lancet 341 (1993): 1359-1362
- 149. The European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG)**
Leading article: Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report
Gut 41 (1997): 8-13
- 150. Thiede, C., Morgner, A., Alpen, B., Wündisch, T., Herrmann, J., Ritter, M., Ehninger, G., Stolte, M., Bayerdörffer, E., Neubauer, A.**
What role does Helicobacter pylori Eradication ply in gastric MALT and gastric MALT Lymphoma?
Gastroenterol 113 (1997): S61-S64
- 151. Thomas, J. E., Gibson, G. R., Darboe, M. K., Weaver, L. T.**
Isolation of Helicobacter pylori from human faeces
Lancet 340 (1992): 1194-1195
- 152. Tillenburg, B., Siehoff, S., Becker, T., Peitz, U., Börsch, G., Labenz, J.**
Helicobacter pylori: Prätherapeutische Resistenzlage in Deutschland (Ruhrgebiet)
Zeitschrift für Gastroenterologie 35 (1997): 165-169
- 153. Treiber, G.**
The influence of drug dosage on Helicobacter pylori eradication: a cost-effectiveness analysis
Am J Gastroenterol 91 (1996): 246-257
- 154. Treiber, G., Lambert, J. R.**
The impact of Helicobacter pylori eradication on peptic ulcer healing
Am J Gastroenterol 93 (1998): 1080-1084
- 155. Tursi, A., Cammarota, G., Papa, A., Cuoco, L., Fedeli, G., Gasbarrini, G.**
Long-term Follow-up of Disappearance of Gastric Mucosa- associated Lymphoid Tissue after anti- Helicobacter pylori Therapy
Am J Gastroenterol 92 (1997): 1849-1852
- 156. Tytgat, G. N. J.**
Antimicrobial Therapy for Helicobacter pylori Infection
Helicobacter 2 (1997), suppl. 1: S81-S88

- 157. Unge, P.**
Assessment and significance of Helicobacter pylori infection
Aliment Pharmacol Ther 11 (1997), suppl. 2: 33-39
- 158. Unge, P.**
What other regimens are under investigation to treat Helicobacter pylori-
Infection
Gastroenterol 113 (1997): S131-S148
- 159. Unge, P., Berstad, A.**
Pooled analysis of anti-Helicobacter pylori treatment regimens
Scan J Gastroenterol 31, suppl 220 (1996): 27-40
- 159a Unge, P., Berstad, A.**
Pooled analysis of anti-Helicobacter pylori treatment regimens
Cochrane Library – systematic review, 1999 Ausgabe 3
- 160. Vaira, D., Menegatti, M., Miglioli, M.**
What is the role of Helicobacter pylori in complicated ulcer disease?
Gastroenterology 113 (1997): S78-S84
- 161. Vakil, N., Fennerty, M. B.**
Cost- effectiveness of treatment regimens for the eradication of Helicobacter
pylori in duodenal ulcer
Am J Gastroenterol 91 (1996): 239-245
- 162. Vallentin, J. R., Praßler, B., Wigglinghaus, A. J., Dormann, H.,
Huchzermeyer, H.**
Wie häufig wird der Erfolg einer in der Klinik eingeleiteten Helicobacter pylori
Eradikationstherapie endoskopisch überprüft?
Z Gastroenterol 34 (Suppl.1)(1996):40-41
- 163. Van der Hulst, R. W. M., Keller, J. J., Rauws, E. A. J., Tytgat, G. N. J.**
Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of the world literature
Helicobacter 1, 6-19 (1996)
- 164. Van der Hulst, R. W. M., Rauws, E., Köycü, B., Keller, J. J., Bruno, M.
J., Tijssen, J. G. P., Tytgat, G. N. J.**
Prevention of ulcer recurrence after eradication of Helicobacter pylori: a
prospective long-term follow-up study
Gastroenterol 113 (1997) 1082-1086
- 165. Walmsley, R. S., Montgomery, S. M.**
Factors affecting patient tolerance of upper gastrointestinal endoscopy
J Clin Gastroenterol 26 (1998): 253-255
- 166. Warren, J. R., Marshall, B.**
Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis
Lancet 1983: 1273-1275

- 167. Webb, P. M. et al.**
 Prescribing and referral in general practice: a study of patients' expectations and doctors' actions.
 Br J Gen Pract (381) 1994: 165-169
- 168. Webb, P. M., Knight, T., Greaves, S., Wilson, Q. A., Newell, D. G., Elder, J., Forman, D.**
 Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early childhood
 BMJ 308 (1994): 750-753
- 169. Weigert, N.**
 Gastritis- aktuelle Therapieaspekte
 Medizin im Bild 2 (1998): 47-50
- 170. Wermeille, J., Zelger, G., Cunningham, M.**
 The eradication treatments for *Helicobacter pylori*
 Pharmacy World and Science 20 (1998): 1- 17
- 171. Working party of the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG)**
 Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection
 Gut 41 (suppl.2) (1997): S1-S9
- 172. Wyatt, J. I., Rathbone, B. J., Dixon, M. F., Heatley, R. V.**
Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis
 J Clin Pathol 40 (1987): 841-848
- 173. Wyatt, J. I., Rathbone, B. J., Sobala, G. M., Shallcross, T., Heatley, R. V., Axon, A. T. R., Dixon, M. F.**
 Gastric epithelium in the duodenum: Ist association with *Helicobacter pylori* and Inflammation
 J Clin Pathol 43 (1990): 981-986
- 174. Xia, H., Talley, N.**
 Natural Acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications
 Am J Gastroenterol 92 (1997): 1780-1787
- 175. Xia, H. X., Talley, N. J., Keane, C. T., O'Morain, C. A.**
 Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible cause
 Dig Dis Sci 42 (1997): 1821-1834

Patientenfragebogen

Darf ich Sie freundlich um die Beantwortung der folgenden Fragen und um die baldige Rücksendung mit dem beiliegenden Freiumschlag bitten:

1. War die Untersuchung Ihre erste Magenspiegelung?

Ja

Nein, die _____te.

2. Wie empfanden Sie die Magenspiegelung? (Tragen Sie einen Strich auf der Linie ein)
angenehm_____unerträglich

3. Würden Sie Ihren Bekannten / Verwandten zu dieser Untersuchung zuraten ?

Ja

Nein

4. Waren Sie über die Bedeutung des Magen-Keims (Helicobacter) schon vorher informiert?

Ja, durch:

Presse

Hausarzt

Fernsehen

Nein

Rundfunk

Bekannte

5. Haben Sie Medikamente gegen den Keim (Magenmittel und Antibiotika) erhalten?

Ja

Ja, aber nur Magenmittel

Nein

Weiß nicht

6. Wenn ja, wieviele verschiedene Medikamente haben Sie dabei eingenommen?

1

2

3

4

Keine

7. Wenn ja, wie lange haben Sie die Medikamente eingenommen ?

7 Tage

14 Tage

Anderes_____

8. Haben Sie Nebenwirkungen verspürt?

Ja, welche?:_____

Nein

9. Haben Sie wegen der Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen?

Ja

Nein

10. Haben Sie eine Kontrolluntersuchung nach der Behandlung des Keims durchführen lassen ?

Ja, welche?:

Spiegelung

Atemtest

Anderere:_____

Nein

11. Wenn ja, wissen Sie das Ergebnis dieser Untersuchung?

Keim noch vorhanden

Keim **nicht** mehr vorhanden

weiß ich nicht

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Zentrum- Nr.: _____

Abkürzungen

- Abb.** = Abbildung
- AT** = Atemtest
- bzw.** = beziehungsweise
- DGVS**=Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
- EHPGS**= European Helicobacter Pylori Study Group
- ER** = Eradikationsrate
- et al.** = und andere
- ggf.** = gegebenenfalls
- H.p.** = Helicobacter pylori
- Hrsg.** = Herausgeber
- Kap.** = Kapitel
- KVB** = Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
- LL** = Leitlinie
- mind.** = mindestens
- max.** = maximal
- NSAR** = Nicht- Steroidale Antirheumatika
- NUD** = Nicht- ulzeröse Dyspepsie
- ÖGD** = Ösophago- Gastro- Duodenoskopie
- PE** = Probeexcision
- PPI** = Protonenpumpenhemmer
- Prof.** = Professor
- QM** = Qualitätsmanagement
- QZGE**= Qualitätszirkel für Gastroenterologie der KVB München Stadt und Land
- s.** = siehe
- Tab.** = Tabelle
- t(ä)gl.**= Täglich
- u.a.** = und andere
- Univ.** = Universität
- USA** = United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
- usw.** = und so weiter
- V.a.** = Verdacht auf
- z.B.** = zum Beispiel

Liste der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen:

- Abb. 1:** Helicobacter pylori- Elektronenmikroskopische Ansicht
- Abb. 2:** Das „Sydney-System“ zur endoskopischen und histologischen Klassifikation und Graduierung der Gastritiden
- Abb. 3:** Prävalenz der H.p.-Infektion in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 4:** Globale H.p.-Prävalenz
- Abb. 5:** absolute und relative Indikationen zur H.p.- Eradikationstherapie
- Abb. 6:** Geschlechtsspezifische Altersverteilung
- Abb. 7:** Biopsieentnahmen.
- Abb. 8:** Verteilung des bioptisch- gesicherten H.p.- Status
- Abb. 9:** Auswertung der VAS- Skala
- Abb. 10:** Patienten, die Freunden/Verwandten zur Magenspiegelung raten
- Abb. 11:** Kenntnisse der Patienten über die H.p.- Infektion
- Abb. 12:** Fachrichtungen der überweisenden Ärzte
- Abb. 13:** Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen
- Abb. 14:** Art der Kontrolluntersuchungen
- Abb. 15:** Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen laut Patientenangaben
- Abb. 16:** Art der Kontrolluntersuchung laut Patientenangaben
- Abb. 17:** H.p.- Status nach Eradikation (Patientenangaben)
- Abb. 18:** Studienschema

Tabellen:

Tab.1: Metaanalyse klinisch- kontrollierter Studienergebnisse für die häufigsten Therapiekombinationen zur H.p.- Eradikation (nach Unge et al. (159, 159a))

Tab. 2: Abstufung der Empfehlung (A-E) modifiziert nach „Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ (18)

Tab. 3: Qualität der Evidenz modifiziert nach „Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ (18)

Tab. 4: Effektivität unterschiedlicher Entwicklungs- Verbreitungs- und Umsetzungsstrategien medizinischer LL (49)

Tab. 5: Verteilung der Indikationen und endgültige Diagnosen laut ÖGD-Befunden

Tab.6: Häufigkeit der Empfehlungen der Gastroenterologen entsprechend der Verteilung der Diagnosen bei 436 Patienten

Tab.7: Indikationen zur H.p.- Eradikationstherapie, basierend auf der Meinung der 287 Überweisern

Tab. 8: Eradikationsempfehlungen der Gastroenterologen im ÖGD- Befund

Tab.9: bevorzugtes Eradikationsschema der überweisenden Ärzte (n=287)

Tab. 10: Vergleich zwischen den Angaben der Gastroenterologen, überweisenden Ärzte und Patienten bezüglich Eradikationstherapie

Tab. 11: Nebenwirkungen der H.p.- Therapie

Tab. 12: Übersicht der bislang vorliegenden Studien zu H.p.- Therapie und Kontrolluntersuchungen in der Routineversorgung

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. Berndt Birkner für die mentale Unterstützung und den Glauben an meine Fähigkeiten.

Herrn PD Dr. Thomas Rösch für die Vergabe des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung und die kritische Durchsicht der Arbeit.

den Mitgliedern des Qualitätszirkels Gastroenterologie München:

Dr. K. P. Borlinghaus
Dr. R. Burlefinger
Dr. A. Dettmer
Prof. Dr. W. Heldwein
Dr. M. Henke
Dr. W. Höchter
Dr. P. Janetschek
Dr. R. Kunze
Dr. P. Ruckdeschel
Dr. W. Schatke
Dr. M. Strauch
Dr. C. Struppler
Dr. J. Weingart
für die Kooperation!

dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) am Klinikum Rechts der Isar, insbesondere Herrn M. Scholz für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

sowie allen Ärzten und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und ohne deren Vertrauen die Studie nicht möglich gewesen wäre!

Curriculum vitae

Name: Nicola Elke Fritz
Geboren am: 10.09.1970 in München

Ausbildung:

1976- 1980	Grundschule
1980- 1989	Edith- Stein- Gymnasium, München
1989- 1996	Studium der Humanmedizin TU München: Vorklinik Am Biederstein, Klinikum Rechts der Isar
04. 1995- 04.1996	Praktisches Jahr: 1. <i>Tertial</i> : Allgemein- und Abdominalchirurgie am Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen 2. <i>Tertial</i> : Innere Medizin am Chelsea und Westminster Hospital, London, England 3. <i>Tertial</i> : Urologische Klinik, Klinikum Rechts der Isar
07.1996 - 12.1997	ÄIP gastroenterologische Fachpraxis Drs. Birkner/ Schatke, München
01.1997 - 01.1998	ÄIP Klinikum Rechts der Isar, II. Med. Abt. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. M. Classen)
13.01.1998	Erteilung der Approbation als Ärztin
02.1998- 03.2000	Assistenzärztin II.Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. M. Classen)
Ab 01. Juni 2000	Assistenzärztin Abteilung für Innere Medizin, Ilmtalklinik, Pfaffenhofen

Sonstiges:

- Fachkunde Röntgendiagnostik für „Notfalldiagnostik“ und „Abdomen“
- Theoretischer Teil Fachkunde Rettungsmedizin
- Grund-, Aufbau-, und Abschlusskurs Sonographie der Oberbauchorgane