



ROBERT KOCH INSTITUT
Statistisches Bundesamt



Heft 55
**Gastritis, Magen- und
Zwölffingerdarmgeschwüre**



Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Heft 55

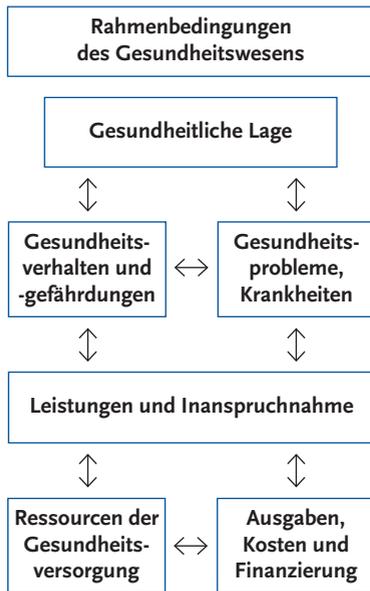
Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre

Autor und Autorin: Reinhard Bornemann und Elisabeth Gaber

Herausgeber: Robert Koch-Institut, Berlin 2013

Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) liefert daten- und indikatorengestützte Beschreibungen und Analysen zu allen Bereichen des Gesundheitswesens.



Als dynamisches und in ständiger Aktualisierung begriffenes System bietet die Gesundheitsberichterstattung des Bundes die Informationen zu den Themenfeldern in Form sich ergänzender und aufeinander beziehender Produkte an:

- ▶ Themenhefte der Gesundheitsberichterstattung des Bundes
 - ▶ In den Themenheften werden spezifische Informationen zum Gesundheitszustand der Bevölkerung und zum Gesundheitssystem handlungsorientiert und übersichtlich präsentiert. Jedes Themenheft lässt sich einem der GBE-Themenfelder zuordnen; der innere Aufbau folgt ebenfalls der Struktur der Themenfelder. Somit bieten die Themenfelder der GBE sowohl den Rahmen als auch die Gliederung für die Einzelhefte. Inhaltlich

zusammengehörige Themen können gebündelt und gemeinsam herausgegeben werden. Die fortlaufende Erscheinungsweise gewährleistet Aktualität. Die Autorinnen und Autoren sind ausgewiesene Expertinnen und Experten aus dem jeweiligen Bereich.
www.rki.de

- ▶ Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes
 - ▶ Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes liefert als Online-Datenbank schnell, kompakt und transparent gesundheitsrelevante Informationen zu allen Themenfeldern der Gesundheitsberichterstattung. Die Informationen werden in Form von individuell gestaltbaren Tabellen, übersichtlichen Grafiken, verständlichen Texten und präzisen Definitionen bereitgestellt und können heruntergeladen werden. Das System wird ständig ausgebaut. Derzeit sind aktuelle Informationen aus über 100 Datenquellen abrufbar. Zusätzlich können über dieses System die GBE-Themenhefte sowie weitere GBE-Publikationen abgerufen werden.
www.gbe-bund.de

- ▶ GBE kompakt
 - ▶ Die Online-Publikationsreihe GBE kompakt präsentiert in knapper Form Daten und Fakten zu aktuellen gesundheitlichen Themen und Fragestellungen. Die vierteljährliche Veröffentlichung erfolgt ausschließlich in elektronischer Form.
www.rki.de/gbe-kompakt

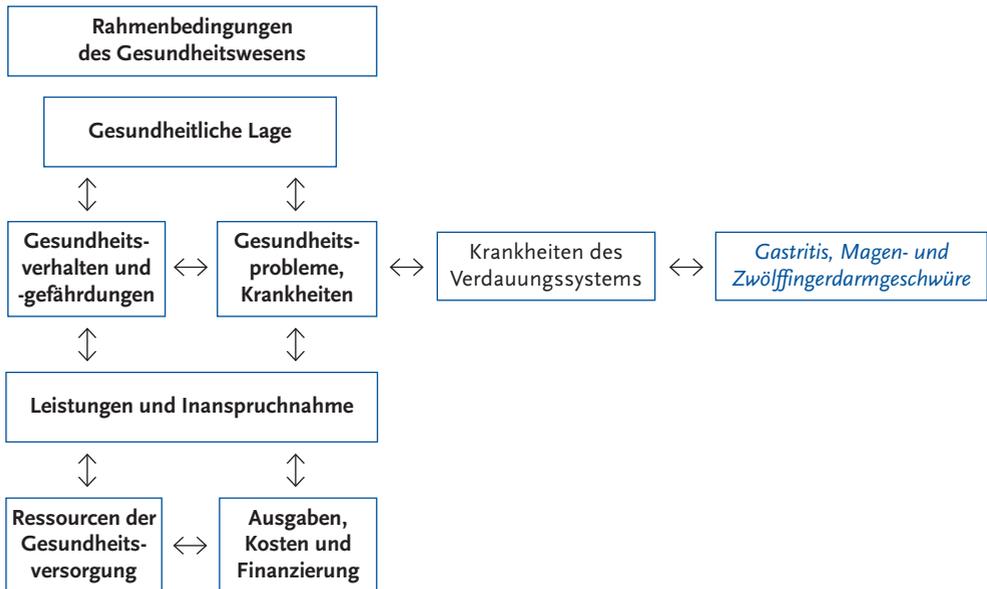
Die Aussagen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes beziehen sich auf die nationale, bundesweite Ebene und haben eine Referenzfunktion für die Gesundheitsberichterstattung der Länder. Auf diese Weise stellt die GBE des Bundes eine fachliche Grundlage für politische Entscheidungen bereit und bietet allen Interessierten eine daten-gestützte Informationsgrundlage. Darüber hinaus dient sie der Erfolgskontrolle durchgeführter

Maßnahmen und trägt zur Entwicklung und Evaluierung von Gesundheitszielen bei.

Der Leser- und Nutzerkreis der GBE-Produkte ist breit gefächert: Angesprochen sind Gesundheitspolitikerinnen und -politiker, Expertinnen und Experten in wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen und die Fachöffentlichkeit. Zur Zielgruppe gehören auch Bürge-

rinnen und Bürger, Patientinnen und Patienten, Verbraucherinnen und Verbraucher und ihre jeweiligen Verbände.

Das vorliegende Heft 55 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes »Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre« lässt sich folgendermaßen in das Gesamtspektrum der Themenfelder einordnen:



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Krankheitsformen, Diagnostik und Behandlung	7
2.1	Aufbau und Funktionsweise von Magen und Zwölffingerdarm	7
2.2	Gastritis und Duodenitis	8
2.3	Peptische Ulkuskrankheit.	10
2.4	Angrenzende Krankheitsbilder	11
2.4.1	Gastroösophageale Refluxkrankheit	11
2.4.2	Funktionelle Dyspepsie.	12
2.5	Diagnostik und Behandlung	12
2.5.1	Diagnostik.	12
2.5.2	Medikamentöse Therapie	13
2.5.3	Nichtmedikamentöse Therapieformen	14
2.5.4	Interventionelle Therapie bei Ulkusblutung	14
2.5.5	Therapieverlauf und -kontrolle	15
2.5.6	Qualitätssicherung und Leitlinien	15
3	Krankheitsursachen und -risiken	15
3.1	Arzneimittelgebrauch.	15
3.1.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR/NSAID) einschließlich Acetylsalicylsäure (ASS)	16
3.1.2	Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien	18
3.1.3	Corticosteroide/Glucocorticoide	20
3.1.4	Weitere Arzneimittel	20
3.1.5	NSAR/ASS plus <i>H. pylori</i>	20
3.2	Alkohol- und Tabakkonsum	21
3.3	Psychische, soziale und sonstige Risiken	22
3.3.1	Psychosomatische Aspekte.	22
3.3.2	Stressulcus	22
3.3.3	Nacht- und Schichtarbeit.	23
3.3.4	Sonstige Ursachen für Gastritis und Ulkus	23
4	<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	23
4.1	<i>H. pylori</i> als Krankheitsfaktor	23
4.2	Übertragung von <i>H. pylori</i>	25
4.3	Verbreitung von <i>H. pylori</i>	25
4.3.1	Verbreitung weltweit	25
4.3.2	Verbreitung in Deutschland	26
4.4	Diagnostik von <i>H. pylori</i>	28
4.5	Eradikations-Behandlung	29
5	Verbreitung von Gastritis und Ulkus	31
5.1	Methodische Vorbemerkungen	31
5.2	Häufigkeit in Deutschland	32
5.3	Internationale Studienergebnisse	36
5.4	Fazit und langfristige Perspektiven.	38

6	Prävention	39
7	Versorgung, Leistungen und Kosten	41
7.1	Stationäre Versorgung	41
7.2	Ambulante Versorgung	41
7.2.1	An der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte	41
7.2.2	Anteil von Gastritis und Ulkus in der ambulanten Versorgung	42
7.3	Endoskopische Untersuchungen	42
7.4	Arzneimittelanwendung	43
7.4.1	Ergebnisse von GEDA 2009	43
7.4.2	Entwicklung der Verordnungsmengen	43
7.4.3	Indikationen für PPI und Angemessenheit der Verordnungen	45
7.5	Krankheitskosten	46
8	Ausblick	46
9	Literatur	47
10	Glossar	56

Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre

1 Einleitung

Magenbeschwerden stellen in Deutschland eine weit verbreitete Gesundheitsstörung dar. In der ambulanten Versorgung ist Gastritis (Magen-schleimhautentzündung) eine der am häufigsten dokumentierten Diagnosen. Geschwüre an Magen und Zwölffingerdarm (peptische Ulzera) sind schwerwiegendere Krankheiten des oberen Verdauungstraktes, die mit zum Teil sogar lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein können.

Die Ursachen und Risiken für Gastritis und peptische Ulzera sind vielgestaltig. Als Hauptrisiken gelten eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* sowie die Anwendung von potenziell magenschädigenden Arzneimitteln, vor allem von sogenannten nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, engl. NSAID). Aber auch andere Faktoren, wie z. B. Rauchen, Stress und Ernährung spielen eine Rolle. Das Zusammenwirken der Einflussfaktoren ist sehr komplex und viele Fragen sind noch nicht abschließend beantwortet.

Zudem verändern sich die Gewichte der Faktoren über die Zeit. Während hierzulande die Verbreitung der *H. pylori*-Infektion im Abnehmen begriffen ist, nimmt die Anwendungshäufigkeit der genannten potenziell magenschädigenden Arzneimittel weiter zu. Dieses ist ein wesentlicher Grund dafür, dass die Häufigkeit von komplizierten Krankheitsfällen mit schweren Verläufen insbesondere bei Älteren nicht abnimmt.

Mit den Protonenpumpenhemmern (PPI) stehen inzwischen hochwirksame Arzneimittel für die Behandlung bestimmter Magenerkrankungen und auch für die Prävention (sogenannter Magenschutz) zur Verfügung. Aber auch deren anhaltend starker Verbrauchsanstieg ist nicht unproblematisch.

Speziell für diejenigen Fälle von Magen- und Zwölffingerdarmerkrankungen mit Beteiligung von *H. pylori* gibt es etablierte Behandlungsschemata mit Antibiotika. Diese müssen insbesondere im Hinblick auf Resistenzenentwicklungen und Nebenwirkungen sachgerecht eingesetzt werden.

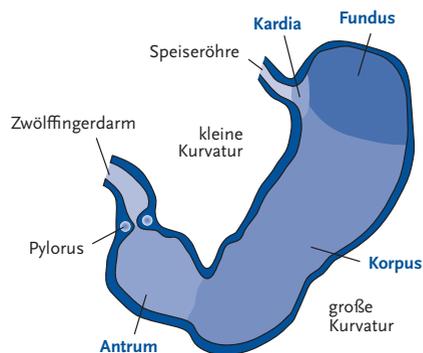
2 Krankheitsformen, Diagnostik und Behandlung

2.1 Aufbau und Funktionsweise von Magen und Zwölffingerdarm

Für den Magen werden fachsprachlich mehrere Begriffe verwendet: gaster, gastro- (griechisch), ventriculus (lateinisch) und stomachus (griech.-lat.), für den Zwölffingerdarm: duodenum (lat.). Ein Geschwür wird auch Ulkus bzw. ulcus (lat.) genannt. Gastritis bedeutet Magenschleimhautentzündung und Duodenitis eine Entzündung der Schleimhaut des Zwölffingerdarms. Bei den Geschwüren (gastro-duodenale oder peptische Ulzera genannt) werden Magengeschwüre (ulcus ventriculi) und Zwölffingerdarmgeschwüre (ulcus duodeni) unterschieden. Die englische Fachliteratur spricht von peptic ulcer für Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre bzw. von stomach ulcer für Magengeschwüre und von duodenal ulcer für Zwölffingerdarmgeschwüre.

Magen und Zwölffingerdarm gehören zum Verdauungstrakt. Der Magen ist ein beutelförmiges Hohlorgan, das sich unterhalb des Zwerchfells im Bauchraum befindet. Sein Fassungsvermögen beträgt bei Erwachsenen 1,5 bis 2,5 Liter. In den oberen Teil des Magens mündet die Speiseröhre. Unter anderem im Zusammenhang mit der Lokalisation von Magengeschwüren werden mehrere Bereiche des Magens unterschieden (siehe Abbildung 1):

Abbildung 1
Schematischer Aufbau von Magen und Zwölffingerdarm
Quelle: eigene Darstellung



Kardia (Übergang von der Speiseröhre in den Magen), Fundus (obere Magenkuppel), Korpus (Hauptanteil, mit kleiner und großer Krümmung), Antrum (Magenausgang) und Pylorus (Magenpförtner), welcher den Abschluss zum Zwölffingerdarm (Duodenum) hin bildet. Letzterer hat – wie der Name sagt – eine Länge von etwa 12 Fingerbreiten und bildet den Anfangsteil des Dünndarms. Sein nur wenige Zentimeter langer erweiterter Anfangsteil wird als Bulbus duodeni bezeichnet, Zwölffingerdarmgeschwüre sind in den allermeisten Fällen hier lokalisiert.

Nach der schon im Mund durch Zerkauen und Vermischen mit enzymhaltigem Speichel beginnenden Nahrungsaufbereitung bildet der Magen die zweite Station des Verdauungsprozesses. Hier wird dem Speisebrei der ebenfalls enzymhaltige Magensaft zugesetzt, und durch die Magensäure werden in der Nahrung enthaltene Infektionserreger, z. B. Bakterien, abgetötet. Daneben werden in der Magenschleimhaut noch weitere verdauungsfördernde Stoffe (Enzyme und Hormone) produziert, die auch über die Blutbahn (systemisch) wirken.

Durch die Magenbewegungen (Peristaltik) wird der Speisebrei vermischt und zerkleinert und dann portionsweise in den Zwölffingerdarm weitergegeben. Sowohl der Mageneingang (Kardia) als auch der Magenausgang (Pylorus) wirken wie Ventile, die einen Transport des Speisebreis bzw. des Verdauungssaftes vorzugsweise nur in eine Richtung zulassen. Im Zwölffingerdarm werden dem angeordneten Speisebrei dann vor allem weitere Verdauungsenzyme beigemischt, die überwiegend aus der Bauchspeicheldrüse sowie aus der Leber bzw. der Gallenblase stammen.

Der gesamte Magen-Darm-Trakt verfügt über ein weitgehend eigenständiges Nervensystem, das sogenannte enterische Nervensystem (ENS), das einen Großteil der Verdauungsfunktionen selbstständig steuern kann. Diese Funktionen werden mitreguliert vom autonomen (unwillkürlichen) Nervensystem (ANS), das sich unterteilt in sympathisches und parasympathisches Nervensystem. Unter bestimmten Umständen, wie z. B. bei Stress, kann auch das zentrale Nervensystem (ZNS) in die Steuerung der Verdauung eingreifen.

Die Magenwand ist ca. 2–3 mm stark und besteht aus mehreren Schichten. Die beiden innersten sind die Magenschleimhaut (Mukosa) und

das Schleimhautuntergewebe (Submukosa). In der Schleimhaut von Kardia, Fundus und Korpus liegen die Magendrüsen, die ins Mageninnere münden.

Das Absondern (Sekretion) von Magensaft und Magenschleim über diese Drüsen ist eine wesentliche Funktion der Magenschleimhaut. Der Magensaft enthält unter anderem Verdauungsenzyme, insbesondere Pepsin, sowie Salzsäure (HCl) als Magensäure. Der Magenschleim dient vor allem dem Schutz des Magens vor einer Selbstverdauung und, zusammen mit der Magensäure, zum Schutz gegen Erreger. Wieviel Magensaft bzw. Magensäure abgesondert wird, hängt unter anderem von der Art und Menge der aufgenommenen Speisen ab, manche Nahrungs- oder Genussmittel regen die Säurebildung besonders an.

Schon im Magen und insbesondere im Zwölffingerdarm wird der saure Speisebrei durch die Absonderung von Bikarbonat alkalisiert. Zusammen mit der Magensäure reguliert das Bikarbonat den pH-Wert des Magens bzw. den optimalen Säuregrad des Speisebreis.

Die Magenschleimhaut, ihre Durchblutung und ihre Immunabwehr bilden eine als Schleimhautbarriere bezeichnete Funktionseinheit. Eine intakte solche Barriere schützt die Magenschleimhaut vor mechanischer und chemischer Beschädigung durch den Mageninhalt sowie vor eindringenden Erregern. Die Schleimhaut befindet sich in ständigem Umbau (Auf- und Abbau von Zellen) und regeneriert sich nach Beschädigungen meist schnell. Wenn aber die Funktion gestört ist bzw. die Schwächung oder Beschädigung zu stark ist, dann kann es zu einer Schleimhautentzündung bis hin zur Geschwürbildung und sogar zur Krebsentstehung kommen.

2.2 Gastritis und Duodenitis

Die Gastritis ist eine entzündliche Reaktion der Magenschleimhaut auf verschiedene Ursachen. Als Krankheitsbegriff basiert »Gastritis« genau genommen auf Gewebeeigenschaften, nicht auf definierten körperlichen Beschwerden.

Es gibt kein typisches Beschwerdebild für die Gastritis. Häufig von Betroffenen angegebene Beschwerden bei der akuten Gastritis sind Völlegefühl, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit bis hin

zu Brechreiz und Erbrechen. Diese Beschwerden können aber auch bei anderen Oberbaucherkrankungen vorkommen. Bei der chronischen Gastritis hingegen bestehen zunächst oft nur geringfügige oder gar keine Beschwerden.

Der Nachweis einer Gastritis erfolgt vor allem durch eine endoskopische Untersuchung (»Magen Spiegelung«) mittels Inspektion der Magenschleimhaut sowie anhand der feingeweblichen (histologischen) Befunde von entnommenen Gewebeproben (siehe Abschnitt 2.5.1).

Eine entzündliche Veränderung der Magenschleimhaut kann nach mehreren Aspekten differenziert werden. Es existieren diverse Klassifizierungen mit zum Teil uneinheitlicher Anwendung. Die derzeit wohl gebräuchlichste Einteilung ist die sogenannte Sydney-Klassifikation (Sydney system, begründet 1990 [1], aktualisiert 1996 [2]). Diese Systematik (siehe Textkasten 1) bietet ein umfassendes Schema, um verschiedene Gastritisformen voneinander zu unterscheiden bzw. zu charakterisieren, z. B. als »NSAR-bedingte chronische Korpusgastritis schweren Grades mit starker Aktivität« oder als »metaplastische atrophische Gastritis«. Das besondere Interesse gilt den chronischen aktiven Formen.

Textkasten 1 Sydney-Klassifikation

Dimensionen der Sydney-Klassifikation

Ätiologie (Ursachen bzw. Risikofaktoren)

Topographie (Ausdehnung und räumliche Anordnung)

- ▶ Betroffene Regionen: Antrum-, Korpus- oder Pangastritis (sich über den ganzen Magen erstreckend)

Morphologie (Erscheinungsbild und Eigenschaften)

- ▶ Stärke bzw. Grad von Entzündung, Aktivität, Chronizität, Atrophie (Gewebeschwund), Metaplasie (Zellveränderungen)
- ▶ Vorhandensein und Dichte der *H. pylori*-Besiedlung
- ▶ Endoskopisch zu erkennende Eigenschaften (z. B. Rötungen, Blutungen, Erosionen)

Für die alleinige Unterscheidung der ätiologischen Zuordnung, d. h. der vermuteten Ursache einer Gastritis, war bislang die sogenannte ABC-Einteilung sehr gebräuchlich (A: autoimmun, B: bakteriell, C: chemisch-toxisch). Differenzierter ist die ätiologische Einteilung der Gastritisformen nach [3] (siehe Textkasten 2).

Textkasten 2 Ätiologische Gastritis-Differenzierung nach [3]

– *H. pylori* positive Gastritis

– Gastritisformen ohne Assoziation zur *H. pylori*-Infektion

- Chemisch induzierte/reaktive Gastritis
- Granulomatöse Gastritis
- Crohn-Gastritis
- Eosinophile Gastritis
- Kollagen-Gastritis

– Gastritisformen mit möglicher Assoziation zu *H. pylori*

- Autoimmungastritis
- Riesenfaltengastritis
- Lymphozytäre Gastritis

– Seltene spezielle Gastritisformen

Der weit überwiegende Teil der Gastritiden wird hierzulande der *H. pylori* positiven Gastritis und der chemisch induzierten Gastritis zugeordnet (siehe dazu auch die Kapitel 3 und 4). Dabei kommen auch Mischformen vor, d. h. mehrere Faktoren treffen zusammen. Auf weitere, jedoch seltener vorkommende Gastritisformen wird in diesem Bericht nicht gesondert eingegangen, siehe dazu z. B. [3].

Je nach Ursache der Gastritis können ihr mehr oder weniger typische Eigenschaften zugeordnet werden. Die Differenzierung verschiedener Gastritisformen hat zudem auch den Sinn, unterschiedliche Schädigungsmechanismen zu erkennen, zielgerichtete (spezifische) Behandlungsansätze zu verfolgen und auch die unterschiedlichen Risiken für Folgeerkrankungen wie Magengeschwüre oder Magenkrebs einzuschätzen. Das gilt besonders für die chronische *H. pylori*-induzierte Gastritis.

Zum Beispiel besteht bei einer Pangastritis (sich über den ganzen Magen erstreckend) mit

multifokaler Atrophie (Gewebeschwund an mehreren Stellen) und intestinaler Metaplasie (bestimmten Zellveränderungen) ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Magenkrebs. Für die Entwicklung eines Duodenalgeschwürs ist eine vorwiegend im Antrum gelegene Gastritis eine typische Ausgangslage, für die Entstehung eines Magengeschwürs sind es Entzündungen in Korpus oder Antrum [3].

Die *H. pylori*-Gastritis zeigt sich oft als chronisch aktive Gastritis, deren Schweregrad unter anderem durch diverse Virulenzfaktoren beeinflusst wird (siehe Kapitel 4).

Bei einer antrumbetonten Gastritis ist die Magensäuresekretion meist verstärkt, bei einer korpusbetonten oder Pangastritis ist die Säuresekretion eher verringert. Bestimmte stellenweise Schleimhautschäden (Erosionen) finden sich nur selten bei einer *H. pylori*-Gastritis [3].

Bei der Autoimmungastritis erfolgt die Bildung von unter anderem gegen Magenschleimhautgewebe gerichteten Antikörpern. Dies führt zu einer (meist auf den Korpus begrenzten) Gewebsdegeneration (Atrophie) und zu einem erhöhten Magenkrebsrisiko.

Alle pathologischen Prozesse, welche zu schweren Schleimhautschäden führen, sind im Allgemeinen mit einer Atrophie verbunden. Je mehr und verbreiteter sich die Magenschleimhaut zurückgebildet hat, umso wahrscheinlicher ist es, dass diese Veränderungen nicht (vollständig) rückgängig zu machen sind.

Die daraus resultierende Entwicklung einer chronischen atrophischen Gastritis (CAG) ist ein längerer Prozess, für dessen Stadien- bzw. Schweregradeinteilung, jeweils im Zusammenhang mit dem Vorkommen von gutartigen und bösartigen Geschwüren, das sogenannte OLGA-System von Schweregraden vorgeschlagen und erprobt wurde [4]. Dabei war Magenkrebs eher mit höhergradigen und ausgedehnteren Atrophien assoziiert als Magen- und Duodenalgeschwüre.

Von einer chronischen Gastritis sollte nur gesprochen werden, wenn die Diagnose durch einen entsprechenden histologischen Befund der Magenschleimhaut gesichert ist.

Eine Duodenitis ist eine mit der Gastritis vergleichbare akute oder chronische Entzündung der Schleimhaut des Zwölffingerdarms (Duodenum). Dabei spielen meist vermehrte Säuresekretion und Zellveränderungen eine Rolle, die eine »Übersied-

lung« von *H. pylori* aus dem Magen ermöglichen und zur Schleimhautschädigung führen.

2.3 Peptische Ulkuserkrankheit

Mit Ulkus bzw. Ulzera werden tiefer gehende Beschädigungen der Schleimhaut bis in das Schleimhautuntergewebe (Submukosa) hinein bezeichnet. Der Begriff »peptische Ulkuserkrankheit« (*ulcus pepticum*) umschreibt durch Einwirkung von Salzsäure und Pepsin entstandene gutartige Geschwüre in den Abschnitten des Verdauungstraktes, welche mit Magensaft direkt in Berührung kommen. Das sind Geschwüre des Magens (*ulcera ventriculi*) und des Zwölffingerdarms (*ulcera duodeni*).

Die Entstehung eines Ulkus setzt im Allgemeinen eine entzündliche Gewebsschädigung infolge einer Gastritis voraus, jedoch führt eine Gastritis nicht zwangsläufig zu einem Ulkus. Eine Zwischenstufe zwischen Gastritis und Ulkus stellt die erosive Gastritis dar. Dabei handelt es sich um einen oberflächlichen Defekt der Magenschleimhaut, der im Unterschied zum Ulkus nicht bis in die Submukosa reicht. Bei einer erosiven Gastritis kann es auch zu Blutungen kommen (hämorrhagische Gastritis).

Eine allgemeine Aussage, wie häufig eine Gastritis in ein Ulkus übergeht, ist schwer möglich, da viele Faktoren hierfür eine Rolle spielen. Eine finnische Studie fand bei 11 % von Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Gastritis ein Ulkus in den darauf folgenden 10 Jahren, im Vergleich zu nur knapp 1 % bei den Untersuchten aus einer Vergleichsgruppe mit unbeschädigter Magenschleimhaut [5].

Eine verbindliche Definition dafür, ab welcher Größe eine Erosion »Ulkus« genannt werden darf, gibt es nicht. Üblicherweise wird von einem Ulkus gesprochen, wenn die Schleimhautläsion mindestens 5 mm Durchmesser hat [6].

Peptische Ulzera können einzeln oder an mehreren Stellen des Magens bzw. Duodenums vorkommen. Die bevorzugte Seite für Magengeschwüre ist die kleine Kurvatur (siehe Abbildung 1), aber die Geschwüre können an allen Stellen zwischen Mageneingang und Magenausgang vorkommen. Bei einem Duodenalulkus ist die typische Lokalisation der *Bulbus duodeni*, d. h. der Anfangsteil des Zwölffingerdarms.

Magengeschwüre korrelieren mit stärkerer Entzündung der Magenschleimhaut im Korpus sowie verringerter Säureausschüttung und Atrophie der Mukosa an mehreren Stellen (multifokale Atrophie). Duodenalulzera dagegen korrelieren mit stärkerer Entzündung im Antrum bzw. weniger starker Entzündung im Korpus [7].

Die häufigsten ätiologischen Faktoren für die Entstehung von peptischen Geschwüren sind – ähnlich wie für die Gastritis – eine Besiedlung mit *H. pylori*, Nebenwirkungen von speziellen Medikamenten (insbesondere NSAR/ASS) und die Kombination aus beidem. Daneben gibt es eine ganze Reihe weiterer Ursachen, wie z. B. das mit Magensäureübersekretion verbundene Zollinger-Ellison-Syndrom, stattgehabte Magenresektionen, Tumore und schließlich Geschwüre ohne erkennbare Ursache, sogenannte idiopathische Ulzera (Übersicht siehe [6]). Duodenalgeschwüre sind zu einem höheren Anteil mit einer *H. pylori*-Infektion verbunden als Magengeschwüre. Wesentliche Faktoren bei Duodenalulzera sind auch erhöhte Säuresekretion und ein unzureichender alkalischer Ausgleich durch Bikarbonatsekretion.

Magen- und Duodenalulzera weisen Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede auf. Beim Magengeschwür treten Schmerzen eher nach der Nahrungsaufnahme auf, im mittleren bis linken Oberbauch. Beim Zwölffingerdarmgeschwür tritt meist ein Nüchternschmerz auf, der sich durch Nahrungsaufnahme verringert; er ist gelegentlich begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Ulzera im Magen sind in der Regel größer als im Zwölffingerdarm und benötigen deshalb länger zur Abheilung.

Eine häufige und ernste Komplikation von Ulzera sind Blutungen. Bei einer Blutung aus Speiseröhre, Magen oder Zwölffingerdarm spricht man von einer »oberen gastrointestinalen Blutung« (engl. upper gastrointestinal bleeding – UGIB). Anzeichen dafür können (je nach Schwere der Blutung) ein Blutnachweis im Stuhl, dunkle Stuhlverfärbung (Teerstuhl) oder Erbrechen von Blut sein. Auftreten können auch deutliche Anzeichen eines akuten Blutverlustes wie Schwindel bis hin zum Schock oder Zeichen eines chronischen Blutverlustes wie Anämie (Blutarmut), gefolgt von Schwäche, Atemnot oder Angina pectoris (Durchblutungsstörung des Herzens).

Eine weitere, sehr ernste Komplikation eines Ulkus ist ein »Durchbruch« (Perforation) des

Geschwürs durch die Magen- bzw. Duodenalwand in die Bauchhöhle, was mit starken Schmerzen verbunden ist und einen lebensbedrohlichen Notfall darstellt. Perforationen treten wesentlich seltener auf als Blutungen.

Chronische Ulzera können symptomarm oder sogar symptomlos verlaufen. Dies gilt besonders für Läsionen durch NSAR/ASS, bei denen eine Blutung oder sogar eine Perforation der erste Hinweis auf ein Geschwür sein kann.

2.4 Angrenzende Krankheitsbilder

Nachfolgend sollen zwei Krankheiten kurz erwähnt werden, die ebenfalls sehr verbreitet sind und für die es mehrere Gemeinsamkeiten mit Gastritis und Ulkus gibt. Diese betreffen unter anderem das Beschwerdebild, diagnostische und therapeutische Maßnahmen bzw. Leistungen, wie z. B. Endoskopie, Nachweis und Eradikation von *H. pylori* oder eine Medikation mit Säureblockern (PPI).

2.4.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit

Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit (engl. gastroesophageal reflux disease – GERD) kommt es zu einem »Zurückfließen« von Mageninhalt bzw. Magensaft in die Speiseröhre (Ösophagus), was dort zu Schäden und/oder Beschwerden (z. B. Sodbrennen) führt.

Bei einem Teil der Betroffenen kommt es zu Entzündungen bis hin zu Erosionen in der Schleimhaut oder sogar zu Gewebeveränderungen bis hin zum Karzinom der Speiseröhre. Als Komplikation sind auch hier Blutungen möglich (siehe auch [8]). Der oft diskutierte Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Besiedlung – wobei der *H. pylori*-Infektion sogar ein protektiver Effekt zugeschrieben wird – ist klinisch ohne Relevanz.

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist in den westlichen Industrieländern sehr verbreitet, und vieles spricht dafür, dass die Verbreitung zunimmt. Aus der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA 2009) des Robert Koch-Instituts ergibt sich, dass schätzungsweise 24 % der Erwachsenen von Sodbrennen oder saurem Aufstoßen betroffen sind, rund 14 % gaben an, »mäßig« oder sogar »stark« darunter zu leiden.

2.4.2 Funktionelle Dyspepsie

Unter dem Begriff »funktionelle Dyspepsie« (oder »Reizmagen«) wird ein breites Spektrum von Symptomen zusammengefasst, die überwiegend im Oberbauch lokalisiert sind. Das sind vor allem Schmerzen, vorzeitiges Sättigungs- bzw. Völlegefühl oder Übelkeit. Diese Beschwerden können vielfältige Ursachen haben. Dabei ist zu unterteilen in organische Ursachen (z. B. Gastritis und Ulkus) und »idiopathische Dyspepsie« (bei letztlich ungeklärter Ursache) [9]. Auch psychische Einflüsse können eine wesentliche Rolle spielen.

Bei Dyspepsie wird vielfach, insbesondere bei sogenannten »Alarmsymptomen« (z. B. Blutung, Blutarmut, unklarer Gewichtsverlust), eine endoskopische Diagnostik eingesetzt. Es findet zudem häufig eine versuchsweise Behandlung mit Säureblockern statt. Die aktuelle deutschsprachige Leitlinie zu *H. pylori* und Ulkuskrankheit [10] und der Maastricht IV/Florence Consensus Report [11] befassen sich auch mit Indikationen für eine *H. pylori*-Eradikationsbehandlung bei funktioneller Dyspepsie und positivem *H. pylori*-Nachweis (zu *H. pylori* siehe Kapitel 4).

2.5 Diagnostik und Behandlung

Das Vorgehen zum Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori* und zur Eradikationsbehandlung ist in Kapitel 4 dargestellt.

2.5.1 Diagnostik

Die diagnostischen Methoden, die bei Gastritis und peptischem Ulkus eingesetzt werden, sind nicht ausschließlich für diese Krankheiten reserviert, sondern kommen bei verschiedenen anderen Beschwerden bzw. diagnostischen Fragestellungen zum Einsatz.

Mittels körperlicher Untersuchung kann der Ausgangsort von Beschwerden durch Abtasten der Magenregion bzw. des Oberbauches oft eingegrenzt werden, die Aussage ist jedoch ungenau, bzw. es gibt dabei keinen typischen Befund für eine Gastritis oder ein Ulkus.

Anhand der Beschwerden bzw. Symptome ist dann über die Indikation zu weiteren diagnosti-

schen Verfahren zu entscheiden. Bei Hinweisen auf akute oder schleichende Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, aber z. B. auch bei unklarem Gewichtsverlust, ist in jedem Fall eine intensivere bzw. sogar invasive Diagnostik angezeigt.

In diesem Fall ist eine Gastroskopie (Magenspiegelung) als die Standardmethode zur Diagnostik des oberen Magen-Darm-Traktes anzusehen, weil hiermit am besten der obere Verdauungstrakt bzw. seine Schleimhäute als Ganzes betrachtet werden können und dabei z. B. Entzündungen, Gewebeeränderungen, Geschwüre, Tumoren, aber auch Passagebehinderungen usw. gesehen werden können.

Eine Magenspiegelung bzw. Gastroskopie umfasst die Untersuchung von Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm in einem Durchgang und heißt deshalb genauer Ösophago-Gastroduodenoskopie (ÖGD).

Die Magenspiegelung kann, je nach Belastbarkeit und eventuellen Begleiterkrankungen der zu Untersuchenden, ambulant oder stationär durchgeführt werden. Sie dauert im Regelfall etwa 15–30 Minuten. Die/der zu Untersuchende muss dazu nüchtern sein und erhält eine Beruhigungsmedikation (Sedierung) über die Vene sowie eine örtliche Betäubung des Rachens. Der biegsame Spiegelungsschlauch (Endoskop) wird zügig durch den Mund über den Rachen, die Speiseröhre und den Magen bis etwa in die Mitte des Duodenums vorgeschoben. Beim anschließenden Zurückziehen des Geräts erfolgt dann die genaue Inspektion des Anfangsabschnitts des Zwölffingerdarms, des Magens und der Speiseröhre. Dabei werden aus auffälligen Arealen Schleimhautproben (Biopsien) zwecks feingeweblicher (histologischer) Untersuchung entnommen.

Eine Gastroskopie erlaubt den Nachweis eines Magen- oder Duodenalulkus sowie für diesen Fall auch die genaue Bestimmung der Größe, der Lokalisation und der sichtbaren (morphologischen) Eigenschaften eines solchen Geschwürs. Mittels zusätzlicher Biopsie ist auch eine histologische Einschätzung der Gastritisform sowie die Bestimmung des *H. pylori*-Status möglich (zur *H. pylori*-Diagnostik ausführlicher in Kapitel 4). Während bei einem Magengeschwür zum Ausschluss eines Magenkarzinoms mehrere Gewebeproben unter anderem vom Ulkusgrund und -rand entnommen werden müssen, ist die Biopsie eines Zwölffinger-

darmgeschwürs wegen des dort nicht gegebenen »Entartungsrisikos« im Allgemeinen nicht erforderlich.

Grundsätzlich besteht bei endoskopischen Untersuchungen, als invasiven Eingriffen, ein gewisses, wenn auch minimales Risiko der Blutung, der Organverletzung (z. B. Speiseröhren- oder Magenperforation) oder der Infektion, sowie von Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente.

Bei einer vermuteten Ulkusbilutung ist eine Endoskopie das wichtigste Mittel zur Diagnostik und gegebenenfalls auch zur Therapie, da mittels Endoskopie auch z. B. eine direkte Blutungsstillung erfolgen kann.

Mittels Endoskopie nachgewiesene obere gastrointestinale Blutungen werden nach der Forrest-Klassifikation eingeteilt, welche die Intensität und weitere Charakteristika einer solchen Blutung differenziert.

Bei der Chromoendoskopie werden Schleimhautabschnitte mit bestimmten Farbstoffen eingefärbt, um so Unregelmäßigkeiten besser erkennen und etwa Biopsien gezielter durchführen zu können. Als Ergänzung der Gastroskopie bilden solche Verfahren aber die Ausnahme. Inzwischen kommen neue chromogene (farbgebende) Verfahren zum Einsatz (NBI, FICE).

Die bei der Diagnostik des Bauchraums im Prinzip gut einsetzbare »äußere« Sonographie (Ultraschall) ist bei der Untersuchung von Magen bzw. Duodenum meist nicht sehr hilfreich. Anders verhält sich dies bei der »inneren« bzw. Endo-Sonographie. Über ein dem Endoskop äußerlich ähnliches Gerät können die den oberen Verdauungstrakt umgebenden Bereiche von innen sonographisch dargestellt werden, d. h. die Organwände, mit Gefäßen und Lymphknoten, sowie eventuelle darin oder dahinter liegende Veränderungen, wie etwa Tumoren.

Röntgenuntersuchungen spielen zur Diagnostik von Gastritis und peptischen Geschwüren keine oder nur ausnahmsweise eine Rolle. Bei Verdacht auf eine Tumorerkrankung im Bereich des Magens können auch Computertomographie (CT) oder Kernspinspektroskopie (nuclear magnetic resonance, NMR) zum Einsatz kommen.

Das Vorhandensein von Blut im Stuhl kann, speziell bei »Teerstuhl«, sehr wahrscheinlich auf eine Blutungsquelle aus dem oberen Magen-Darm-Trakt hindeuten. Ein Stuhltest auf »okkultes« (ver-

borgenes) Blut, wie er auch zur Früherkennung von Darmkrebs eingesetzt wird, kann auch geringfügigere Blutungen aus dem oberen Magen-Darm-Trakt anzeigen.

2.5.2 Medikamentöse Therapie

Zur Therapie insbesondere der Ulkuserkrankung stehen eine Reihe wirksamer Medikamente als Ulkustherapeutika zur Verfügung. Die derzeit größte Bedeutung und stärkste Wirksamkeit dabei haben Protonenpumpenhemmer (auch Protonenpumpeninhibitoren, PPI), welche die Sekretion der Magensäure hemmen. Die Stärke der Hemmung ist dosisabhängig. Daneben gibt es noch die H₂-Rezeptor-Antagonisten (»H₂-Blocker«), die Antazida (Säurebinder) und die Prostaglandin-Analoga.

Bei der Behandlung von *H. pylori*-assoziierten Geschwüren steht die Bekämpfung (Eradikation) dieser Erreger mittels Antibiotika im Vordergrund (siehe Kapitel 4).

Die PPI finden einen breiten und zunehmenden Einsatz zur Therapie und zur Prävention (»Magenschutz«) von Ulzera und *H. pylori*-assoziiierter Gastritis sowie auch bei gastroösophagealem Reflux und bei Dyspepsie (siehe auch Kapitel 6 und 7). Die große und anhaltende Zunahme der PPI-Verordnungen ist aber nicht nur auf den bestimmungsgemäßen Einsatz im Zusammenhang mit Gastritis und Ulkus zurückzuführen.

Am häufigsten werden derzeit PPI mit den Wirkstoffen Omeprazol und Pantoprazol verordnet. Über den Einsatz der PPI bei akuter Gastritis bzw. Ulkus hinaus sind kaum belastbare Studien zur angemessenen Verordnungsdauer bei den jeweiligen Indikationen vorhanden. Es gibt Hinweise darauf, dass es nach einem insbesondere abrupten Absetzen zum erneuten Aufflammen (rebound) der Magensäureproblematik kommen kann [12, 13] und der Eindruck einer Gewöhnung entsteht, was unter anderem eine Empfehlung zum Ausschleichen dieser Medikation nahelegt.

Ein weiteres Problem, das angesichts des Umfangs des PPI-Einsatzes diskutiert wird, sind deren Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendungen (z. B. [14, 15]). Epidemiologische Studien legen den Verdacht nahe, dass eine Langzeitbehandlung mit PPI, auch dosisabhängig,

zu Störungen im Knochenstoffwechsel und vermehrt zu osteoporotischen Frakturen führen kann (z. B. [16]). Außerdem scheint das Risiko für Darm- und Lungeninfektionen, ausgehend von einer bakteriellen Besiedelung im oberen Gastrointestinaltrakt anzusteigen (z. B. [17,18,19]). Auch über interstitielle Nephritiden (bestimmte Nierenentzündungen) wird im Zusammenhang mit PPI-Behandlung berichtet (z. B. [20]).

Diese Beobachtungen sollten zu einem begründeten und angemessenen Einsatz dieser Medikamente mahnen und insbesondere bei älteren Menschen und bei Langzeitanwendung die jeweils niedrigste effektive Dosierung anstreben lassen.

Neue Entwicklungen bzw. Alternativen zu PPI sind derzeit nicht bekannt.

Auch H₂-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Magensäureproduktion, allerdings über einen anderen Wirkmechanismus als die PPI und nicht so stark wie diese. H₂-Blocker bildeten lange, bis zur Einführung der PPI, die Standardmedikation bei der Ulkuserkrankung, werden heute jedoch seltener eingesetzt, z. B. bei Unverträglichkeit von PPI.

Antazida binden bzw. neutralisieren die bereits gebildete Magensäure. Klassischer Vertreter ist das Natriumhydrogencarbonat, auch (Natrium-)Bicarbonat oder »doppeltkohlensaures Natron« genannt, das heute jedoch als veraltet gilt. Moderne Antazida sind z. B. Magnesium und Aluminium enthaltende Kombinationspräparate. Sie sind nicht verschreibungspflichtig und werden daher bis auf Ausnahmen nicht mehr von der GKV erstattet. Sie können jedoch eine durchaus vernünftige Selbst- bzw. Zusatzmedikation darstellen.

Prostaglandin-Analoga (z. B. Misoprostol), die säurehemmend und schleimfördernd wirken, fanden in einer frühen Phase der PPI-Anwendung einen breiteren Einsatz, als man einerseits nicht mehr mit H₂-Blockern zufrieden war, andererseits aber noch Vorbehalte vor einem breiten PPI-Einsatz hatte. Auch haben Prostaglandin-Analoga eine hohe Nebenwirkungsrate (vor allem Durchfall).

2.5.3 Nichtmedikamentöse Therapieformen

Wenn im konkreten Fall Hinweise darauf bestehen, dass Beschwerden mit Lebensstilfaktoren zusammenhängen (z. B. Beschwerdeverstärkung durch bestimmte Kostform und -häufigkeit, Konsum von

Alkohol oder Nikotin, Stressfaktoren), dann liegt es nahe, zu versuchen, diese Faktoren mit Blick auf die individuellen Möglichkeiten zu beeinflussen (siehe auch Kapitel 6).

2.5.4 Interventionelle Therapie bei Ulkusblutung

Es wird geschätzt, dass etwa die Hälfte der oberen gastrointestinalen Blutungen durch peptische Ulzera verursacht werden (peptic ulcer bleeding).

Eine endoskopische Intervention bei Ulkusblutungen soll eine aktive Blutung stoppen und/oder deren Wiederauftreten (Rezidivblutung) verhindern. Um dies zu erreichen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Dazu gehören Verfahren mit Einspritzung (Injektionstherapie), Abklemmung (mit Endoclips) oder thermische Verödung (wie die Argon-Plasma-Koagulation) in der Blutungsregion. Welche dieser lokalen Behandlungsformen am günstigsten sind, bleibt derzeit noch offen [21]. Am effektivsten erscheinen Kombinationstherapien [22].

In der weit überwiegenden Zahl der Fälle ist eine Blutungsstillung auf endoskopischem Weg möglich. Durch moderne endoskopische Verfahren sind Operationen seltener geworden. Operiert werden muss jedoch meist, wenn eine starke Blutung trotz endoskopischer Intervention anhält oder eine Perforation des Geschwürs vorliegt. Detaillierte Empfehlungen zum Umgang mit oberen gastrointestinalen Blutungen werden in aktuellen internationalen Konsensusempfehlungen dargestellt [23].

Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose sind die Stärke der Blutung, eine ungünstige Lokalisation der Blutung, Anhalten der Blutung während der Endoskopie sowie Kreislaufinstabilität [22]. Auch höheres Alter und Begleiterkrankungen vergrößern das Risiko.

Zwei aktuelle Cochrane Reviews [24, 25] befassen sich mit der Frage, inwieweit die Anwendung von PPI das Risiko von Rezidivblutungen reduzieren kann, welche PPI-Anwendungsregimes (Zeitpunkt des Beginns, Zeitdauer, Dosierung) am effizientesten bzw. am günstigsten sein könnten, unter anderem bezüglich Rezidivblutungen, Notwendigkeit von weiteren endoskopischen Eingriffen oder einer Operation, Notwendigkeit von Bluttransfusionen, stationärer Verweildauer sowie Letalität.

2.5.5 Therapieverlauf und -kontrolle

Bei einem Magengeschwür, bei einem mehr als 2 cm großen Zwölffingerdarmgeschwür sowie bei einem komplizierten Ulkus mit stattgehabter Blutung sollte bis zur endoskopischen Feststellung des Heilungserfolgs die säurehemmende Therapie mit dem PPI fortgesetzt werden. Insbesondere beim Magengeschwür ist bei endoskopischer Kontrolle auch bei abgeheiltem Ulkus eine Biopsieentnahme erforderlich, um ein bösartiges Geschwür (Malignom) ausschließen zu können.

Zu den Indikationen für Kontrollendoskopien bei der Ulkuserkrankung, bzw. zu deren Zeitpunkt, gibt es allerdings keine einheitlichen Empfehlungen; eine Routine-Kontrollendoskopie wird jedenfalls nicht generell empfohlen [23, 26]. Sie sollte jedoch grundsätzlich bei einem peptischen Ulkus mit Komplikationen durchgeführt werden, gegebenenfalls in Verbindung mit der Überprüfung des Eradikationserfolgs von *H. pylori* (siehe auch Kapitel 4).

Bei einem durch die Einnahme von NSAR/ASS verursachten Magengeschwür (siehe Kapitel 3) sollte in erster Linie geprüft werden, ob auf die Einnahme dieser Medikamente verzichtet werden kann oder auf eine magenschonendere Ersatzmedikation ausgewichen werden kann.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt zusätzlich eine Dauermedikation mit PPI, wenn eine gastroduodenale Blutung während einer NSAR-Dauermedikation auftritt und diese Medikation beibehalten werden muss [10]. Außerdem sollte auf das evtl. gleichzeitige Vorliegen von *H. pylori* getestet und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie durchgeführt werden (siehe auch Kapitel 4).

Zur Sekundärprophylaxe siehe auch Kapitel 6. Zur Therapiekontrolle der *H. pylori*-Eradikation siehe Kapitel 4.

2.5.6 Qualitätssicherung und Leitlinien

Seit 2009 ist die thematisch umfassende AWMF-S3-Leitlinie »*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung« verfügbar [10]. AWMF ist die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, welche in Deutschland die Dokumentation medizinischer Leitlinien koordiniert. »S3« ist die höchste in diesem Rah-

men erzielbare Leitlinienqualitätsstufe. Für die in dieser Leitlinie für eine Vielzahl von individuellen Konstellationen beschriebenen Handlungsempfehlungen wird jeweils ein »Empfehlungsgrad« angegeben, der auf der »Evidenzstärke« der dahinterstehenden wissenschaftlichen Literatur sowie der »Konsensusstärke«, also dem Grad des Einvernehmens der an der Leitlinienentwicklung beteiligten Fachleute zu den jeweiligen Empfehlungen, basiert.

Speziell zur Durchführung von Endoskopien gibt es Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [27]. Entsprechend gibt es auch eine »Empfehlung der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie« [28], gültig gleichermaßen für den ambulanten wie stationären Bereich. Speziell zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie gibt es eine S3-Leitlinie von 2008 [29], verfügbar auch »in patientenfreundlicher Sprache« [30].

Eine weitere AWMF-Leitlinie (derzeit in Überarbeitung) existiert zur gastroösophagealen Refluxkrankheit [8]. Ferner gibt es »Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom« von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [31].

Darüber hinaus gibt es Leitlinien aus anderen Ländern, z. B. die »Evidence-Based Clinical Practice Guideline« des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zum Vorgehen bei der Behandlung von Dyspepsie [32].

3 Krankheitsursachen und -risiken

Als einer der wichtigsten Risikofaktoren bzw. Ursachen für Gastritis und peptisches Ulkus gilt die Besiedlung des Magens mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*. Die zahlreichen Aspekte dazu – Pathogenese, Übertragung, Verbreitung, Diagnostik und Eradikationsbehandlung – werden in einem eigenen Kapitel (Kapitel 4) dargestellt.

3.1 Arzneimittelgebrauch

Zahlreiche Arzneimittel haben unerwünschte Nebenwirkungen im Magen- und Darmbereich. Einige Wirkstoffklassen von Medikamenten haben

sogar ein besonderes Risiko für Schleimhautschäden, bis hin zu gastroduodenalen Ulzera bzw. deren Komplikationen wie Perforation oder Blutungen im Magen oder Zwölffingerdarm.

3.1.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika (NSAR/NSAID) einschließlich Acetylsalicylsäure (ASS)

Arzneimittel aus der Stoffgruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (nichtsteroidale Antirheumatika/NSAR – engl. non-steroidal antiinflammatory drugs/NSAID), wirken entzündungshemmend (antiphlogistisch), schmerzlindernd (analgetisch) und fiebersenkend (antipyretisch) und finden daher einen breiten Einsatz. Diese Medikamente hemmen die Enzyme Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und COX-2) in jeweils unterschiedlichem Ausmaß. Es werden deshalb zusätzlich nichtselektive/traditionelle NSAR (tNSAR) und COX-2-selektive NSAR (sog. COX-2-Hemmer oder Coxibe) unterschieden.

Die Cyclooxygenasen (COX) sind als Enzyme erforderlich zur Synthese von Prostaglandinen. Prostaglandine spielen einerseits eine wichtige Rolle bei Entzündungen und haben andererseits wichtige Funktionen zum Schutz der Magenschleimhaut (z. B. Regulation von Epithelzellwachstum, Schleim- und Säuresekretion). COX-1 ist vor allem für den »Magenschutz« wichtig, COX-2 hingegen für Entzündungsreaktionen.

Aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften werden NSAR nach oraler Einnahme in die Magenschleimhaut aufgenommen, was zu einer direkten Schleimhautschädigung führen kann. Darüber hinaus erfolgt eine systemische Aufnahme über den Blutkreislauf, was eine COX-1 Hemmung in der gastrointestinalen Mukosa (Schleimhaut) bewirkt, mit den o. g. Folgen einer Schwächung des Schleimhautschutzes. Bei einer Medikation mit COX-Hemmern kommt es also einerseits zu erwünschten Effekten bei der Entzündungs- und Schmerzhemmung, andererseits können, als unerwünschte Nebenwirkung, aber auch Schutzmechanismen der Magenschleimhaut gestört werden. Daneben gibt es noch weitere Ulkus-begünstigende (ulzerogene) Schädigungsmechanismen durch NSAR.

Die resultierenden Schäden an der Schleimhaut können von Schleimhautveränderungen über Ero-

sionen und Geschwüre bis hin zu lebensgefährlichen gastrointestinalen Blutungen und Perforationen reichen.

Die wichtigsten bzw. am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe der NSAR und der Umfang ihrer Verordnung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1
Häufigste Wirkstoffe der NSAR und deren Verordnungsmengen in Millionen DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosen) 2010 in der GKV

Quelle: [33]

Wirkstoff	Verordnete Mio. DDD in der GKV 2010
nichtselektive NSAR (tNSAR) / ASS	
Acetylsalicylsäure (ASS)	eingeschränkt verordnungsfähig
Diclofenac	448,0
Ibuprofen	389,6
Meloxicam	15,5
Naproxen	15,0
Indometacin	13,6
Acemethacin	9,2
Piroxicam	7,2
COX-2-Hemmer (Coxibe)	
Etoricoxib	60,4
Celecoxib	23,1

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von NSAR/ASS wurden in zahlreichen Studien untersucht und belegt [34, 35, 36, 37, 38]. In einigen Studien wurden Risikounterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen gefunden, die Ergebnisse sind aber uneinheitlich [36, 37, 38, 39].

Eine entscheidende Rolle für das Schädigungsrisiko durch die Medikamente spielen Dosierung sowie Dauer der Einnahme. Ganz entscheidend als wesentliche zusätzliche Risiken gelten potenziell magenschädigende Begleitmedikationen, Alter der Betroffenen, Vor- bzw. Begleiterkrankungen und weitere gastrointestinale Risiken.

Insbesondere Ältere sowie diejenigen, welche vorher schon einmal ein gastroduodenales Ulkus oder eine gastroduodenale Blutung hatten, haben ein erhöhtes Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung. Als Risikofaktor gilt auch die zusätzlich zu NSAR/ASS erfolgende Einnahme

von Antikoagulantien (Mitteln zur Hemmung der Blutgerinnung) oder Corticosteroiden (z. B. zur Entzündungshemmung) [10].

Die Krankheiten, wegen derer die NSAR verbreitet eingesetzt werden, haben häufig einen chronischen Verlauf und erfordern deshalb eine NSAR-Langzeitanwendung (z. B. Arthritis, entzündliche Gelenkerkrankungen, chronische Schmerzen). ASS wird sehr häufig gegen Schmerzen eingesetzt sowie mit niedriger Dosierung langfristig zur sekundärpräventiven »Blutverdünnung« (Thrombozytenaggregationshemmung) z. B. nach Herzinfarkt oder Schlaganfall. Letzteres geschieht oft zusätzlich zu einer NSAR-Anwendung.

Aufgrund der hohen gastrointestinalen Toxizität der nichtselektiven NSAR (tNSAR) stellte man hohe Erwartungen an selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe), die um das Jahr 2000 eingeführt wurden und speziell für schwere gastrointestinale Nebenwirkungen ein geringeres toxisches Potenzial aufweisen. Aber auch durch die COX-2-Hemmung kann sich die Abheilung bestehender Läsionen bzw. Ulzera in der Magenwand verzögern. In den Jahren nach der Einführung der Coxibe stellten sich zudem

nicht unerhebliche kardiovaskuläre und weitere gesundheitliche Risiken heraus, die dazu führten, dass einige der Coxibe wieder vom Markt genommen werden mussten und für die verbleibenden Coxibe seitdem etliche Einschränkungen bezüglich der Indikationen und Kontraindikationen für die Einnahme zu beachten sind [33].

Es wird auch davon ausgegangen, dass sich der Risikounterschied zwischen nichtselektiven NSAR und Coxiben, bzw. der Vorteil der Coxiben bezüglich Ulzera und Blutungen, bei gleichzeitiger Einnahme von ASS verringert [38, 40]. Somit haben sich die Hoffnungen, die auf die Coxibe gerichtet waren, nur teilweise erfüllt. Die aktuelle S3-Leitlinie [10] hält hierzu fest, dass – bezogen auf die gastroduodenalen Komplikationen – die Verordnung von Coxiben eine Alternative zur Einnahme einer Kombination eines nichtselektiven NSAR (tNSAR) mit einem PPI darstellen kann.

In den Jahren von 2001 bis 2010 stieg die Verordnungsmenge von tNSAR (ohne ASS) in der GKV insgesamt um fast 30 % (siehe auch Abbildung 2). Die dabei am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Diclofenac und Ibuprofen (siehe auch Tabelle 1).

Abbildung 2
Entwicklung der Verordnungsmengen für traditionelle/nichtselektive NSAR und Coxibe in Millionen DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosen) in der GKV von 2001 bis 2010
Quelle: [33]

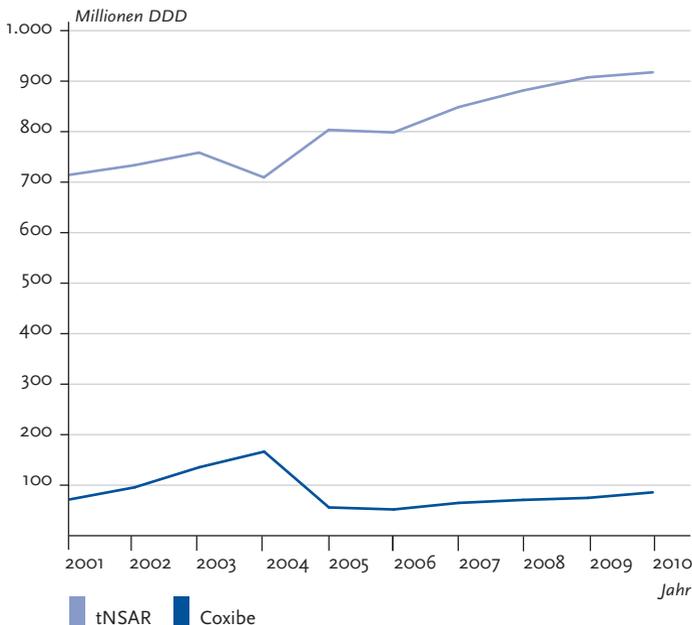


Abbildung 3

Verordnete Tagesdosen von Antiphlogistika/Antirheumatika (ATC-Code Mo1) in der GKV 2006 und 2010 nach Altersgruppen; definierte Tagesdosen (DDD) pro Versicherte

Quelle: [41, 42]

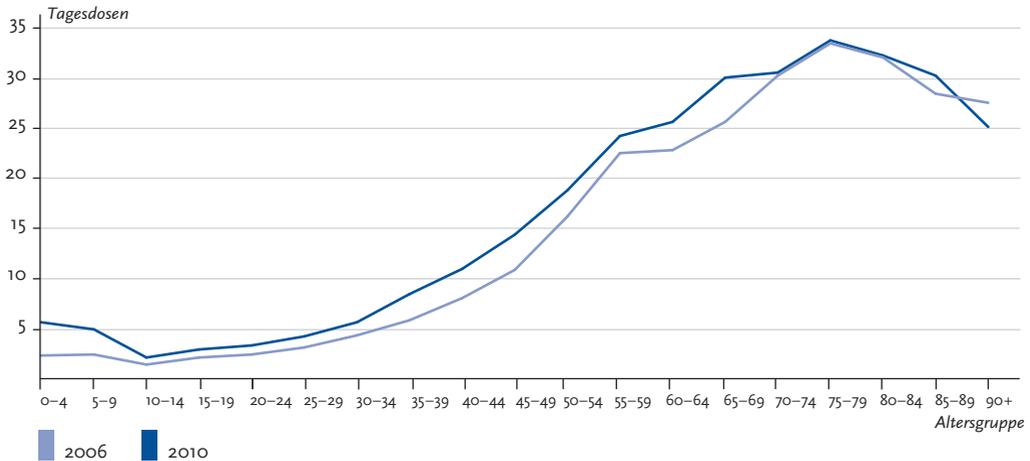


Abbildung 3 zeigt, dass NSAR am häufigsten älteren Menschen verordnet werden, häufig und zunehmend aber auch schon im mittleren Lebensalter.

Zu der Menge der in der GKV verordneten Medikamente kommt noch – neben der über die PKV abgerechneten Menge – die nicht geringe Menge dazu, die als frei verkäuflich erworben wird bzw. als Selbstmedikation eingesetzt wird. Freiverkäuflich für die orale Einnahme sind derzeit nur die Wirkstoffe Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen sowie ASS (Stand Juni 2012). Über eine Einschränkung der Freiverkäuflichkeit wird diskutiert.

Der Konsum von Diclofenac und Ibuprofen (die in geringerem Maße vom Körper aufgenommen werden als ASS) ist in Deutschland schon so ausgezehnt, dass diese Substanzen bereits im Grundwasser und auch in Trinkwasserproben nachgewiesen werden können [43].

3.1.2 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Antithrombotische Mittel – das sind Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien – werden zur Vermeidung von Thrombosen bzw. Embolien eingesetzt. Dies sind Blutgefäßverengungen bzw. Blutgerinnsel durch »Verklumpung«

von Blutplättchen. Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation wird am häufigsten ASS eingesetzt, insbesondere bei der Sekundärprophylaxe bzw. Nachsorge von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (aber in niedrigerer Dosierung als bei der Anwendung gegen Schmerzen, sog. low dose ASS – meist 100 mg pro Tag). Am häufigsten sind die Anwendungen deshalb bei Älteren (siehe auch Abbildung 5). Neben dem »klassischen« ASS wird häufig auch das »modernere« Clopidogrel eingesetzt, von dem man sich unter anderem geringere Nebenwirkungen erhoffte. Jedoch erhöht nicht nur ASS, sondern auch Clopidogrel das Risiko für gastroduodenale Schädigungen bzw. Schleimhautblutungen (z. B. [35, 38, 44, 45, 46]). Dieses Risiko steigt zudem, wenn ASS und Clopidogrel gleichzeitig angewendet werden (sog. duale Hemmung) oder wenn das ASS zusammen mit einem NSAR angewendet wird.

Die Entwicklung der in der GKV in den letzten 10 Jahren verordneten Tagesdosen von Thrombozytenaggregationshemmern ist aus Abbildung 4 ersichtlich. Der Trendbruch 2003/2004 entstand, weil 2004 für ASS die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV sehr stark eingeschränkt wurde, so dass seitdem ASS von vielen Betroffenen selbst bezahlt wird. Es ist davon auszugehen, dass der tatsächliche ASS-Verbrauch nach wie vor hoch ist

Abbildung 4
Entwicklung der Verordnungsmengen für antithrombotische Mittel in Millionen DDD
 (defined daily dose, definierte Tagesdosen) in der GKV von 2001 bis 2010
 Quelle: [47]

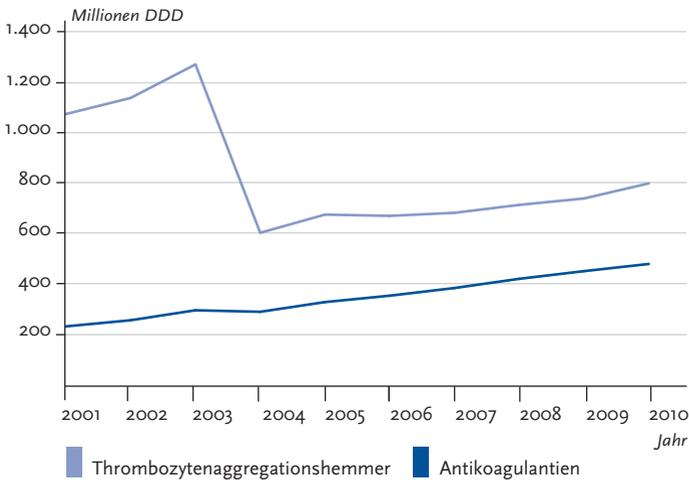
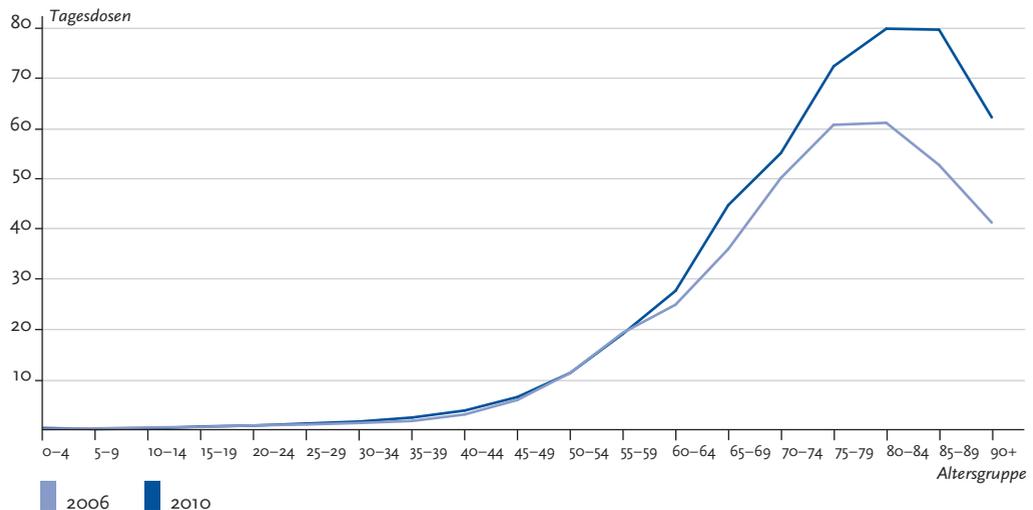


Abbildung 5
Verordnete Tagesdosen von antithrombotischen Mitteln (ATC-Code Bo1) in der GKV 2006 und 2010
 nach Altersgruppen, definierte Tagesdosen (DDD) pro Versicherte
 Quelle: [41, 42]



bzw. zusätzlich zu den von der GKV übernommenen Verordnungen noch eine sehr große Anzahl von ASS-Tagesdosen angewendet wird.

Im Jahr 2010 wurden zu Lasten der GKV 629 Millionen Tagesdosen ASS und 151 Millionen Tagesdosen Clopidogrel verordnet. Trotz inzwischen ver-

fügbaren Clopidogrel-Generika ist dieser Wirkstoff ein Vielfaches teurer als ASS. Abbildung 5 zeigt, dass antithrombotische Mittel besonders häufig im höheren Lebensalter verordnet werden und zudem speziell bei Hochaltrigen in den letzten Jahren sehr deutliche Zuwächse zu verzeichnen sind.

Wegen der demografischen Entwicklung und des damit verbundenen wachsenden Bedarfs an »Gefäßschutz« muss davon ausgegangen werden, dass die Verbreitung des Magenrisikos durch anti-thrombotische Medikationen in nächster Zeit eher noch steigen wird. Deshalb wäre jeweils abzuwägen, welche Medikation einen optimalen Kompromiss zwischen maximal gefäßprotektiver Wirkung und geringstmöglicher gastrointestinaler Nebenwirkung darstellt.

Insbesondere eine laufende Studie (ASPREE) mit ca. 18.000 über 70-jährigen Teilnehmenden in den USA und in Australien zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Dauereinnahme von 100 mg ASS pro Tag dürfte hierzu einige Antworten liefern [48].

Antikoagulantien hemmen die Blutgerinnung über einen anderen Wirkmechanismus als Thrombozytenaggregationshemmer. Solche Arzneimittel verstärken bei bestehender Schleimhautschädigung eine Blutungsneigung.

3.1.3 Corticosteroide/Glucocorticoide

Corticosteroide bzw. deren Untergruppe der Glucocorticoide werden zur Entzündungshemmung und Immunsuppression eingesetzt. Häufige Indikationen sind z. B. rheumatische und allergische Krankheiten, darunter allergisch bedingtes Bronchialasthma, zunehmend aber auch eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und weitere Krankheitsbilder, was Glucocorticoide zu einer breit eingesetzten Medikamentengruppe macht. Bei systemischer, d. h. innerer Anwendung, zählen Glucocorticoide zu denjenigen Medikamenten, denen eine Mitwirkung bei der Entstehung von Magen- oder Duodenalulzera bzw. bei daraus resultierenden gastrointestinalen Blutungen zugeschrieben wird, denn diese hemmen zum einen die Prostaglandinsynthese und vermindern damit den Schleimhautschutz, zum anderen steigern sie die Magensäureproduktion. Mehrere Studien fanden eine Risikoerhöhung bei hoher Dosierung (z. B. [49, 50, 51]), jedoch wurde ein höheres Risiko für gastroduodenale Schäden auch kontrovers diskutiert. Unstrittig ist, dass bei einer Einnahme in der Kombination mit einem NSAR (wie z. B. häufig bei rheumatisch entzündlichen Erkrankungen) das gastroduodenale Risiko größer ist als durch NSAR allein (siehe auch [10]).

Das Risiko wird auch beeinflusst durch die Dosis und die Dauer der Einnahme, das Alter der Patientinnen und Patienten, einer Vorgeschichte mit Gastritis bzw. Ulkus, weitere Erkrankungen sowie Begleitmedikationen.

3.1.4 Weitere Arzneimittel

Auch bestimmte Chemotherapeutika (bzw. Krebsmedikamente), spezielle Immunsuppressiva (abstoßungshemmende Medikamente z. B. nach Organtransplantationen) und das Diuretikum Spironolacton können Ulzerationen verursachen [52]. In der Diskussion sind auch die möglichen gastroduodenalen Risiken von Bisphosphonaten, die breite Anwendung in der Osteoporosebehandlung finden und insbesondere in Kombination mit NSAR schädigend sein können.

Es werden ferner die gastrointestinalen Risiken der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) diskutiert, einer Klasse von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden und auch die Blutgerinnung beeinflussen können. Es wurde ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen gefunden, besonders in der Kombination mit NSAR, ASS oder/und Thrombozytenaggregationshemmern [53, 54]. Eine dänische Studie fand auch einen Zusammenhang mit unkomplizierten peptischen Ulzera [55].

SSRI sind die inzwischen am häufigsten verordneten Antidepressiva, mit einer deutlichen Verordnungszunahme in den letzten 10 Jahren (von 137 Mio. definierten Tagesdosen DDD 2001 auf 530 Mio. DDD 2010 in der GKV) [56].

3.1.5 NSAR/ASS plus *H. pylori*

Das Zusammenspiel von NSAR und *H. pylori* wurde lange kontrovers diskutiert, und die Studienergebnisse dazu sind uneinheitlich. Das liegt auch daran, dass die Ausgangsbedingungen sehr komplex sein können in Bezug auf Indikationen, Wirkstoffe, Dosierung, Einnahmedauern usw., und dass die Studiendesigns und die eingesetzten Methoden sehr variieren [57, 58].

Diverse Ergebnisse legen aber nahe, dass die Infektion mit *H. pylori* und die Einnahme von NSAR weitgehend voneinander unabhängig

gastroduodenale Risikofaktoren mit eher unterschiedlichen Schädigungsmustern sind, wobei es aber auch gemeinsame Schädigungsmuster gibt [58]. Es scheint auch so, dass sich die Pathogenese von Magenulzera und Duodenalulzera beim gleichzeitigen Vorliegen beider Risikofaktoren unterscheidet.

Aus systematischen Reviews kann gefolgert werden, dass eine Infektion mit *H. pylori* das Risiko für peptische Ulzera und Ulkusblutungen bei Langzeitanwendungen von NSAR erhöht [6, 59]. Das Risiko beim Vorliegen beider Faktoren ist dabei größer als die jeweiligen Risiken bei nur einem Faktor.

Zudem gilt eine *H. pylori*-Infektion als ein zusätzlicher Risikofaktor für eine Ulkusblutung bei einer niedrig dosierten Langzeiteinnahme von ASS [6].

3.2 Alkohol- und Tabakkonsum

Auch in Bezug auf die möglichen Risiken von Alkoholkonsum und Rauchen für gastroduodenale Erkrankungen ergeben sich vielfältige Aspekte. Zum Beispiel kann unterschieden werden nach akuten und chronischen Folgen, nach Art, Menge und Dauer des Alkoholkonsums sowie Alter der Betroffenen und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Alkohol und Tabak bestehen zur Magensäuresekretion, zur Magenschleimhautdurchblutung, zur *H. pylori*-Infektion, zum Eradikationserfolg von *H. pylori* sowie zu Entstehung, Komplikation oder Heilung von Ulzera.

Es wird davon ausgegangen, dass Alkohol in sehr hoher Konzentration die Magenschleimhaut schädigt und dies mit akuten Mukosaläsionen bzw. Mukosablutungen assoziiert ist. Alkohol und auch andere Bestandteile von alkoholischen Getränken stimulieren zudem in unterschiedlicher Weise die Magensäuresekretion.

Da Alkohol auch eine antibakterielle Wirkung hat, könnte geschlossen werden, dass sich Alkoholkonsum ungünstig auf die Lebensbedingungen von *H. pylori* im Magen auswirkt. Solche Zusammenhänge wurden bei mehreren bevölkerungsbezogenen Studien in Deutschland untersucht. Aus den Daten der VERA-Studie 1987/88

(1.785 Personen im Alter von 18–88 Jahren) ergab sich eine umgekehrte Beziehung zwischen Alkoholkonsum und dem Nachweis von *H. pylori*-Antikörpern [60]. Auch im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98; Daten von 6.545 18- bis 79-Jährigen) zeigte sich in allen Altersgruppen und für beide Geschlechter solch ein inverser Zusammenhang bei »regelmäßigem moderaten« Konsum (hier bis zu 20–50 g pro Tag) [61].

Die ESTHER-Studie (2000–2002; 9.444 Personen im Alter von 50–74 Jahren aus dem Saarland) untersuchte unter anderem den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Vorkommen von chronischer atrophischer Gastritis (CAG), für welche eine *H. pylori*-Infektion als wesentlicher Risikofaktor gilt. Die gefundenen Verbreitungsmuster sprechen unter anderem dafür, dass Alkoholkonsum bis zu 60 g pro Woche mit geringerem CAG-Vorkommen assoziiert ist [62]. Bei starkem Alkoholkonsum fand sich diese Beziehung jedoch nicht. Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der Verbreitung von CAG wurde in der ESTHER-Studie nicht gefunden.

Ein Review kommt zu dem Ergebnis, dass epidemiologische Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, darunter der peptischen Ulkuskrankheit, gezeigt haben [63]. Zum einen verstärkte Nikotin schädigende Einflüsse auf die Magenschleimhaut, z. B. von *H. pylori* induzierte Schäden. Zum anderen behindere Nikotin vermutlich schützende Einflüsse z. B. durch eine Verringerung der Mukosadurchblutung und die Verzögerung der Regenerationsprozesse. Der Erfolg einer *H. pylori*-Eradikationsbehandlung wird durch Rauchen verringert (siehe auch Abschnitt 4.5).

In einer großen dänischen Kohortenstudie (26.518 Teilnehmende) wurde der Zusammenhang von Tabak- und Alkoholkonsum mit dem Vorkommen von blutenden bzw. perforierten peptischen Ulzera untersucht [64, 65]. Der Konsum von mehr als 42 Drinks (alkoholischen Getränkeinheiten) pro Woche, verglichen mit weniger als einem Drink pro Woche, erhöhte das Risiko eines blutenden Ulkus auf mehr als das Vierfache. Das Rauchen von mehr als 15 Zigaretten täglich, verglichen mit Menschen, die niemals geraucht hatten, erhöhte das Risiko eines perforierten Ulkus auf mehr als das Dreifache.

In einer britischen Fall-Kontrollstudie wurden 1986–1991 mögliche Risikofaktoren für eine obere gastrointestinale Blutung bei über 60-Jährigen analysiert. Während aktueller Alkoholkonsum keine signifikante Risikoerhöhung ergab, erhöhte Rauchen das Risiko signifikant [49].

Eine schwedische Kohortenstudie fand bei Männern und Frauen, die rauchten, eine Verdopplung der Sterblichkeitsrate an peptischem Ulkus im Vergleich zu denen, die nie geraucht hatten [66].

Die Studienergebnisse sind, auch wegen der Komplexität, uneinheitlich. Insgesamt gesehen kann von einem ungünstigen Einfluss von Tabakkonsum auf Gastritis und Ulkus ausgegangen werden.

3.3 Psychische, soziale und sonstige Risiken

3.3.1 Psychosomatische Aspekte

Beginnend um etwa 1950 setzte sich das Konzept durch, dass Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwüre stressbedingt aufträten. Das peptische Ulkus galt als klassische stressbezogene Krankheit (z. B. [67]) bzw. hatte den Charakter einer psychosomatischen Erkrankung, und es wurde sogar eine »Ulkuspersönlichkeit« angenommen. Ab etwa den 1990er-Jahren vollzog sich jedoch – unter anderem durch die Entdeckung von *Helicobacter pylori* und die zunehmende Technologisierung in der Gastroenterologie – ein Paradigmenwechsel, in dessen Folge die psychosomatischen Aspekte dieses Leidens in den Hintergrund traten [68].

Inzwischen entwickelten sich, im Rahmen eines bio-psycho-sozialen Krankheitskonzeptes, multifaktorielle Betrachtungsweisen, in denen psychosoziale Faktoren ebenfalls einen wichtigen Platz haben [69].

Erkenntnisse über die Bedeutung von Emotionen, belastenden Lebensereignissen, Angst und Stress in Verbindung mit den Funktionen des Verdauungssystems sowie mit dem Immunsystem haben z. B. zu dem Begriff »Gehirn-Bauch-Achse« (brain-gut axis) geführt. Das Zusammenspiel von zentralem, vegetativem und enterischem Nervensystem bei den Verdauungsvorgängen ist äußerst komplex und erst zum Teil erforscht. So reagiert der Magen z. B. auf Anspannung und Entspannung. Stress und Ärger können die Magensäure-

produktion erhöhen (sprichwörtlich »sauer sein«). Stress und Depression können die Entleerung des Magens verlangsamen und damit die Gefahr eines Gallerefluxes (Rücklauf von Gallensaft in den Magen) erhöhen. Stress kann auch die pathogene Wirkung von *H. pylori* verstärken. Nicht alle Menschen reagieren jedoch physiologisch in gleicher Weise auf Stress [70].

Zusätzlich können psychische Belastungen auch zu Veränderungen von Ernährungs- und Konsumgewohnheiten führen, z. B. zu unregelmäßigem Essen oder »Frustessen«, mehr Süßigkeitenverzehr oder stärkerem Rauchen, was zusätzliche Risiken für den Magen birgt.

Aus Ergebnissen von epidemiologischen Studien wird geschlossen, dass psychische Belastungen bzw. Stress bei einem großen Anteil der Betroffenen zur Ulkulentstehung beitragen und dass Angst, Stress und Depression auch die Heilung von bestehenden Geschwüren behindern können [70, 71]. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Zunahme von blutenden Magengeschwüren bei Älteren nach schweren Erdbeben in Japan [72].

Die oft wichtige Rolle von psychosozialen Faktoren könnte zur verstärkten Aufmerksamkeit dafür in der ärztlichen Betreuung und in manchen Fällen auch zu veränderten Behandlungsoptionen von dyspeptischen Beschwerden beitragen, z. B. psychotherapeutischen Interventionen.

3.3.2 Stressulcus

Durch eine sehr schwere Erkrankung/Verletzung bedingter großer physischer und psychischer Stress stellt in der Kombination einen Sonderfall dar und kann vermehrt zu Ulzera führen, z. B. nach schweren bzw. umfangreichen Verletzungen (Polytrauma) oder Verbrennungen, großen chirurgischen Eingriffen, Schock oder Sepsis. Die Betroffenen sind vorwiegend Intensivpatientinnen bzw. -patienten. Bei solchermaßen kritisch Erkrankten sind größere gastrointestinale Blutungen eine schwerwiegende Komplikation und mit hohem Sterberisiko verbunden. Als Ursachen bzw. Mechanismen für die Entstehung von Stressulzera gelten vor allem eine Minderdurchblutung des Verdauungstraktes sowie die Reduktion von schleimhautschützenden Faktoren. Mukosaveränderungen beginnen oft schon kurz nach dem Eintreten

der schweren Erkrankung/Verletzung. Bei einigen Verletzungsarten kommt es auch zur verstärkten Magensäuresekretion. Die Vorbeugung der Minderdurchblutung durch eine optimierte intensivmedizinische Behandlung und ein frühzeitiger Beginn der enteralen Ernährung (d. h. über den Verdauungstrakt) gelten als wichtige Eckpunkte der Vermeidung bzw. Behandlung von Stressulzera (siehe auch Kapitel 6).

3.3.3 Nacht- und Schichtarbeit

Die Verschiebung der tageszeitlichen physiologischen Rhythmen durch Nacht- und Schichtarbeit und die damit verbundene Aufhebung des »biologischen und sozialen Gleichklangs« (Desynchronisation) erhöhen die Risiken für gesundheitliche Störungen. Dazu gehören auch Magenbeschwerden bzw. weitere gastrointestinale Störungen [73, 74]. Diese sind bei Schichtarbeitenden weit verbreitet und häufiger als bei ausschließlich Tagarbeitenden. Ein erhöhtes Risiko speziell auch für Gastritis und gastroduodenale Ulzera wurde in einigen (zum Teil aber älteren) Studien gefunden (z. B. [75]). Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch einige methodische Einschränkungen zu berücksichtigen. Schichtarbeitende unterscheiden sich unter anderem bezüglich ihres sozioökonomischen Status (SES) und damit z. B. auch in der Häufigkeit einer Infektion mit *H. pylori* (siehe Kapitel 4) oder auch bezüglich ihres Rauchverhaltens. Welchen zusätzlichen Risikoanteil die Schichtarbeit hat, ist deshalb schwer abzugrenzen.

3.3.4 Sonstige Ursachen für Gastritis und Ulkus

Von den weiteren, vergleichsweise selteneren Ursachen von Gastritis und Ulkus seien hier drei genannt:

Zwei davon basieren auf einer Störung der Hormonregulation. Das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) hat als Ursache einen Gastrin produzierenden Tumor, z. B. in der Bauchspeicheldrüse oder im Dünndarm. Der Blutspiegel des Gastrins, eines Hormons, welches die Magensäuresekretion anregt, steigt dabei auf ein Vielfaches an, unter anderem mit der Folge einer erhöhten Ulkushäu-

figkeit. Beim (primären) Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine vermehrte Ausschüttung des Hormons der Nebenschilddrüse (parathyreoideales Hormon), was über einen Anstieg des Calciums im Blut und Stimulation der Gastrinproduktion und Säuresekretion ebenfalls zu vermehrter Ulkusbildung führen kann. Beide Erkrankungen sind sehr selten.

Auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere bei Morbus Crohn, besteht eine erhöhte Geschwürsneigung der Schleimhäute des Verdauungstraktes. Diese Krankheit betrifft zwar vorwiegend die unteren Darmabschnitte, kann aber auch zu Entzündungen und Ulzerationen der gastroduodenalen Schleimhaut führen.

In etlichen, vor allem älteren epidemiologischen Studien wurde noch ein größerer Teil der Fälle von peptischen Ulzera als solche mit unklarer Ursache ausgewiesen. Dies wird inzwischen kritisiert, weil etwa die *H. pylori*-Nachweise ungenügend gewesen seien, keine verlässlichen NSAR/ASS-Konsumdaten dokumentiert worden seien oder Differentialdiagnosen, wie die o. g. Krankheiten Zollinger-Ellinger-Syndrom, Hyperparathyreoidismus und Morbus Crohn, nicht ausgeschlossen wurden (z. B. [57]).

Auch bei zunächst nicht gelingendem Nachweis von *H. pylori* können manchmal dennoch verborgene Infektionen eine Rolle spielen. So fand eine Studie bei einem Teil von zunächst als »unklar« angesehenen Ursachen von Duodenalulzera dann doch eine *H. pylori*-Besiedlung, allerdings nicht im Magen, sondern im Duodenum [76].

Auch bezogen ältere Studien, die die Einflüsse von Nahrungs- und Genussmitteln auf die Entstehung von Gastritis und Ulkus untersuchten, *H. pylori* als potenziellen Faktor meist noch nicht mit ein.

4 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

4.1 *H. pylori* als Krankheitsfaktor

Lange Zeit galt die Meinung, dass im sauren Milieu des Magens keine Bakterien leben können. Durch die Forschungen von Marshall und Warren in den 1980er-Jahren (z. B. [77]), wofür die beiden später den Nobelpreis erhielten, änderte sich das Verständnis von Gastritis und Ulkus grundlegend, und es

setzte sich nach und nach die Erkenntnis durch, dass bei einem wesentlichen Anteil dieser Krankheiten eine bakterielle Infektion mit *Helicobacter pylori* eine große Rolle spielt. Inzwischen gilt als gesichert, dass *H. pylori* an der Entstehung von chronischer Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren (ulcera ventriculi bzw. ulcera duodeni) sowie auch MALT-Lymphomen (mucosa associated lymphoid tissue) und Adenokarzinomen des Magens (eine Form von Magenkrebs) beteiligt ist.

Derzeit wird davon ausgegangen, dass bei einem großen Teil der Magengeschwüre und dem überwiegenden Teil der Zwölffingerdarmgeschwüre die Besiedlung mit *H. pylori* eine entscheidende Rolle spielt.

Die Magenschleimhaut ist neben ihrem saurem Milieu durch weitere Schutzmechanismen gut gegen das Eindringen von Bakterien geschützt. *H. pylori* hat hier jedoch durch hochgradige Anpassung eine ökologische Nische gefunden, so dass eine dauerhafte Besiedlung durch diesen Erreger möglich ist.

Das Wechselspiel zwischen dem Erreger und dem menschlichen Wirtsorganismus ist sehr komplex. Ob der Kontakt eines Menschen mit *H. pylori* zu einer dauerhaften Besiedlung führt und danach zu einer Gewebsschädigung bzw. Erkrankung beiträgt, hängt von vielfältigen Faktoren ab. Eine wichtige Rolle spielt dabei das von *H. pylori* produzierte Enzym Urease. Dieses ermöglicht den Bakterien eine »Umhüllung« mit einer basischen »Ammoniakwolke«. Dadurch können die Bakterien das saure Milieu der Magenschleimhautoberfläche überleben, bis sie in den pH-neutraleren Magenschleim vorgedrungen sind und sich dort festsetzen können. Nach seiner Ansiedlung beeinflusst *H. pylori* die Physiologie des Magens, unter anderem die Säureausschüttung, und nimmt somit Einfluss auf seine Umweltbedingungen. Ferner bewirkt *H. pylori* eine Immunantwort des Körpers.

Verschiedene Gene bzw. Genprodukte von *H. pylori* lassen den Erreger mehr oder weniger pathogen (krankmachend) auftreten, z. B. scheint ein als cag-Pathogenitätsinsel bezeichneter Genkomplex, welcher das cagA-Gen enthält, besonders mit Gewebsschädigung und auch Tumorentstehung assoziiert zu sein. Das vacA-Gen beeinflusst, wie aggressiv das Protein VacA ist, welches auf die Magen­zellen wie ein Zellgift wirkt und auch die Immunantwort beeinflusst.

H. pylori gehört zu den Bakterienspezies mit der höchsten genetischen Vielfalt. Praktisch jede mit *H. pylori* infizierte Person trägt ihren individuellen *H. pylori*-Stamm. Im Laufe der oft lebenslangen Besiedlung kann *H. pylori* einen großen Teil seiner ursprünglichen Erbsubstanz austauschen, was vermutlich zur optimalen Anpassung an die jeweilige Wirtsperson beiträgt.

Auch auf der Wirtsseite gibt es eine ganze Reihe möglicher Einflussfaktoren auf den Besiedlungs- und Krankheitsverlauf, wie etwa individuelle Unterschiede im Immunsystem, Begleiterkrankungen oder zusätzliche Risiken [78].

Wenn nun ein besonders aggressiver *H. pylori*-Stamm auf eine besonders ungünstige genetische Veranlagung oder anderweitige Risikokonstellation der Wirtsperson trifft, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung. Angesichts der genetischen Variabilität von *H. pylori* und der komplexen Wirtsfaktoren ist es aber derzeit nicht möglich, vorherzusagen, welche von *H. pylori* besiedelten Menschen ohne Beschwerden bleiben und welche ein Ulkus, ein Karzinom oder ein MALT-Lymphom entwickeln.

Viele Träger von *H. pylori* haben keine Beschwerden oder Krankheitszeichen. Es wird geschätzt, dass es nur bei 10–20 % der *H. pylori*-Infizierten zu einer klinisch manifesten Erkrankung kommt [79].

Die Intensität der *H. pylori*-assoziierten Gastritis verläuft bei Kindern deutlich milder als bei Erwachsenen. Eine Ursache hierfür könnte eine allmähliche Reifung des Immunsystems sein, was in höherem Alter eine stärkere bzw. letztendlich für die Magenschleimhaut schädlichere Immunantwort hervorruft [80].

Neuere Forschungen ergaben, dass außer *H. pylori* weitere mikrobielle Spezies im Magen vorkommen können [81, 82]. In den letzten Jahren ist der mikrobiellen Besiedlung des Verdauungstraktes des Menschen und deren Zusammenhang mit gastrointestinalen Regulationsmechanismen, mit dem Immunsystem sowie mit Gesundheit und Krankheiten insgesamt zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet worden [83]. Es ist dies ein Forschungsgebiet, wo auch dank der modernen genanalytischen Möglichkeiten viele neue Erkenntnisse entstehen. Erwähnt sei dazu z. B. das Human Microbiome Project [84].

Unter anderem gibt es Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung

der mikrobiellen Besiedlung des menschlichen Verdauungstraktes und bestimmten chronischen Krankheiten gibt. So wird auch die Frage gestellt, ob *H. pylori* außerhalb des Magens protektiv wirken kann und seine allmähliche Abnahme in den Industrieländern mit einer Zunahme anderer Probleme, z. B. Asthma und Allergien, gekoppelt sein könnte [85]. Es gibt Studien, deren Ergebnisse für solche Zusammenhänge sprechen [86, 87], wobei *H. pylori* aber nur eine Komponente im Kontext vielfältiger Veränderungen sein kann.

4.2 Übertragung von *H. pylori*

Zu den Übertragungswegen von *H. pylori*, dessen Haupt- bzw. exklusives Erregerreservoir der Mensch ist, gibt es noch viele Unklarheiten bzw. offene Fragen [80, 88]. Prinzipiell kommen folgende Übertragungswege in Betracht:

- ▶ von Mensch zu Mensch, oral-oral, d. h. von Mund zu Mund bzw. über den Speichel oder Erbrochenes,
- ▶ von Mensch zu Mensch, fäkal-oral, d. h. über den Stuhlgang,
- ▶ über die Umwelt (z. B. verunreinigtes/kontaminiertes Wasser oder evtl. über kontaminierte Nahrungsmittel),
- ▶ von Tier zu Mensch (im Sinne einer Zoonose).

Der Erreger kann im Speichel, im Erbrochenen und auch im Stuhl von Infizierten nachgewiesen werden [10]. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die Übertragung von *H. pylori* bei engem zwischenmenschlichen Kontakt vor allem auf oral-oralem Wege, in Abhängigkeit von den hygienischen Umständen gegebenenfalls auch fäkal-oral erfolgt, wobei der genaue Übertragungsmodus noch unklar ist.

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Übertragung bevorzugt im Säuglings- und Kleinkindesalter bzw. bis zum Alter von drei Jahren stattfindet, und zwar hauptsächlich innerhalb von Familien, wobei auch eine Infektion bei älteren Geschwistern eine Rolle spielt. Vermutlich spielen aber insbesondere infizierte Mütter eine Rolle: Zum einen ist statistisch das Risiko für die Kinder vor allem bei infizierten Müttern erheblich erhöht, zum anderen konnte eine hohe molekularbiologische Übereinstimmung

einzelner *H. pylori*-Stämme zwischen Müttern und ihren Kindern gezeigt werden [89, 90, 91].

Diskutiert wird, ob *H. pylori* durch kontaminiertes Trink- bzw. Brauchwasser übertragen werden kann. Dazu gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Der Nachweis von *H. pylori* in entsprechenden Proben ist dadurch erschwert, dass *H. pylori* nach wenigen Tagen eine Ruheform (»viable but nonculturable state«) annimmt. Mit Hilfe moderner Methoden konnte nachgewiesen werden, dass ein Überleben des Bakteriums in sogenannten Biofilmen innerhalb von Trinkwasserverteilungsanlagen möglich ist [90, 92].

Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf eine zoonotische Übertragung von *H. pylori*, obwohl der Keim auch in Primaten und anderen Tieren angezüchtet werden konnte [10]. Es wird daher davon ausgegangen, dass das Halten von Haustieren oder der Kontakt zu Nutztieren wohl keine Infektionsquellen für *H. pylori* darstellen [88, 93].

Es ist davon auszugehen, dass der direkte ärztliche oder pflegerische Patientenkontakt einen Risikofaktor für eine *H. pylori*-Infektion bei den Betreuenden darstellt [10]. So gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Infektionsrisiko speziell bei Gastroenterologinnen und Gastroenterologen sowie bei Endoskopie-Personal [94].

4.3 Verbreitung von *H. pylori*

4.3.1 Verbreitung weltweit

Die Infektion mit *H. pylori* ist weltweit sehr stark verbreitet und betrifft schätzungsweise etwa die Hälfte der Weltbevölkerung. Dabei weist die Verbreitung große geografische Unterschiede auf, insbesondere zwischen Industriestaaten bzw. entwickelten Ländern und Entwicklungsländern. In den entwickelten Ländern liegt die Prävalenz (Anteil der betroffenen Bevölkerung) in einem Bereich von 10 % bis 50 %, in Entwicklungsländern wird sie auf bis zu 80–90 % geschätzt.

Die Prävalenz variiert auch innerhalb von Ländern und Regionen, z. B. in Abhängigkeit von ethnischer Zugehörigkeit und sozioökonomischem Status [10, 95, 96].

Während die Prävalenzen in den Entwicklungsländern bereits im jungen Alter ein hohes Niveau erreichen, gibt es in den entwickelten Ländern

einen Prävalenzanstieg mit dem Alter. Das heißt, die Verbreitung von *H. pylori* wird von Generation zu Generation immer geringer. Da die Infektion meist in der Kindheit erfolgt, gehen die höheren Prävalenzen in den höheren Altersgruppen auf deren größere Infektionswahrscheinlichkeit in ihrer jeweiligen Kindheit zurück, einerseits wegen damals größerer Verbreitung in der Umgebung, andererseits durch früher schlechtere hygienische Bedingungen. Solch eine Entwicklung über Generationen wird (Geburts-)Kohorteneffekt genannt.

Infolge dieses Kohorteneffektes nimmt die Häufigkeit der Infektion mit *H. pylori* in vielen Ländern ab. Auch die zunehmende Antibiotikaanwendung in den entwickelten Ländern kann dazu beigetragen haben und weiter beitragen [97]. Diskutiert wird auch die Möglichkeit einer Überwindung der Infektion bzw. das Fehlen eines Nachweises der auf sie hinweisenden Antikörper (Serokonversion).

Mögliche Geschlechtsunterschiede bezüglich Prävalenz und Inzidenz (Neuinfektionsrate) der *H. pylori*-Infektion sind noch in der Diskussion, bzw. die Studienergebnisse hierzu sind uneinheitlich. Eine Meta-Analyse (Übersichtsstudie) schloss anhand der einbezogenen Studien (18 für Erwachsene, 10 für Kinder), dass bei Erwachsenen die Infektion bei Männern etwas häufiger vorkommt, aber für Kinder sich dieser Geschlechtsunterschied nicht zeige [98].

DNA-Analysen der weltweit beim Menschen gefundenen Varianten von *H. pylori* lassen darauf schließen, dass der moderne Mensch seit wenigstens rund 60.000 Jahren, also mindestens seit seiner Verbreitung von Afrika aus mit *Helicobacter pylori* besiedelt ist. Die genetischen Unterschiede des Bakteriums spiegeln die Verbreitungsgeschichte und die Wanderungsbewegungen der Menschheit seit der Steinzeit wider [99]. Auch die o.g. Virulenzfaktoren des Bakteriums sind geografisch unterschiedlich verteilt, was bestehende regionale Verbreitungsunterschiede der mit *H. pylori* assoziierten Krankheiten zumindest teilweise erklären könnte [100].

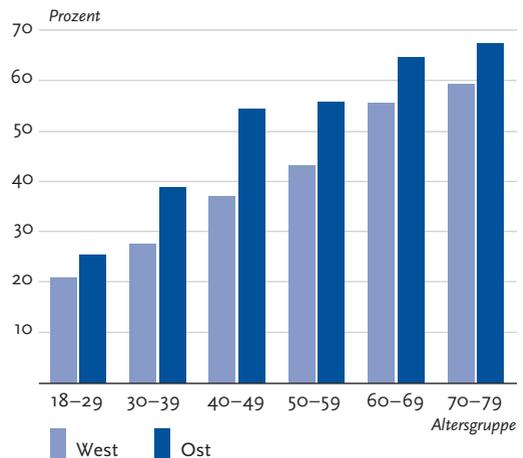
Die Helicobacter-Foundation, 1994 vom Helicobacter-Mitendecker Barry J. Marshall gegründet, bietet unter anderem Informationen zur weltweiten Verbreitung der *H. pylori*-Infektion an (<http://www.helico.com/>).

4.3.2 Verbreitung in Deutschland

a) Erwachsene

Die internationale EUROGAST-Studie untersuchte in den 1990er-Jahren die Verbreitung von *H. pylori*-Antikörpern (als Hinweis auf eine bestehende oder stattgehabte Infektion) in den beiden Altersgruppen 25–34 Jahre und 55–64 Jahre [101]. Drei der 17 teilnehmenden Orte lagen in Deutschland (Augsburg, Deggendorf, Mosbach), wo insgesamt 543 Personen einbezogen wurden. Bei den 55- bis 64-Jährigen hatten dort ungefähr doppelt so viele *H. pylori*-Antikörper wie bei den 25- bis 34-Jährigen, was auf einen Kohorteneffekt (siehe 4.3.1) hinweist.

Abbildung 6
Verbreitung von *H. pylori* bei Erwachsenen in Deutschland, Anteil der Untersuchten mit *H. pylori*-Antikörpern nach Region und Altersgruppen
Quelle: RKI, BGS98, n=6.748 [102]



Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) wurde bei 6.748 (von insgesamt 7.124) Teilnehmenden im Alter von 18–79 Jahren eine Antikörper-Bestimmung gegen *H. pylori* mittels ELISA-Test (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt [102]. Der Anteil derer mit Antikörpernachweis stieg mit wachsendem Alter an (siehe Abbildung 6). In fast allen Altersgruppen gab es dabei kaum Geschlechtsunterschiede bezüglich der Prävalenz. Unterschiede zeigten sich jedoch beim Ost/West-Vergleich. In den neuen Bundesländern (»Ost«) waren in allen Altersgruppen die Anteile höher als in den alten Bundesländern (»West«) (siehe Abbildung 6).

Bundesweit wurden bei 40% aller Untersuchten *H. pylori*-Antikörper nachgewiesen, in den alten Bundesländern waren es 37,9%, in den neuen Bundesländern 48,5%. Der Anstieg von 21,7% bei den 18- bis 29-Jährigen auf 60,5% bei den 70- bis 79-Jährigen passt auch hier zu der Annahme, dass es bei der Verbreitung von *H. pylori* in Deutschland einen Kohorteneffekt gibt, was auch durch die Ergebnisse der KiGGS-Studie für unter 18-Jährige untermauert wurde (siehe Abbildung 7).

Mit den Ergebnissen des BGS98 wurden auch die Unterschiede der *H. pylori*-Verbreitung nach Sozialstatus (SES) untersucht. Sowohl in den alten als auch in den neuen Bundesländern zeigten sich dabei für die Untersuchten mit niedrigem SES erheblich höhere Prävalenzen (50,9%) als bei denen mit mittlerem (39,3%) und mit höherem SES (28,9%) [102].

Von den 529 Untersuchten im BGS98, die angaben, schon einmal ein peptisches Ulkus gehabt zu haben, hatten 61% einen Nachweis von *H. pylori*-Antikörpern. Das Risiko, an einem Ulkus erkrankt zu sein, steigt allerdings ebenso wie die *H. pylori*-Prävalenz mit dem Alter an. Von den 1.567 Beteiligten, die angaben, »jemals eine Gastritis gehabt zu haben«, hatten 46% einen *H. pylori*-Antikörpernachweis [102].

Die ESTHER-Studie (2000–2002, 9.444 50- bis 74-Jährige aus dem Saarland) untersuchte unter anderem die Verbreitung von *H. pylori*-Antikörpern und zusätzlich das Vorliegen des spezifischen *cagA* (siehe Abschnitt 4.1). 52,6% der Untersuchten waren *H. pylori*-positiv, wobei jeweils rund die Hälfte davon *cagA*-positiv bzw. *cagA*-negativ waren [62].

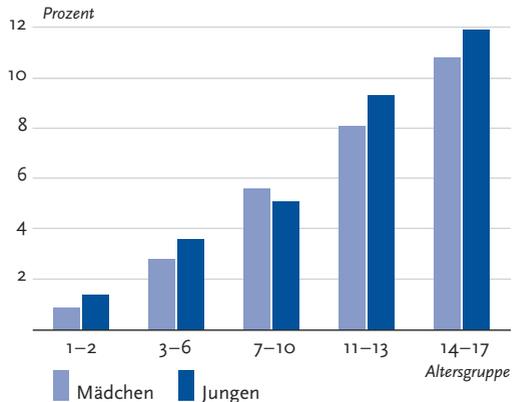
b) Kinder und Jugendliche

Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (2003–2006), der insgesamt 17.641 Kinder und Jugendliche einbezog, wurde bei einem Teil der Untersuchten das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen *H. pylori* im Blutserum untersucht [103]. Die gewichtete Seroprävalenz für *H. pylori*-Antikörper bei den 1-bis 17-Jährigen lag bei 7,1% [104]. Mit steigendem Alter nahm die Prävalenz zu (siehe Abbildung 7). Die Jungen hatten geringfügig höhere Prävalenzen als die Mädchen. Betei-

Abbildung 7

Verbreitung von *H. pylori* bei Kindern und Jugendlichen, Anteil der Untersuchten mit *H. pylori*-Antikörpern nach Geschlecht und Alter

Quelle: RKI, KiGGS 2003–2006, n=14.102 [104]



ligte mit Migrationshintergrund hatten in allen Altersgruppen eine ungefähr sechsfache *H. pylori*-Antikörperprävalenz im Vergleich zu Nicht-Migranten, insgesamt 23,5% versus 3,8%. Signifikante Ost-West-Unterschiede fanden sich nur bei Nicht-Migranten, von denen in den neuen Bundesländern (einschließlich Berlin) 5,6% und in den alten Bundesländern 3,4% *H. pylori*-Antikörper aufwiesen.

Deutliche Prävalenz-Unterschiede zeigten sich bei Migranten wie bei Nicht-Migranten bezüglich des Sozialstatus: Mit steigendem Sozialstatus sank die Prävalenz und war bei den Untersuchten mit dem niedrigsten Sozialstatus bis zu fünfmal höher als bei denjenigen mit dem höchsten Sozialstatus.

Ein deutlicher Zusammenhang war auch bezüglich der Geschwisterzahl nachweisbar. Bei Migranten stieg die *H. pylori*-Prävalenz von 16% (0–1 Geschwister) auf 35% (3 und mehr Geschwister), für Nicht-Migranten entsprechend von 3,4% auf 4,5% [104].

Bereits früher waren im Raum Ulm mehrere epidemiologische Studien zur Verbreitung von *H. pylori* bei Kindern und teilweise auch bei deren Eltern durchgeführt worden. Im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen 1996 wurden 945 5- bis 7-Jährige mittels C13-Harnstoff-Atemtest (siehe Abschnitt 4.4) untersucht. 1997 wurden entsprechend 1.221 Kinder und auch 1.074 Elternteile einbezogen.

Insgesamt ergab sich eine *H. pylori*-Prävalenz bei den Kindern von 13,4 % (1996) bzw. 11,3 % (1997). Große Unterschiede gab es nach Nationalität: Bei nur 6,1 % (1996) bzw. 4,9 % (1997) der deutschen Kinder wurde eine *H. pylori*-Infektion festgestellt, hingegen bei 44,8 % bzw. 44,1 % der türkischen Kinder und bei 24,8 % bzw. 22,7 % der Kinder anderer Nationalitäten [93].

Bei den 1997 mit einbezogenen Elternteilen wurde durchschnittlich bei 36,4 % eine *H. pylori*-Infektion festgestellt, von den deutschen Eltern waren rund ein Viertel infiziert, von den türkischen rund 85 %. Aus den Ergebnissen wurde unter anderem geschlossen, dass *H. pylori*-infizierte Eltern, insbesondere infizierte Mütter, eine Schlüsselrolle bei der *H. pylori*-Übertragung haben [105].

In den Ulmer Studien fanden sich übrigens keine Hinweise darauf, dass eine *H. pylori*-Infektion typische Magen-Darm-Beschwerden bei den Kindern verursacht.

In einer weiterführenden Kohortenstudie wurden 1997/98 137 1- bis 4-jährige Kinder türkischer Nationalität kinderärztlich begleitet, um die *H. pylori*-Übertragung und auch ein eventuelles Verschwinden des *H. pylori*-Nachweises (sog. Rekonversion) zu untersuchen. Es ergab sich, dass eine solche Rekonversion des Nachweises häufiger eintrat als das Auftreten neuer Infektionen. Daraus wurde geschlossen, dass eine *H. pylori*-Infektion im Kindesalter oft nicht dauerhaft fortbesteht, wobei ein Zusammenhang mit der (ebenfalls erhobenen) Einnahme von Antibiotika gesehen wurde [106].

Auch bei Leipziger Schülerinnen und Schülern wurde mittels C13-Harnstoff-Atemtest die Verbreitung von *H. pylori* untersucht. Zunächst wurden im Jahr 1998 Einzuschulende untersucht, im Jahr 2000 dann Zweitklässler und schließlich im Jahr 2006 Achtklässler, um möglichst immer dieselben Geburtsjahrgänge zu erfassen [107]. Ein Ergebnis der Studie war, dass sich die *H. pylori*-Prävalenz in dieser Kohorte mit den Jahren kaum änderte, sie lag bei 6–7 %. (Im Vergleich zu den Ulmer Ergebnissen ist anzumerken, dass der Anteil der Kinder mit Migrationshintergrund in Leipzig geringer war.)

Anhand der Leipziger Ergebnisse für die Einzuschulenden sowie von Fragebogenangaben ihrer Eltern wurde auch der mögliche Zusammenhang von *H. pylori*-Infektion, durchgemachten Atemwegsinfektionen und dem Auftreten eines atopischen Ekzems (Neurodermitis) analysiert. Dabei

wurde (unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren) gefunden, dass bei *H. pylori*-Infektionen atopische Ekzeme seltener auftraten [108], was die Hypothese einer Wechselbeziehung zwischen bakteriellen Infektionen und allergischen Krankheiten stützen würde (siehe Abschnitt 4.1).

4.4 Diagnostik von *H. pylori*

Um eine bestehende *H. pylori*-Infektion nachzuweisen, stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung, welche sich bezüglich Indikation, Einsatzmöglichkeiten, Praktikabilität, Akzeptanz, Testgütekriterien (wie Sensitivität und Spezifität) und Kosten unterscheiden [10, 88, 109].

Eine wesentliche Unterteilung der Verfahren ist diejenige in »invasive« und »nicht-invasive«. Die invasiven Verfahren basieren auf der Untersuchung von Gewebeproben (Biopsien) aus der Magenschleimhaut, die bei einer Magenspiegelung (Gastro-Duodenoskopie) gewonnen werden. Die Gewebeproben sollten an mehreren Stellen entnommen werden, weil sowohl die Intensität einer Schleimhautentzündung als auch der ggf. Nachweis von *H. pylori* stellenweise mehr oder weniger ausgeprägt sein kann, weswegen eine Mehrfachentnahme die »Trefferwahrscheinlichkeit« bzw. Aussagekraft der Untersuchung erhöht.

Daneben sind aber auch *H. pylori*-Schnelltests gebräuchlich, mittels derer die Gewebeproben gleich vor Ort auf *H. pylori* untersucht werden können (sog. »Bedside-Tests«). Hierbei ist der Helicobacter-Urease-Test (HUT), bei dem spezifische Stoffwechselaktivitäten von *H. pylori* enzymatisch nachgewiesen werden, die schnellste, unkomplizierteste und kostengünstigste Methode.

Ein bakteriologischer Nachweis kann durch das Anlegen einer Kultur aus der Biopsieprobe erfolgen. Diese langwierige, aufwändige und teure Methode wird üblicherweise nur zur Resistenzbestimmung eingesetzt. Dies erlaubt, dass bei zunächst erfolglos behandelten Betroffenen die Antibiotikaempfindlichkeit des individuellen *H. pylori*-Stammes im Hinblick auf weitere Therapieversuche untersucht wird.

Eine molekulargenetische Diagnostik der Gewebeproben mittels PCR (polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion) kann zum *H. pylori*-Erregernachweis sowie gegebenenfalls

auch zur Antibiotika-Resistenzbestimmung eingesetzt werden.

Mittels nicht-invasiver Methoden kann eine *H. pylori*-Infektion direkt oder indirekt nachgewiesen werden. Beim »direkten« Harnstoff-Atemtest wird in Flüssigkeit gelöster ¹³C-markierter (nicht-radioaktives Kohlenstoffisotop) Harnstoff getrunken. Der Harnstoff wird von *H. pylori* aufgenommen und es können dann in der Atemluft spezifische Stoffwechselprodukte von *H. pylori* nachgewiesen werden.

Für die Ergebnisse der Testverfahren können Vorbehandlungen und begleitende Medikamenteneinnahmen eine Rolle spielen. So können falsch-negative Ergebnisse unter anderem bis zu vier Wochen nach erfolgloser Eradikationstherapie bzw. unter der Einnahme von Protonenpumpenhemmern entstehen.

Eine »indirekte« nicht-invasive Nachweismethode bietet der serologische Nachweis von *H. pylori*-spezifischen Antikörpern im Blut mittels sogenanntem ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay, Enzym-Immunoassay). Hierbei ist zusätzlich auch eine Unterscheidung von Infektionen durch *cagA*-positive und *cagA*-negative *H. pylori*-Stämme möglich, die sich hinsichtlich ihrer Pathogenität unterscheiden (s. o.). Einschränkend muss gesagt werden, dass der serologische Nachweis auch eine zurückliegende, inzwischen nicht mehr bestehende *H. pylori*-Infektion anzeigen kann (Antikörperpersistenz bzw. »Serumnarbe«). Serologische Tests eignen sich z. B. da, wo der direkte Nachweis oft »falsch-negativ« ausfällt (z. B. bei blutenden Ulzera, atrophischer Gastritis oder MALT-Lymphom).

Ein Antigennachweis im Stuhl ist ebenfalls möglich und wird oft bei Kindern eingesetzt.

Weitere nicht-invasive Nachweismethoden haben (noch) zum Teil erhebliche Mängel und Einschränkungen.

Welche Nachweismethoden, mit ihren jeweiligen Vorteilen, aber auch Einschränkungen, bei den vielfältigen Beschwerdebildern, Befunden und Therapievarianten zur Erstdiagnostik und zur Verlaufskontrolle jeweils angewendet werden, hängt von vielen Kriterien ab. Zum angemessenen und zuverlässigen klinischen Einsatz der unterschiedlichen Methoden geben die S3-Leitlinie [10] und der neue Maastricht IV/Florence Consensus-Report [11] umfangreich Auskunft. Dabei erscheint die Frage, inwieweit die nichtinvasiven Tests, insbeson-

dere der Harnstoff-Atemtest, der bisher favorisierten (Primär-)Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion gleichwertig sind, jedoch noch nicht abschließend geklärt [110], jedoch könnte es, speziell aus Patientensicht, wünschenswert sein, soweit wie möglich nicht-invasive Verfahren einzusetzen.

In klinischen Studien mit Beteiligten ohne Beschwerden und epidemiologischen Studien werden vor allem nicht-invasive Verfahren angewendet.

4.5 Eradikations-Behandlung

Die sogenannte *Helicobacter*-Eradikation ist eine medikamentöse Behandlung mit dem Ziel der völligen Entfernung dieser Bakterien aus dem Magen. Dieses ist jedoch nicht bei jeder Infektion mit *H. pylori* angemessen und sinnvoll.

Welche Beschwerden, Befunde, Diagnosen und weiteren Umstände eine sinnvolle Indikation für eine Eradikationsbehandlung darstellen, wird anhaltend diskutiert und in entsprechende Empfehlungen bzw. Leitlinien gekleidet. Die aktuelle deutsche AWMF-S3-Leitlinie »*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit« der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [10] (vgl. Abschnitt 2.5.6) formuliert solche Empfehlungen unter Einbeziehung des Maastricht-Konsenses, einer internationalen Übereinkunft zum Umgang mit *H. pylori*-Infektionen. Die o. g. Leitlinie basiert noch auf dem »Maastricht III Consensus Report« [11]. Inwieweit der im Mai 2012 erschienene »Maastricht IV/Florence-Consensus Report« [11] zu Änderungen in den deutschen Leitlinienempfehlungen führen wird, bleibt abzuwarten.

Ein Abwägen der gewünschten Effekte bzw. unerwünschten Nebenwirkungen ist auch wegen der nicht unerheblichen Nebenwirkungen einer antibiotischen Eradikationsbehandlung sowie möglicher Resistenzentwicklungen von *H. pylori* und anderen Bakterien gegen Antibiotika wichtig.

Konsens ist z. B., dass vor einer Eradikationsbehandlung erst der Nachweis einer aktuell bestehenden *H. pylori*-Infektion geführt werden muss. Empfohlen wird dann, dass eine Eradikation durchgeführt werden sollte, wenn aktuell oder in der Vergangenheit ein peptisches Ulkus diagnostiziert wurde. Empfohlen wird eine Eradikation auch bei einer atrophischen Gastritis. Im Zusam-

menhang mit der Verordnung von »traditionellen« nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) und ASS (Acetylsalicylsäure) – anerkannt ulzerogenen Faktoren – ist bei zusätzlich diagnostizierter *H. pylori*-Infektion für die Entscheidung, ob eine Eradikation durchgeführt werden sollte, zu berücksichtigen, ob

- ▶ eine Dauermedikation (> 4 Wochen) von tNSAR/ASS vorgesehen ist oder schon eine längerfristige Einnahme vorausging,
- ▶ zusätzliche Risiken für gastrointestinale Nebenwirkungen bestehen (z. B. Alter über 65 Jahre, Ulkusanamnese, bestimmte Begleitmedikationen),
- ▶ tNSAR oder ASS oder eine Kombination von beiden eingenommen werden,
- ▶ Komplikationen (z. B. obere gastrointestinale Blutung) unter der laufenden Medikation aufgetreten sind

(Übersicht in [112]). Eine *H. pylori*-Eradikation kann jedoch NSAR-Ulzera bzw. Ulkusblutungen nicht komplett vorbeugen.

Zur Eradikationsbehandlung bei peptischem Ulkus liegen einige Cochrane-Reviews (methodisch besonders hochwertige Ausarbeitungen) vor [113, 114]. Bei der Indikationsstellung für eine Eradikation spielen auch weitere Diagnosen bzw. Risiken dafür eine Rolle (z. B. Dyspepsie/Reizmagen, MALT-Lymphom, Magenkarzinom).

Grundsätzlich kommen für die Eradikationsbehandlung eine Vielzahl von Antibiotika gegen *H. pylori* in Betracht, jedoch haben sich nur wenige in der klinischen Anwendung als brauchbar erwiesen.

In der aktuellen Leitlinie [10] werden als sogenannte Erstlinientherapie vier Varianten empfohlen: Die »italienische« und die »französische« Tripeltherapie (Dreifachkombination bestehend aus jeweils einem PPI, dazu als Antibiotika Clarithromycin und entweder Metronidazol (»ital.«) oder Amoxicillin (»frz.«)), sowie die sogenannte Sequenztherapie und die Vierfachtherapie. Bei den beiden letzteren kommen nacheinander oder gleichzeitig alle drei o. g. Antibiotika zum Einsatz. Die Behandlungsdauer beträgt i. d. R. 7 Tage bzw. bei der Sequenztherapie 10 Tage. Beim Versagen der Erstlinientherapie stehen weitere Antibiotika bzw. Therapieoptionen zur Verfügung, zudem sind Antibiotika-Resistenztests möglich, welche spätes-

tens nach dem Versagen einer Zweitlinientherapie vorgenommen werden sollten [11].

Nach einer Eradikationsbehandlung sollte grundsätzlich eine Erfolgskontrolle durchgeführt werden, wegen der Aussagefähigkeit des Tests bzw. der Gefahr von falsch-negativen Befunden aber frühestens nach 4 Wochen.

Für das fehlende Anschlagen einer Eradikationstherapie spielen insbesondere Antibiotika-Resistenzen des individuellen *H. pylori*-Stammes und/oder mangelnde Therapietreue (Compliance bzw. Adherence) der Behandelten eine wichtige Rolle, daneben z. B. unzureichende Säuresuppression oder fortgesetztes Rauchen. Mangelnde Therapietreue kann bedeuten, dass eine nicht nach Anwendungsschema durchgeführte oder vorzeitig abgebrochene Eradikation das Überleben eines Teils der Bakterien erleichtert und dadurch auch deren Resistenzentwicklung fördert. Die Compliance wird jedoch durch die zum Teil komplexen Therapieschemata und die potenziellen Nebenwirkungen der Antibiotika (z. B. Bauchbeschwerden, Durchfall, Pilzinfektionen auf Haut und Schleimhäuten, allergische Hautausschläge oder auch systemische allergische Reaktionen) erschwert.

Die starke antibiotische Eradikationsherapie hat nämlich einen Einfluss auf das Ökosystem der bakteriellen Besiedlung (»natürliche Flora«) z. B. der Haut sowie der Schleimhäute von Mund, Darm und Vagina. Durch den Einsatz von gleich zwei oder mehr Antibiotika wird die Flora insbesondere in Rachen und Darm gravierend beeinflusst, und es wird ein Überwuchern mit Enterobakterien sowie mit Pilzen begünstigt. Gleichzeitig kommt es zu einer Selektion resistenter Erreger, die zwischenzeitlich auch ausgeschieden werden können. Es wird zwar davon ausgegangen, dass sich die Flora innerhalb von einigen Wochen nach der Antibiotika-Behandlung wieder normalisiert, diskutiert wird aber auch, ob es nicht doch zu langfristigen Veränderungen der Flora kommen kann.

Jedenfalls ist eine gründliche Information und Beratung der Betroffenen wichtig sowie evtl. auch der Einsatz von die Nebenwirkungen mindernden Medikamenten (z. B. Probiotika).

Die Resistenzraten von *H. pylori* gegen Antibiotika in Deutschland werden in der ResiNet-Studie beobachtet, die vom an der Universität Freiburg angesiedelten Nationalen Referenzzentrum (NRZ) Helicobacter in Kooperation mit dem Robert

Koch-Institut durchgeführt wird. Einbezogen in die Erhebung werden Patientinnen und Patienten aus gastroenterologischen Sentinelpraxen (»Stichprobenpraxen«), bei deren Magenbiopsie *H. pylori* nachgewiesen wurde. Betrachtet man die drei Antibiotika aus den o. g. Tripeltherapien (Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol), so ist bei den Studienteilnehmenden die *H. pylori*-Resistenz gegen Metronidazol am verbreitetsten: Bei 31 % der nicht Vorbehandelten und bei 49 % der nur einmal Vorbehandelten (Stand Dezember 2012) [115]. Resistenzen gegen Clarithromycin bestanden bei 7 % bzw. 60 %. Gegen beide Antibiotika gleichzeitig hatten 4 % bzw. 31 % der Unbehandelten bzw. einmal Vorbehandelten Resistenzen. Bei mehrmals Vorbehandelten erreichen die Resistenzraten bis zu 81 %. Resistenzen gegen Amoxicillin gibt es bisher hingegen kaum.

Die Resistenzraten sind regional bzw. international unterschiedlich [116, 117]. Bei nicht Vorbehandelten in Deutschland gelten sie im europäischen Vergleich derzeit noch als günstig. In Südeuropa hingegen ist die Resistenzsituation deutlich schlechter. Internationale Studienergebnisse deuten ferner darauf hin, dass speziell bei Kindern höhere Resistenzraten gegen Clarithromycin bestehen, vermutlich wegen dessen Anwendung bei Atemwegsinfekten [118].

Das Wiederauftreten von *H. pylori* bei Erwachsenen nach einer Eradikation ist in entwickelten Ländern selten und wird als ein Wiederaufflammen der Infektion (durch *H. pylori*-Bakterien, die in »Nischen« überlebt haben) angesehen. In Entwicklungsländern kommt es jedoch häufiger zu einem Wiederauftreten, wofür vor allem Reinfektionen aus der Umgebung verantwortlich gemacht werden [119].

5 Verbreitung von Gastritis und Ulkus

5.1 Methodische Vorbemerkungen

Bei der Erfassung der Verbreitung von Gastritis und Ulkus sowie deren Risikofaktoren und Krankheitsfolgen in der Bevölkerung gibt es eine Reihe von methodischen Problemen und Besonderheiten.

Bei Gastritis und speziell bei deren chronischen Formen gibt es viele symptomlose oder symptomarme Verläufe. Während die meisten von komplizierten peptischen Geschwüren Betroffenen deutliche Symptome haben, sind viele Betroffene mit unkomplizierten Geschwüren asymptomatisch oder symptomarm bzw. werden ohne gesicherte Diagnose behandelt.

Für eine gesicherte Diagnose von Gastritis bzw. Ulkus sind endoskopische Untersuchungen, in der Regel gekoppelt mit einer Biopsie bzw. Histologie, notwendig. Diese werden wegen des Aufwands, und weil invasive Untersuchungen bei Gesunden problematisch sind, im Allgemeinen nicht in bevölkerungsbezogenen Studien angewendet.

Bevölkerungsbezogene Studien mit dem Ziel, die Verbreitung einschließlich der leichteren Krankheitsformen zu erfassen, beruhen deshalb bisher größtenteils auf Befragungsergebnissen. Klinische Studien hingegen haben meist andere Fragestellungen, unterschiedliche Kriterien der Probandenauswahl bzw. Unterschiede in der Probandenzusammensetzung, unterschiedliche diagnostische Kriterien, meist eine beschränkte Anzahl von Teilnehmenden und oft einen unklaren Bezug zur Gesamtbevölkerung.

Bei Studien sind sehr oft auch die Einflussfaktoren, insbesondere *H. pylori*-Infektion und Medikamentenanamnese, von Interesse. Die *H. pylori*-Testung erfolgt jedoch nicht einheitlich, ebenso variiert auch, welche Medikationen in welchen Dosierungen, Kombinationen, Einnahmedauern usw. erfasst werden. Das heißt, dass die Risikofaktoren in ihrer Komplexität schwer zu erfassen sind, insbesondere wenn die Probandenzahlen klein sind.

Dementsprechend variieren auch die Studienergebnisse. Erschwerend kommt hinzu, dass auch die Einflussfaktoren auf Gastritis und Ulkus zeitliche Trends und regionale Unterschiede aufweisen.

Große Aufmerksamkeit gilt den komplizierten Fällen, die nicht selten medizinische Notfälle sind

und immer noch häufig mit schweren Folgen für die Betroffenen verbunden sind. Insbesondere Blutungen und Perforationen führen mit großer Wahrscheinlichkeit zu stationärer Behandlung und invasiven Eingriffen. Die Behandlungszahlen im Krankenhaus und ihre Entwicklung können deshalb wichtige Hinweise auf die Verbreitung und den Trend der »schweren Fälle« geben.

5.2 Häufigkeit in Deutschland

In der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA 2009) des Robert Koch-Instituts [120] wurden unter anderem anamnestiche Angaben zu Gastritis/Duodenitis und peptischem Ulkus erfragt (siehe Textkasten 3).

Textkasten 3

Fragen zu Gastritis/Duodenitis und peptischem Ulkus in GEDA 2009

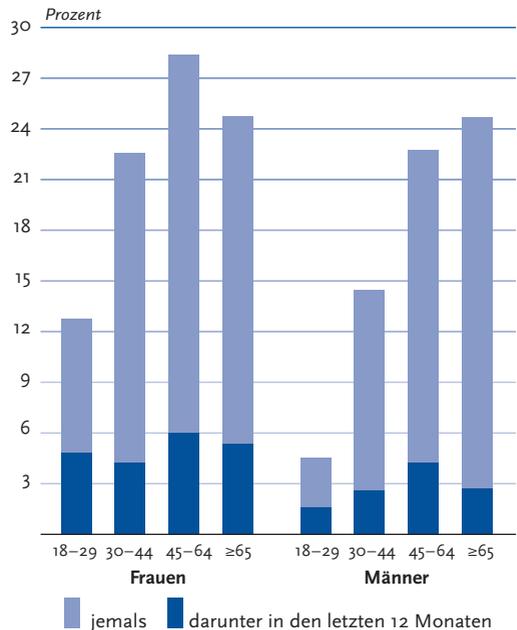
- ▶ »Hat ein Arzt bei Ihnen jemals eine Schleimhautentzündung des Magens oder des Zwölffingerdarms, also eine Gastritis oder Duodenitis, festgestellt?« – ja/nein/weiß nicht
- ▶ »Ist eine solche Schleimhautentzündung auch in den letzten 12 Monaten aufgetreten?« – ja/nein/weiß nicht
- ▶ »Hat ein Arzt bei Ihnen jemals ein Geschwür des Magens oder des Zwölffingerdarms, also ein Ulkus, festgestellt?« – ja/nein/weiß nicht
- ▶ »Ist eine solches Geschwür auch in den letzten 12 Monaten aufgetreten?« – ja/nein/weiß nicht
- ▶ »Wenn Sie in den letzten 12 Monaten am Magen oder am Zwölffingerdarm eine Schleimhautentzündung oder ein Geschwür hatten, waren die mit dieser Erkrankung verbundenen Beschwerden für Sie« – keine oder nur eine geringfügige Belastung/eine mäßige Belastung/eine starke Belastung/weiß nicht
- ▶ »Welche Behandlung erfolgte?« – keine/ausschließlich mit Hausmitteln und/oder selbst gewählten Arzneimitteln/mit ärztlich verordneten Arzneimitteln/weiß nicht

Aus der Erhebung GEDA 2009 ergibt sich eine Lebenszeitprävalenz (Anteil der Erwachsenen, die nach eigener Angabe schon einmal eine ärztlich diagnostizierte Gastritis oder Duodenitis hatten) von 20,5 % (Frauen 23,3 %, Männer 17,5 %). Insgesamt 4,1 % waren (auch) in den letzten 12 Monaten davon betroffen (5,2 % der Frauen und 3,0 % der Männer). Im Alter von unter 65 Jahren waren dabei Frauen deutlich stärker betroffen als Männer (siehe auch Abbildung 8).

Abbildung 8

Verbreitung (12-Monats-Prävalenz und Lebenszeitprävalenz) von Gastritis/Duodenitis in der Bevölkerung; Anteil der Erwachsenen, die nach eigener Angabe jemals eine (ärztlich festgestellte) Schleimhautentzündung im Magen oder Zwölffingerdarm hatten (darunter in den letzten 12 Monaten) nach Alter und Geschlecht

Quelle: RKI, GEDA 2009, n = 21.262

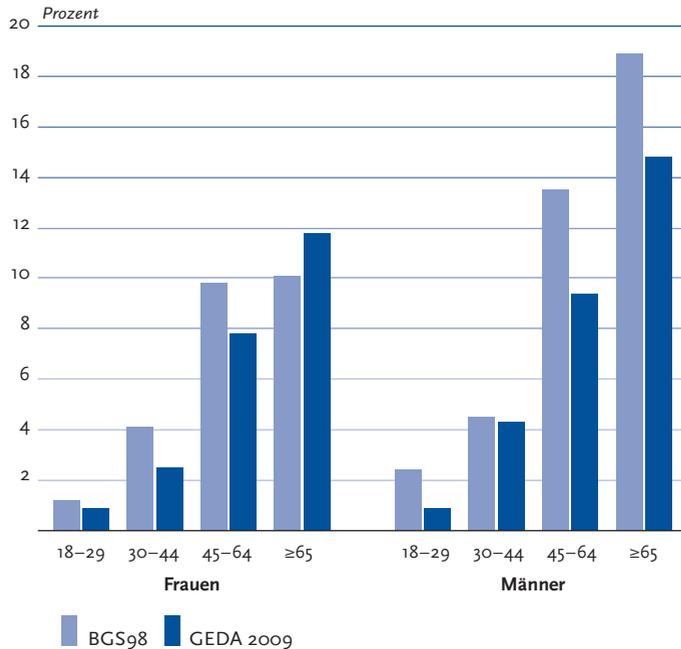


Insgesamt 7 % (Frauen 6,4 %, Männer 7,6 %) hatten schon einmal ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (peptisches Ulkus). Eine stärkere Betroffenheit der Frauen, wie bei der Gastritis, zeigt sich in diesen Zahlen nicht. Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98, siehe auch Abbildung 9) war die stärkere Ulkus-Betroffenheit der Männer im Vergleich zu den Frauen noch ausgeprägter. Damals gaben insgesamt 7,9 % (6,7 % der Frauen,

Abbildung 9

Verbreitung (Lebenszeitprävalenz) von peptischem Ulkus; Anteil der Erwachsenen, die angaben, jemals ein (ärztlich festgestelltes) Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür gehabt zu haben; BGS98 und GEDA 2009 nach Altersgruppen und Geschlecht

Quellen: RKI, BGS98 und GEDA 2009



9,2 % der Männer) an, schon einmal ein peptisches Ulkus gehabt zu haben. Für die (im BGS98 erfasste) vergleichbare Altersgruppe 18–79 Jahre ergibt sich aus GEDA 2009 eine Lebenszeitprävalenz eines peptischen Ulkus von insgesamt 6,7 % (Frauen 6,0 %, Männer 7,3 %), welche aufgrund der dabei ausgeblendeten ab 80-Jährigen etwas geringer ist. Bezieht man auch noch die Ergebnisse des Gesundheitssurveys Ost-West 1991/92 ein, bei dem insgesamt rund 10 % (der damals befragten 25- bis 69-Jährigen) ein peptisches Ulkus gehabt zu haben angaben (Frauen rund 8 % und Männer rund 12 %), so passen die Ergebnisse zu einem Trend, der vor allem für die Männer eine sinkende Ulkus-Lebenszeitprävalenz in den letzten beiden Jahrzehnten zeigt.

Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) gaben Angehörige der unteren sozialen Statusgruppe ungefähr doppelt so häufig an, schon einmal ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür gehabt zu haben, wie die Befragten der oberen Statusgruppe (Männer: 11,6 % vs. 6,2 %; Frauen 8,7 %

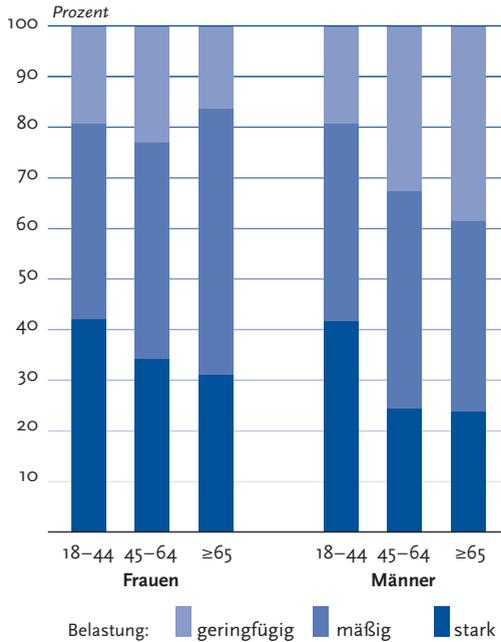
vs. 4,9 %). Insbesondere für Westdeutschland war dieses Gefälle (Gradient) sehr ausgeprägt [121]. Die Angaben, jemals eine Gastritis/Magenschleimhautentzündung gehabt zu haben, zeigten diesen sozialen Gradienten nicht. In GEDA 2009 zeigten sich auch bezüglich der Lebenszeitprävalenz eines peptischen Ulkus keine solchen Sozialgradienten.

In einer Erhebung im Jahr 2004 wurden rund 4.000 Personen der 18- bis 79-jährigen Bremer Bevölkerung unter anderem gefragt: »Wurde bei Ihnen eine chronische Erkrankung festgestellt, so dass Sie deshalb zumindest ab und zu zum Arzt gehen oder regelmäßig Medikamente einnehmen müssen?« Dazu gaben 6,0 % der Frauen und 5,6 % der Männer an, dass sie chronisch an einer Gastritis litten [122].

In der o. g. Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA 2009) wurden diejenigen, die angaben, dass bei ihnen in den letzten 12 Monaten eine Gastritis/Duodenitis oder ein Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür aufgetreten sei, nach der Belastung gefragt, die die damit verbundenen

Abbildung 10
Anteile der von Gastritis/Duodenitis oder Ulkus in den letzten 12 Monaten Betroffenen nach Stärke der Belastung durch die Beschwerden nach Alter und Geschlecht, n = 920 von insgesamt 21.262

Quelle: RKI, GEDA 2009



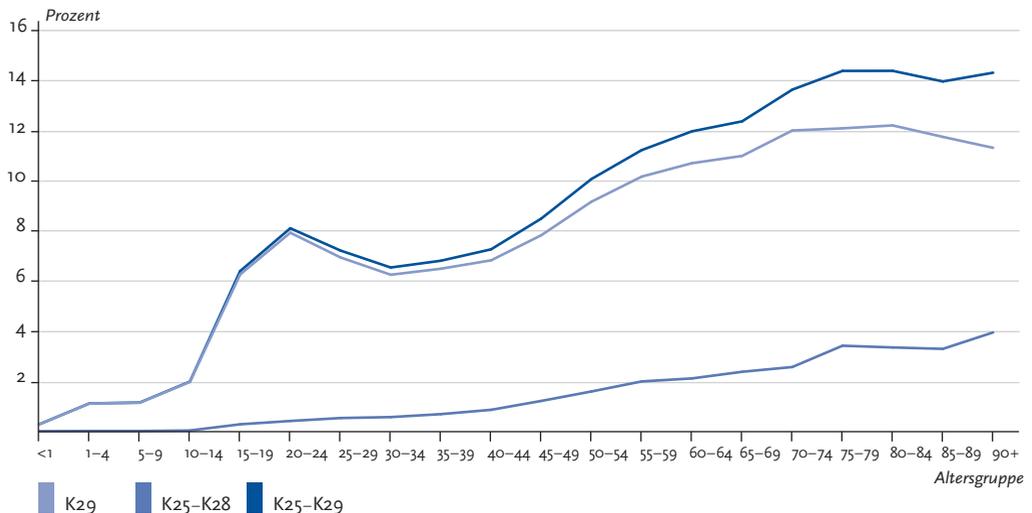
Beschwerden für sie dargestellt hätten. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bei dem weit überwiegenden Teil die Belastung größer als nur »geringfügig« war (siehe Abbildung 10). Rund ein Drittel der Betroffenen gaben sogar eine »starke Belastung« durch die Beschwerden an.

Daten zur Verbreitung der chronischen atrophischen Gastritis (CAG) sind rar, die wenigen verfügbaren Studien sind zudem sehr uneinheitlich in der Probandenauswahl und den Diagnosemethoden. Erschwerend ist, dass die CAG typischerweise keine Beschwerden macht. In zwei Übersichtsartikeln zu englischsprachigen Publikationen wurde versucht, Größenordnungen und Verbreitungsmuster der CAG abzuschätzen [123, 124]. Zusammenfassend wurde geschätzt, dass die Neuerkrankungsrate an einer CAG bei Vorliegen einer *H. pylori*-Besiedlung ungefähr fünfmal so groß ist wie bei Abwesenheit von *H. pylori* [124]. In den europäischen Studien stieg die Häufigkeit von CAG mit dem Alter an und die CAG scheint in der älteren Bevölkerung weit verbreitet zu sein [123].

In der bevölkerungsbezogenen ESTHER-Studie wurde 2000–2002 mittels der Untersuchung von 9.444 50- bis 74-Jährigen aus dem Saarland versucht, die Verbreitung der CAG in Deutschland abzuschätzen. Bei rund 6 % der Untersuchten wurde aus serologischen Pepsinogenwertbestimmun-

Abbildung 11a
Anteil GEK-versicherter Frauen, denen im Jahr 2006 die ICD-10-Diagnosen K29, K25–K28 bzw. K25–K29 insgesamt zugewiesen wurden, nach Alter und Diagnosecodes

Quelle: GEK, ISEG



gen auf das Bestehen einer chronisch atrophischen Gastritis geschlossen. Bei den 70- bis 74-jährigen traf dies auf rund 9 % zu. Geschlechtsunterschiede wurden dabei nicht deutlich [125].

Auch aus den Routinedaten der GKV ergeben sich Hinweise zur Verbreitung von Gastritis und Ulkus. Die Abbildungen 1a und 1b zeigen die prozentualen Anteile von Versicherten in der Gmünder Ersatzkasse (GEK), für die im Rahmen der ambulanten Versorgung im Jahr 2006 mindestens eine der Gastritis oder Ulkus betreffenden Diagnosen K25, K26, K27, K28 oder K29 nach ICD-10 (siehe auch Tabelle 2) kodiert wurde.

Für die Bewertung der dargestellten 12-Monats-Prävalenzen der GEK-Versicherten im Jahr 2006 sind jedoch methodische Aspekte zu bedenken: Aufgrund von Analysen der Daten des ADT-Panels durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) kann davon ausgegangen werden, dass es aus mehreren Gründen in der ambulanten Betreuung eine Überkodierung für »Gastritis und Duodenitis« (ICD-10: K29) und gleichzeitig eine Unterkodierung von »Dyspepsie« (ICD-10: K30) gibt bzw. gab [126] (siehe auch Kapitel 7). Diese Überkodierung ist vermutlich ein wesentlicher Grund dafür, dass die Anteile der gesetzlich Versicherten mit einer Gastritisdiagnose innerhalb eines Jahres (Abbildung 1a und 1b) höher sind als die ent-

sprechenden Anteile der in GEDA 2009 Befragten (Abbildung 8). Aber auch die Versichertendaten der GEK legen nahe, dass Frauen (inzwischen) häufiger von Gastritis betroffen sind als Männer.

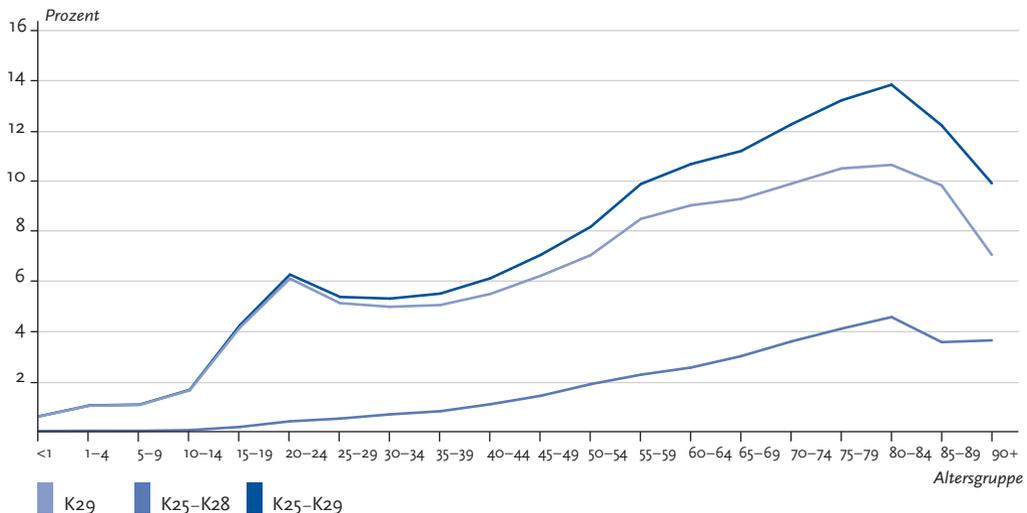
Für das Jahr 2010 weist die Krankenhausdiagnosestatistik rund 187 Tausend Behandlungsfälle für peptisches Ulkus und Gastritis/Duodenitis (ICD-10: K25–K29) aus. Das entspricht 165 Fällen pro 100.000 der Bevölkerung (altersstandardisiert auf die sog. alte Europabevölkerung). Während es dabei im Jahr 2000 noch einen erheblichen Geschlechtsunterschied gab (Frauen 138 Fälle; Männer 161 Fälle), war dieser 2010 kaum (noch) vorhanden (Frauen 163 Fälle; Männer 166 Fälle). Diese Annäherung basiert vor allem auf einem Anstieg bei den Frauen. Bei den Männern war nur bei den ab 65-jährigen ein Anstieg zu verzeichnen.

Die Häufigkeit stationärer Behandlungen wegen Ulkus und Gastritis/Duodenitis pro 100.000 der Bevölkerung steigt mit dem Lebensalter stark an. Für die ab 65-jährigen beträgt sie derzeit rund das Fünffache der unter 65-jährigen. Die Letalität, d. h. der Anteil der Sterbefälle an den Krankenhausfällen mit den o. g. Diagnosen (ICD-10: K25–K29), erhöhte sich in den letzten 10 Jahren um rund ein Viertel, von 2 % im Jahr 2000 auf 2,5 % im Jahr 2010 (von 3.022 von 151 Tsd. auf 4.595 von 187 Tsd.). Das bedeutet, dass diese Krankenhausfälle 2010 im

Abbildung 1b

Anteil der GEK-versicherten Männer, denen im Jahr 2006 die ICD-10-Diagnosen K29, K25–K28 bzw. K25–K29 insgesamt zugewiesen wurden, nach Alter und Diagnosecodes

Quelle: GEK, ISEG



Durchschnitt einen schwereren Verlauf nahmen als vor 10 Jahren [127].

Ergebnisse einer örtlichen Langzeitstudie, die alle Fälle von blutenden und/oder perforierten peptischen Ulzera in der Düsseldorfer Universitätsklinik von 1986 bis 1995 einbezog, legen nahe, dass neben der kurzfristigen Sterblichkeit (rund ein Zehntel der Betroffenen starben innerhalb eines Monats) auch die längerfristige Sterblichkeit noch deutlich erhöht ist [128,129].

Wie ungleich noch vor zwei Jahrzehnten die stationäre Behandlungshäufigkeit von Gastritis und Ulkus bei Frauen und Männern war, zeigen auch Ergebnisse der Krankenhausstatistik der DDR für 1989. Männer hatten damals fast doppelt so hohe Fallzahlen pro 100.000 der Bevölkerung wie Frauen [130].

Eine Studie, die die Veränderung der 1-Jahres-Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von blutenden peptischen Ulzera in der Düsseldorfer Bevölkerung 1989/90 im Vergleich mit 1999/2000 untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass es kaum Inzidenz-Unterschiede in den beiden Zeiträumen gab [131]. Im ersteren Zeitraum waren es 51,4 Fälle, 10 Jahre später 48,7 Fälle pro 100.000 sogenannte »Personenjahre«. Verändert hatten sich jedoch die Merkmale der Betroffenen: höheres durchschnittliches Lebensalter, häufigere regelmäßige Einnahme von NSAR (45 % versus 27 %) und seltenerer Ulkusanamnese (25 % versus 59 %). Daraus wurde geschlussfolgert, dass die anhaltende Häufigkeit blutender Ulzera wesentlich auf eine anwachsende ältere Bevölkerung mit zunehmendem NSAR-Gebrauch zurückzuführen sei.

5.3 Internationale Studienergebnisse

Eine Erhebung von 2006 in 25 EU-Ländern bezog über 15-Jährige ein und fragte nach einer Reihe von gesundheitlichen Problemen, unter anderem, ob die Befragten jemals ein peptisches Ulkus gehabt hätten. In Deutschland wurden dazu 1.551 Personen befragt. Im EU-25-Durchschnitt gaben 4 % der über 15-Jährigen an, jemals ein peptisches Ulkus gehabt zu haben. In Deutschland waren es 2 % und damit weniger als z. B. in Frankreich (5 %), den Niederlanden (4 %), Großbritannien (3 %), Dänemark (8 %), Finnland (4 %), Schweden (6 %), Tschechien (4 %) und Polen (6 %) [132].

Es gibt interessante bevölkerungsbezogene Studien aus anderen europäischen Ländern, die auch durch die dort zum Teil günstigeren Datenerhebungsmöglichkeiten erlaubt wurden. Solche Studien können dazu beitragen, Trends und sich verändernde Einflussfaktoren zu erkennen. Wenn auch nicht alle Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind, ist doch anzunehmen, dass es bei unseren europäischen Nachbarn viele ähnliche Entwicklungen und oft auch vergleichbare epidemiologische Muster gibt.

Die bevölkerungsbasierte Kalixanda-Studie in zwei nordschwedischen Gemeinden untersuchte 1999–2001 unter anderem 1.001 Erwachsene (20–80 Jahre alt) mittels Gastroduodenoskopie. Bei 4,1 % wurden dabei peptische Ulzera diagnostiziert [133]. Ein Fünftel der Betroffenen hatten keine Beschwerden/Symptome. Ein weiteres interessantes Ergebnis war, dass bei rund 20 % derer mit Ulkus weder *H. pylori* noch eine Einnahme von NSAR/ASS festgestellt wurde. Die Studie schlussfolgerte daraus, dass »idiopathische« peptische Ulzera bzw. solche ohne die beiden Hauptrisikofaktoren nicht selten sind.

Eine klinische Studie aus Großbritannien (2005 bis 2010) fand unter 386 von einem (endoskopisch diagnostizierten) peptischen Ulkus Betroffenen einen Anteil von 12 %, bei denen weder in der Anamnese eine NSAR-Anwendung vorlag noch *H. pylori* nachgewiesen wurde [134].

Verschiedene britische Studien zeigten auch, dass ein niedrigerer sozialer Status mit einem höheren Risiko für ein peptisches Ulkus gekoppelt war. So lag bei 5.577 schottischen berufstätigen Männern, die ab 1970/73 25 Jahre lang beobachtet wurden, das Risiko in der untersten von sechs sozialen Statusgruppen für eine Krankenhausaufnahme wegen Magen- und Duodenalgeschwüren oder Tod daran 1,7 mal höher als in der obersten sozialen Statusgruppe [135].

In einer Analyse der Todesursachen 20- bis 64-jähriger Männer in England und Wales für 1991/93 waren peptische Ulzera (Codes 531–533 nach ICD-9) eine derjenigen Todesursachen mit sehr großer sozialer Ungleichheit. Die (altersstandardisierte) Sterblichkeit daran war in der untersten von sechs sozialen Statusgruppen fünfmal so hoch wie in der obersten [136]. Die Daten von 2001/03 für England und Wales zeigen für 25- bis 64-jährige Männer für die Todesursache Magen-

und Duodenalulkus einen deutlichen Sozialgradienten der Sterblichkeit in einer ähnlichen Größenordnung [137].

In eine retrospektive bevölkerungsbezogene dänische Studie wurden für die Region Fünen (Bevölkerung 470.000) aus dort verfügbaren Registern und Datenbanken alle Erwachsenen mit einem im Zeitraum 1993–2002 diagnostizierten peptischen Ulkus einbezogen [138]. Wichtige Ergebnisse der Studie waren, dass die Neuerkrankungsrate an unkomplizierten peptischen Ulzera in diesem Zeitraum sank, die Inzidenz von blutenden Ulzera sich jedoch nicht veränderte. Der Anteil der vermutlich durch die Einnahme von NSAR/ASS (mit)bedingten Ulzera stieg von 39 % im Jahr 1993 auf 53 % im Jahr 2002.

Ein Drittel der von einem blutenden Ulkus Betroffenen und ein Siebentel derer mit perforiertem Ulkus hatten innerhalb von 3 Monaten erneut ein Ulkus mit Komplikationen. Von denen mit komplizierten Ulzera starben 11 %, von denen mit unkomplizierten Ulzera knapp 3 % im ersten Monat nach dem Auftreten. In den folgenden 11 Monaten war die Sterblichkeit in beiden Gruppen im Vergleich zur Bevölkerung immer noch 4- bis 5-fach erhöht [138].

Bei 88 % von denjenigen, deren erstmals festgestelltes Ulkus eines mit Komplikationen war, war vorher noch niemals ein unkompliziertes Ulkus festgestellt worden [138]. Dieses Ergebnis zeigte die Schwierigkeit, Hochrisikopatientinnen und -patienten zu identifizieren und mit (sekundär) präventiven Maßnahmen zu erreichen.

Die niederländische Gesundheitsberichterstattung kam zu dem Ergebnis, dass in den 1990er-Jahren bis in die 2000er-Jahre hinein die Jahresprävalenz von peptischen Geschwüren in den Niederlanden gesunken war, dabei für Männer stärker als für Frauen [139].

Eine bevölkerungsbezogene niederländische Studie verglich die Häufigkeit von stationären Fällen unter anderem wegen akuter Ulkusblutungen, die Häufigkeit von erneuten Blutungen sowie die Sterblichkeit der Betroffenen für die beiden Zeiträume 1993/94 und 2000. Die Inzidenz für blutende peptische Ulzera unterschied sich nicht zwischen den beiden Zeiträumen, auch die Häufigkeit einer erneuten Blutung blieb mit rund einem Fünftel der Fälle gleich, die Sterblichkeit lag gleichermaßen bei rund 15 % [140]. Ungefähr

die Hälfte der Betroffenen hatten NSAR bzw. ASS eingenommen.

Eine landesweite Studie in den Niederlanden kam unter anderem zu dem Ergebnis, dass im Zeitraum von 1980 bis 2003 die stationären Behandlungszahlen wegen unkomplizierter peptischer Ulzera stark abgenommen hatten. Relativ konstant geblieben oder sogar etwas häufiger geworden waren jedoch die Behandlungsfälle für peptische Ulzera mit Komplikationen (Blutung oder Perforation) [141].

Die Geschlechtsproportion der stationären Fälle pro 100.000 der Bevölkerung wegen peptischer Ulzera verringerte sich zwischen 1980 und 2003 in den Niederlanden dahingehend, dass Männer zwar immer noch häufiger betroffen waren als Frauen, der Unterschied sich aber verringert hatte [141].

In einer bevölkerungsbasierten dänischen Studie wurde die Sterblichkeit von stationär Aufgenommenen mit erstmaliger Diagnose eines Ulkus mit Komplikationen (Blutung oder Perforation) untersucht [142]. Einbezogen waren über 9.000 Fälle aus den Jahren 1991–2003 (7.232 mit Blutung, 2.061 mit Perforation). Die 30-Tage-Sterblichkeit betrug bei den von Blutungen Betroffenen rund 11 %, bei den von Perforationen Betroffenen rund 25 %.

Im Rahmen einer schwedischen Studie wurden landesweit alle stationären Fälle von peptischen Ulzera mit Komplikationen in den Jahren von 1974 bis 2002 einbezogen und im Zusammenhang mit der Entwicklung des Gebrauchs von NSAR/ASS und der Einführung der PPI untersucht [143]. In Schweden verdreifachte sich in diesem Zeitraum die verschriebene Menge von NSAR/ASS. Frauen erhielten diese Medikamente häufiger als Männer und die Einnahme stieg insbesondere bei Frauen im mittleren Alter und Älteren. In den 1970er- und 1980er-Jahren nahm die Häufigkeit von komplizierten Ulzera in Schweden zu. Mitte bis Ende der 1980er-Jahre gab es zwei wichtige Änderungen in der Behandlung von peptischen Ulzera, zum einen die Entdeckung von *H. pylori* und zum anderen die Einführung der hochwirksamen Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Danach sank in der schwedischen Bevölkerung die Häufigkeit von peptischen Ulzera mit Komplikationen [143]. Diskutiert wird, welchen Einfluss das Zusammenspiel von vier wichtigen Faktoren (Zunahme von NSAR/ASS-Gebrauch, Abnahme der *H. pylori*-Verbreitung,

Entwicklung des Rauchverhaltens, Anwendung der PPI) auf die Häufigkeit von komplizierten peptischen Ulzera in Schweden hatte, wobei die Rauchprävalenz in Schweden in den letzten 20 Jahren gesunken war. Die Studie schließt, dass die Zunahme des NSAR/ASS-bedingten Risikos kompensiert wurde durch den großen Einsatz der PPI, so dass komplizierte Ulzera nicht häufiger auftraten.

Weltweit gesehen spielen peptische Ulzera als Todesursache keine große Rolle. Der WHO World Health Report 2004 [144] benennt hierfür einen Anteil von 0,3% aller Sterbefälle. Laut WHO-Statistik gab es in den letzten Jahrzehnten in vielen europäischen Ländern einen Rückgang der Mortalität aufgrund von peptischen Ulzera [145]. Aber das trifft nicht für alle Länder zu.

Aktuell gibt die WHO für die europäische Region hierfür eine mittlere Sterberate von rund 3 Sterbefällen pro 100.000 der Bevölkerung an, bei ab 65-Jährigen rund 13 (Frauen 10; Männer 17) pro 100.000 der Bevölkerung [145]. Eine Bewertung der zum Teil erheblichen Sterblichkeitsunterschiede allein zwischen den westlichen Ländern ist wegen methodischer Unterschiede nur sehr eingeschränkt möglich.

5.4 Fazit und langfristige Perspektiven

Zusammenfassend lassen sich einige epidemiologische Aspekte und Trends ableiten, die vermutlich auch für Deutschland zutreffen.

Die Häufigkeit von Gastritis und insbesondere peptischem Ulkus steigt mit dem Lebensalter an. Von Gastritis sind Frauen inzwischen häufiger betroffen als Männer. Der Geschlechtsunterschied beim peptischen Ulkus hat sich verringert – Männer waren hiervon früher deutlich häufiger betroffen als Frauen.

Die sich verändernden Geschlechtsunterschiede könnten im Zusammenhang mit einer häufigeren bzw. stärker zunehmenden Anwendung von NSAR/ASS durch Frauen stehen, auch sich verändernde Rauchgewohnheiten könnten hierbei eine Rolle spielen.

Die Gründe für die sozioökonomischen Unterschiede der Ulkusprävalenz sind bzw. waren zum großen Teil wohl in Unterschieden der *H. pylori*-Prävalenz zu sehen. Jedoch spielen sicher auch andere Faktoren eine Rolle, wie schwere körper-

liche Arbeit und größerer psychosozialer Stress bei niedrigerem sozioökonomischen Status. Die Entwicklung der Rauchprävalenzen und die der NSAR/ASS-Anwendung als zunehmend bedeutendem Risikofaktor sowie die abnehmende *H. pylori*-Prävalenz könnten auch die sozioökonomischen Unterschiede beim peptischen Ulkus verändert haben und weiter verändern [146].

Es wird angenommen, dass sich die Häufigkeit der unkomplizierten peptischen Ulzera stärker verringert hat als die der komplizierten Ulzera. Die Studienlage zur aktuellen Entwicklung der komplizierten peptischen Ulzera ist uneinheitlich. Einige Studien zeigen eine stabile Rate (z. B. in Dänemark und Niederlanden) andere eine fallende Rate (z. B. in Schweden) [147].

Die Sterblichkeit bei blutenden und perforierten peptischen Ulzera ist nach wie vor hoch, auch Rezidivblutungen sind häufig.

In welchem Maße der therapeutische und präventive Einsatz der inzwischen weit verbreiteten PPI den Trend von Komplikationen senken kann, wird sich zeigen.

Die stationäre Behandlungshäufigkeit von Gastritis und Ulkus hat sich in Deutschland – bezogen auf die Bevölkerung – in den letzten Jahren erhöht.

Aufgrund des Kohorteneffektes der *H. pylori*-Prävalenz, wegen der NSAR/ASS-Einnahmesteigerung, insbesondere bei Älteren, sowie dem demografischen Wandel sind insbesondere die von komplizierten Ulzera Betroffenen nun durchschnittlich älter.

Vieles deutet darauf hin, dass sich die Anteile der beiden als Hauptrisiken geltenden Einflussfaktoren *H. pylori*-Infektion und NSAR/ASS-Anwendung verschoben haben (z. B. [134]). Die Bedeutung von *H. pylori* hat sich verringert, diejenige von NSAR/ASS erhöht.

Der Anteil der peptischen Ulzera, die nicht in Zusammenhang mit den beiden Hauptrisiken gebracht werden können (»non-*H. pylori*, non-NSAID ulcer« bzw. »idiopathische« Ulzera) scheint zuzunehmen. Dabei wird unter anderem diskutiert, inwieweit es »idiopathische« Ulzera schon seit langem häufiger als vermutet gab, diese Tatsache aber durch eine große Verbreitung von *H. pylori* in der Bevölkerung »maskiert« war und nun zunehmend sichtbar wird, weil die *H. pylori*-Verbreitung in den entwickelten Ländern so stark abnimmt (z. B. [148]). Andererseits könnte aber auch eine frühere *H. pylori*-Infektion von Betroffenen, die durch eine

Eradikationsbehandlung verschwunden ist, noch als Ulkusrisiko nachwirken.

Es kann sein, dass mit dem Sinken der *H. pylori*-Verbreitung in den entwickelten Ländern und neben dem Anstieg der NSAR/ASS-Einnahme auch noch bisher weniger sichtbare Mechanismen bzw. Faktoren für peptische Ulzera deutlicher sichtbar werden und umso mehr an Gewicht gewinnen, je weiter die *H. pylori*-Verbreitung zurückgeht.

Insgesamt wird derzeit davon ausgegangen, dass die Entwicklung der Prävalenzen von Gastritis und Ulkus vor allem durch die Einflussfaktoren *H. pylori*, NSAR/ASS-Anwendung und Rauchen geprägt ist. Aber diese Faktoren allein erklären die Entwicklung und die Geburtskohorteneffekte nicht hinreichend [149].

Es spricht daher einiges dafür, dass dem Zusammenwirken der vielfältigen Einflussfaktoren, z. B. von *H. pylori*-Infektion und derzeit weniger beachteten individuellen Faktoren, wie z. B. Stress oder Ernährung, erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Denn im Laufe der Jahrzehnte hat es sich gezeigt, dass ein zu einseitiges Verständnis von Gastritis und peptischen Ulzera, früher im Rahmen der »Stresshypothese«, aktuell vorwiegend als Infektionskrankheit, wohl nicht ausreicht [146].

6 Prävention

Die Betroffenen selbst haben viele Möglichkeiten, die Risiken für ihre Magenschleimhaut zu beeinflussen bzw. Schäden zu vermeiden oder wenigstens zu verringern. Das betrifft z. B. die Ernährung, den Umgang mit Stress und insbesondere die Einnahme von potenziell magenschädigenden Arzneimitteln.

Bestimmte Nahrungs- bzw. Genussmittel (z. B. Geräuchertes, scharf Gebratenes, Fett, Alkohol, Süßes, Koffein, einige Gewürze) regen die Produktion von Magensäure besonders an bzw. erhöhen den Säurespiegel im Magen. Auch Anzahl, Tageszeiten und Zusammensetzung der Mahlzeiten spielen eine Rolle dabei, wie stark und wie lange die Säure auf die Schleimhaut einwirken kann.

Wer z. B. darauf achtet, welche Nahrungsmittel und Ernährungsgewohnheiten bei sich jeweils zur Verstärkung oder Verringerung von Magenbeschwerden führen, kann daraus Ansatzpunkte für Veränderungen ableiten. Auch gibt es traditio-

nelle Hausmittel, die in vielen Fällen als hilfreich erfahren werden (z. B. diverse Kräutertees, Heilerde).

Stress und Ärger können unter anderem zu einer Stimulation der Magensaftsekretion führen. Ein geeigneter Umgang mit Stress bzw. Entspannung kann sich deshalb günstig auswirken.

Medikamente, die als Nebenwirkung potenziell magenschädigend sind (siehe Kapitel 3), sollten angemessen angewendet werden. Alternativen sollten geprüft sowie möglicher Nutzen und möglicher Schaden dieser Medikamente sorgfältig abgewogen werden [150]. Werden solche Medikamente angewendet, insbesondere längerfristig, sollten die Betroffenen auf mögliche Magensymptome achten und diese der Ärztin/dem Arzt mitteilen. Auch ein Ausweichen auf andere Medikamente ist evtl. zu erwägen.

Im Sinne einer angemessenen Anwendung wird z. B. in der aktuellen Versorgungsleitlinie zum Kreuzschmerz [151] empfohlen, tNSAR in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurzzeitig wie möglich einzusetzen.

Sowohl auf ärztlicher Seite als auch bei den Betroffenen kann eine gute Informiertheit über die Risiken der besagten Medikamente helfen, möglichen Schädigungen vorzubeugen. So weisen z. B. Fachinformationen zu NSAR bzw. ASS unter anderem darauf hin, dass bei deren Gebrauch gastrointestinale Ulzera, Blutungen oder Perforationen – auch mit letalem Ausgang – auftreten können. Selbstmedikationen mit NSAR/ASS bzw. deren Verordnungen durch andere Ärztinnen/Ärzte sollten seitens der Patientinnen und Patienten den behandelnden Ärzt/inn/en mitgeteilt werden bzw. durch diese erfragt werden. Schmerzmittelgebrauch z. B. wird nicht immer angegeben.

Ein systematisches Review von randomisierten bzw. methodisch hochwertigen Studien kam zu dem Ergebnis, dass Misoprostol, doppelt dosierte H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer (PPI) effektiv in der Risikoreduzierung von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulzera sind [152]. Misoprostol ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und wird in Europa kaum mehr verwendet. In Deutschland werden zur Prophylaxe vor allem PPI angewendet.

Die gleichzeitige Anwendung eines PPI verringert das Risiko von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Schädigungen, schließt sie aber nicht

aus. Abgesehen von den hohen Kosten, die eine generelle PPI-Begleitmedikation angesichts des verbreiteten NSAR/ASS-Gebrauchs verursachen würde, sei darauf hingewiesen, dass auch für die PPI ihrerseits Nebenwirkungsrisiken bestehen. Eine generelle begleitende Medikation mit einem säuresupprimierenden PPI ist daher nicht angeraten, aber unter bestimmten Voraussetzungen kann ein Magenschutz mit PPI sinnvoll sein, bzw. bei bestimmten Risiken sollte er erfolgen.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt z. B.: »Wenn eine Therapie mit traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Behandlung mit einem PPI erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit vorliegt« [10]. Als Risikofaktoren insbesondere für eine obere gastrointestinale Blutung gelten dabei ein Alter von über 60 bzw. 65 Jahren, männliches Geschlecht, frühere gastroduodenale Ulzera bzw. Blutung, orale Antikoagulation oder Einnahme von Corticosteroiden. Eine generelle PPI-Komedikation bei tNSAR wird jedoch nicht empfohlen, bei unter 60-jährigen sollte gezielt nach Risikofaktoren gefragt werden.

Wenn tNSAR und ASS zusammen angewendet werden, empfiehlt die Leitlinie in jedem Fall zusätzlich einen PPI. Bei einer Coxibe-Dauertherapie (statt NSAR) zusammen mit ASS sollte beim Vorliegen von Risikofaktoren (siehe oben) zusätzlich ein PPI eingenommen werden.

Insbesondere wenn schon Komplikationen eingetreten sind, z. B. Blutungen, sollten Rezidive und weitere Schäden durch NSAR/ASS möglichst vermieden werden. Das Risiko einer erneuten Blutung kann durch die zusätzliche Gabe eines PPI gesenkt werden [10].

Diskutiert wurde, ob bei Betroffenen mit kardialer Grunderkrankung (Herzkrankheit) und früherer Ulkusblutung die Umstellung einer ASS-Medikation auf Clopidogrel von Vorteil ist. Studienergebnisse zeigten, dass ASS unter Komedikation mit PPI seltener zu einer Rezidivblutung führte als Clopidogrel ohne Magenschutz [153].

Bezüglich des Umgangs mit den kombinierten Risiken von potenziell magenschädigenden Medikamenten und einer Infektion mit *H. pylori* gibt es noch viele offene Fragen [58]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt eine Testung auf *H. pylori* und bei dessen Nachweis eine Eradikation, wenn es unter NSAR- oder ASS-Dauermedikation zu einer Blu-

tung kam. Eine »automatische« Testung bei der Einleitung einer solchen Dauermedikation wird jedoch nicht empfohlen [10].

Um das Auftreten von Stressläsionen bzw. Stressulzera und damit verbundenen gastrointestinalen Blutungen z. B. bei schweren Erkrankungen, Traumata (Verletzungen), großen Operationen oder Schock (siehe Abschnitt 3.2.3) möglichst zu reduzieren, werden Medikamente mit unterschiedlichen magenprotektiven Wirkmechanismen eingesetzt (Sucralfat, H₂-Rezeptorantagonisten, PPI). Die Diskussion, wann und unter welchen Umständen welches Medikament in welcher Dosierung und Dauer prophylaktisch eingesetzt werden sollte, ist noch im Gange [154, 155]. Bei der Risikoabwägung spielt eine Rolle, dass die o. g. Medikamente ihrerseits Risiken haben können.

Eine generelle Stressulkusprophylaxe bei Intensivpatientinnen und -patienten, wie sie früher oft durchgeführt wurde, gilt inzwischen als nicht angezeigt. Eine Optimierung der intensivmedizinischen Therapie (z. B. Vermeidung von Mangeldurchblutung, früher Beginn der oralen Ernährung) trägt zur Vermeidung von Stressulzera bei. Es gibt Empfehlungen, dass beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren, wie z. B. Beatmung von mehr als 48 Stunden, Vorliegen einer erhöhten Blutungsneigung (Koagulopathie) sowie bei Ulkus bzw. Blutung in der Vorgeschichte eine Stressulkusprophylaxe eingesetzt werden sollte.

Derzeit werden verschiedene Ansätze zur Entwicklung einer Impfung gegen *H. pylori* erforscht. Soweit erkennbar befinden sich die Ansätze dazu aber noch im In-vitro- (Reagenzglas-) bzw. Tierversuchsstadium, bzw. gibt es noch keinen Impfstoff, der sich für die praktische Versorgung eignet [156, 157]. Auch bislang an Menschen durchgeführte Impfstudien zur Prävention der *H. pylori*-Infektion haben keine positiven Ergebnisse erzielt.

Bei künftig eventuell verfügbaren Impfstoffen wird zu unterscheiden sein zwischen einerseits primärer Prophylaxe, d. h. Impfschutz für noch nicht infizierte Menschen, z. B. in Hochrisikogebieten bzw. Entwicklungsländern, und andererseits sekundärer Prophylaxe, d. h. Impfung von bereits Infizierten, um bei diesen die weitere Infektionsausbreitung bzw. Gewebsschädigung zu verhindern. Wie üblich bei neuer Verfügbarkeit von Impfungen wird dann zu bestimmen sein, für welche Menschen bzw. Situationen deren Anwendung sinnvoll sein kann.

7 Versorgung, Leistungen und Kosten

In den nachfolgenden Darstellungen werden vielfach die Kodierungen aus dem System der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der WHO erwähnt [158]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der Codes für Gastritis und gastroduodenales Ulkus sowie die angrenzenden Krankheiten.

Tabelle 2

Übersicht zur Krankheitssystematik, angelehnt an die ICD-10 für »Krankheiten des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (K20–K31)«

Quelle: eigene Darstellung nach [158]

ICD-10	Krankheiten
K20	Ösophagitis (Speiseröhrentzündung)
K21	Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
K22	Sonstige Krankheiten der Speiseröhre
K25	Ulcus ventriculi (Magengeschwür)
K26	Ulcus duodeni (Zwölffingerdarmgeschwür)
K27	Ulcus pepticum (pept. Geschwür an n. n. bez. Stelle)
K28	Ulcus pepticum jejuni (unt. Dünndarmgeschwür)
K29	Gastritis und Duodenitis
K30	Dyspepsie (Verdauungsstörung, »Reizmagen«)
K31	Sonst. Krankh. des Magens und Duodenums

7.1 Stationäre Versorgung

Für das Jahr 2010 weist die Krankenhausdiagnosestatistik (bei Behandelten mit Wohnsitz in Deutschland) 186.812 stationäre Behandlungsfälle für Gastritis/Duodenitis und peptisches Ulkus (ICD-10: K25–K29) aus. Das waren rund ein Viertel mehr Fälle als noch im Jahr 2000. Für die übergeordnete Gruppe der Krankheiten des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (ICD-10: K20–K31) betrug die Steigerung der Fallzahl sogar rund 30 %. Die Anzahl der Behandlungsfälle für Krankheiten des Verdauungssystems insgesamt (ICD-10 K00–K93) stieg im selben Zeitraum, ebenso wie die aller stationären Behandlungsfälle, nur um 7 % bzw. 8 % [127].

Auf die stationären Behandlungsfälle wegen Gastritis/Duodenitis und peptischem Ulkus entfielen im Jahr 2010 1,242 Mio. Belegungstage.

Trotz gestiegener Fallzahl waren das rund ein Zehntel weniger Belegungstage als 2000. Die durchschnittliche Verweildauer verringerte sich dabei im gleichen Zeitraum von 9,2 Tagen im Jahr 2000 auf 6,6 Tage im Jahr 2010.

7.2 Ambulante Versorgung

7.2.1 An der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte

Die in Tabelle 2 genannten Erkrankungen werden vorwiegend von Allgemeinärztinnen/Allgemeinärzten und hausärztlichen Internistinnen/Internisten behandelt; sofern spezielle, insbesondere endoskopische Maßnahmen erforderlich sind, durch Gastroenterologinnen/Gastroenterologen bzw. fachärztliche Internistinnen/Internisten ohne Schwerpunkt.

Im Jahr 2011 nahmen 1.942 Fachärztinnen/Fachärzte (249 Ärztinnen und 1.693 Ärzte) mit der Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie an der vertragsärztlichen Versorgung teil (Stand 31.12.11). Ein knappes Drittel (603) waren zur vertragsärztlichen Versorgung ermächtigte Ärztinnen/Ärzte, z. B. in Krankenhäusern [159].

Pro 100.000 der Bevölkerung nahmen 2010 im Durchschnitt 2,28 Gastroenterologinnen/Gastroenterologen an der vertragsärztlichen Versorgung teil (sog. Versorgungsgrad). Dabei gab es zum Teil deutliche regionale Unterschiede zwischen den Bundesländern – von 1,47 bis 5,30. Für die alten Bundesländer lag dieser Versorgungsgrad im Durchschnitt etwa ein Drittel über dem der neuen Länder (im Jahr 2000 noch 89 % darüber), ein Unterschied, den es für die fachärztlich tätigen Internist/inn/en insgesamt nicht gibt.

Von 2000 bis 2011 hat sich die Zahl der an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte mit der Schwerpunktbezeichnung »Gastroenterologie« um 70 % erhöht (ähnlich wie die der fachärztlich tätigen Internistinnen/Internisten insgesamt mit 74 %). Die Gesamtzahl der an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte hat sich im selben Zeitraum jedoch nur um 10 % erhöht (von 126.832 auf 139.538). Das heißt, dass für den Schwerpunkt Gastroenterologie ein überdurchschnittliches Ansteigen erfolgte.

7.2.2 Anteil von Gastritis und Ulkus in der ambulanten Versorgung

Eine Schätzung aus Daten des ADT-Panels für 2005 kommt zu dem Ergebnis, dass pro Quartal in Deutschland etwa 7 Millionen Patientinnen und Patienten wegen Gastritis/Duodenitis, gastroösophagealem Reflux, peptischem Ulkus und/oder Dyspepsie ambulant behandelt werden [160].

Die Diagnose Gastritis/Duodenitis wird in der ambulanten allgemeinmedizinischen und internistischen Versorgung als einer der häufigsten Behandlungsanlässe kodiert. Aus einigen Bundesländern gibt es im Rahmen eines gemeinsamen Länderindikators Angaben unter anderem zum Anteil der Behandlungsfälle, bei denen Gastritis/Duodenitis (ICD-10: K29) Behandlungsanlass bzw. einer der Behandlungsanlässe war.

Im Versorgungsbereich Nordrhein beispielsweise bewegte sich der Anteil der Diagnose »Gastritis/Duodenitis« an den Behandlungsanlässen in den Jahren 2002 bis 2011 in allgemeinmedizinisch ausgerichteten Arztpraxen zwischen 5,8% und 7,7% [161]. In Berlin lagen die entsprechenden Zahlen 2004 bis 2007 (jeweils 1. Quartal) zwischen 6,7% und 7,7% [162, 163]. In Berliner hausärztlich-internistischen Praxen waren es zwischen 7,6% und 8,3% (2005 bis 2007, jeweils 1. Quartal).

Auch die Diagnose »Gastroösophageale Refluxkrankheit« (ICD-10: K21) gehört zu den häufigen Behandlungsanlässen. Während die Zahlen aus dem ADT-Panel Nordrhein (einer Stichprobe bestimmter Arztpraxen) für Gastritis (K29) von 2002 bis 2011 vergleichsweise wenig Veränderung des Anteils aufweisen, stieg im gleichen Zeitraum in den allgemeinmedizinischen Praxen der Anteil der Behandlungsfälle mit der Diagnose »Reflux« (K21) von 3,1% auf 7,4% [161].

Auffällig ist, dass die Diagnose »Dyspepsie« (ICD-10: K30) wider Erwarten unter den 30 häufigsten Behandlungsanlässen nicht vorkommt. Eine Analyse der ADT-Panel-Daten fand einen Anteil von weniger als 0,5% und kam zu dem Ergebnis, dass in sehr vielen Fällen stattdessen die Diagnose »Gastritis« (ICD-10: K29) kodiert wurde, was eine Überkodierung von Gastritis bzw. eine Unterkodierung von Dyspepsie bedeuten würde [160]. Dies legten auch Ergebnisse einer Münchener Qualitätsstudie nahe, die bei der Gastroskopie von Patientinnen und Patienten mit Oberbauch-

beschwerden wesentlich häufiger die Diagnose »Dyspepsie« registrierte als die Diagnose »Gastritis« [126]. Vermutet wurde, dass diese Über- bzw. Unterkodierung unter anderem mit den Arzneimittelrichtlinien zusammenhängen könnte, nach denen die Verordnung von Protonenpumpenhemmern (PPI) bei der Diagnose »Funktionelle Dyspepsie« nicht indiziert sei [160].

7.3 Endoskopische Untersuchungen

Im Jahr 2011 wurden im Rahmen der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung 1.661.238 Ösophago-Gastroduodenoskopien abgerechnet [164]. Die Anzahl dieser Endoskopien sank in den letzten Jahren leicht von 25 Untersuchungen pro 1.000 GKV-Versicherte im Jahr 2007 auf 24 im Jahr 2011, entsprechend einem Rückgang von ca. 4%. Auch hierbei gibt es regionale Unterschiede. So reichte 2009 das Spektrum der Bundesländer von 18 bis 36 ambulanten Gastroskopien pro 1.000 GKV-Versicherte [164, 165]. In den neuen Bundesländern waren es durchschnittlich etwas weniger (22) als in den alten (25).

Die Höhe der Vergütung für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie im ambulanten Bereich zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung kann nur ungefähr geschätzt werden. Sie liegt derzeit in der Größenordnung von 80–100 €. Daraus ist nicht auf einen Anreiz für unangemessene Leistungsausweitungen zu schließen.

Indikationen für diese endoskopische Untersuchung sind nicht nur Gastritis/Duodenitis, peptisches Ulkus bzw. der Verdacht darauf. Sie werden auch aus anderen Gründen bzw. zu diagnostischen Abklärungen durchgeführt. Das trifft insbesondere auch für die stationär durchgeführten diagnostischen Endoskopien zu (z. B. unklare Blutarmut, akute starke abdominelle Beschwerden). Im Rahmen einer sicheren Diagnostik von Gastritis und Ulkus sind sie aber im Allgemeinen üblich. Eine differentialdiagnostische Abklärung bei allen Patientinnen und Patienten mit Oberbauchbeschwerden erscheint jedoch nicht realistisch, auch mit Blick auf die damit verbundenen Beeinträchtigungen der Betroffenen bzw. möglichen Nebenwirkungen der Untersuchung, so dass einer Gastroskopie immer eine Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden vorangehen sollte.

Die Zahl der stationären diagnostischen Ösophago-Gastroduodenoskopien wird seit einigen Jahren in der amtlichen DRG-Statistik der Krankenhäuser ausgewiesen. Für 2010 wurden 1.203.174 solcher Untersuchungen registriert. Seit 2006 war die Zahl um rund 5 % gestiegen.

7.4 Arzneimittelanwendung

7.4.1 Ergebnisse von GEDA 2009

In der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA 2009) des Robert Koch-Instituts (siehe auch Abschnitt 5.2) wurden diejenigen, die angaben, dass bei ihnen in den letzten 12 Monaten eine Gastritis/Duodenitis oder ein Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür aufgetreten sei, gefragt, welche Behandlung dafür erfolgte (siehe auch Textkasten 3).

Rund 85 % gaben an, dass mit ärztlich verordneten Arzneimitteln behandelt wurde, 10 % wendeten nur Hausmittel bzw. »selbst gewählte Medikamente« an, 5 % gaben an, dass keine Behandlung

erfolgte. Diese Verteilung unterschied sich kaum zwischen Frauen und Männern. Hochgerechnet ergibt sich daraus, dass ca. 3,7 % der Erwachsenen in den letzten 12 Monaten aufgrund von Gastritis oder peptischem Ulkus entsprechende Medikamente (siehe Abschnitt 2.5.2) ärztlich verordnet wurden.

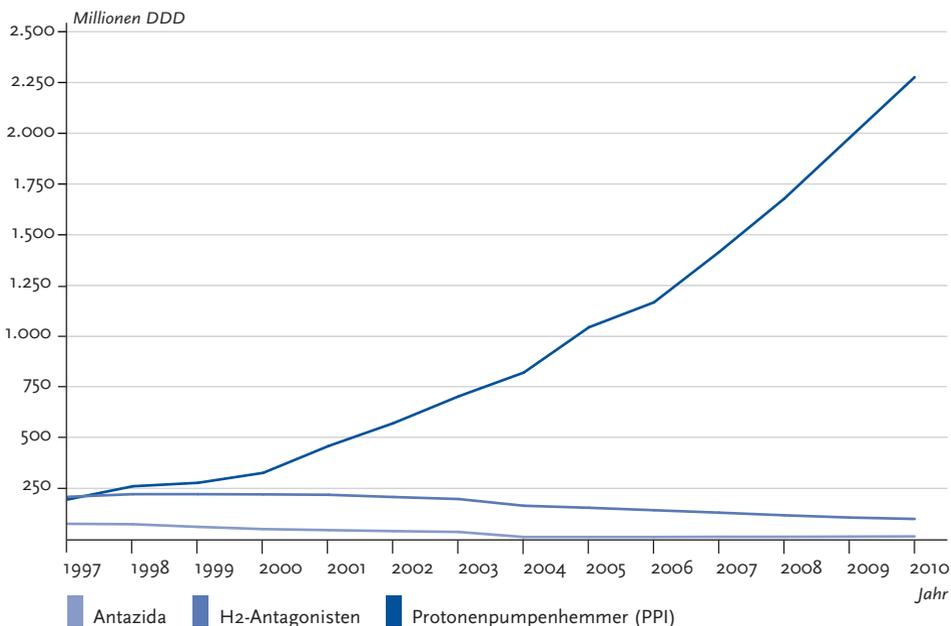
7.4.2 Entwicklung der Verordnungsmengen

Abbildung 12 zeigt einen starken Anstieg der Verordnungsmengen von Ulkustherapeutika, speziell von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), deren Einführung seit den 1990er-Jahren zudem allmählich zur Verdrängung von Antazida und H₂-Antagonisten führte.

Die PPI-Verordnungen in der GKV stiegen von 192 Mio. DDD (defined daily dose – definierte Tagesdosen) im Jahr 1997 auf 2.272 Mio. DDD im Jahr 2010. Das ist ein Anstieg von mehr als 1.000 %. Verordnungen von Arzneimitteln aus der Gruppe der H₂-Rezeptorantagonisten hatten sich im selben Zeitraum ungefähr halbiert, auf 96 Mio DDD im Jahr 2010. Die früher ebenfalls breiter eingesetzt

Abbildung 12
Entwicklung der Verordnungsmengen verschiedener Ulkustherapeutika in der GKV von 1997 bis 2010, in Millionen definierten Tagesdosen/DDD (Angaben in den für Deutschland 2006 aktualisierten DDD)

Quelle: [166, 167]



ten Antazida sind zudem seit 2004 in der GKV nur noch sehr eingeschränkt verordnungsfähig, entsprechend sind die Verordnungsmengen sehr gering (10 Mio. DDD im Jahr 2010). Da Antazida freiverkäuflich sind, spielen sie im Rahmen der Selbstmedikation durchaus weiterhin eine Rolle.

Da die *H. pylori*-Eradikationsbehandlungen mit einer Kombination von mehreren unterschiedlichen Medikamenten erfolgen, die jeweils auch für andere Indikationen eingesetzt werden, lassen sich die spezifischen Verordnungsmengen nicht zuordnen, außer bei ZacPac®, einem Kombinationspräparat, das speziell für die »französische« Tripeltherapie (siehe 4.5) eingesetzt wird. Dessen jährliche Verordnungsmengen in der GKV betragen laut Arzneiverordnungsreport in den Jahren 2002 bis 2010 zwischen 1,0 und 1,5 Mio. DDD und geben keinen Hinweis auf aktuell ansteigende Anzahlen der Eradikationsbehandlungen.

PPI gehören inzwischen zu den am meisten verordneten Arzneimitteln überhaupt. Wie Abbildung 13 zeigt, betrifft die Steigerung der PPI-Verordnungsmengen alle, insbesondere aber die höheren Altersgruppen der Erwachsenen. Seit Sommer 2009 sind einige PPI (Omeprazol und Pantoprazol) in beschränkter Packungsgröße auch zum freien Verkauf zugelassen. Dabei wird im Rahmen der Selbstmedikation eine nur kurzzeitige Anwendung empfohlen.

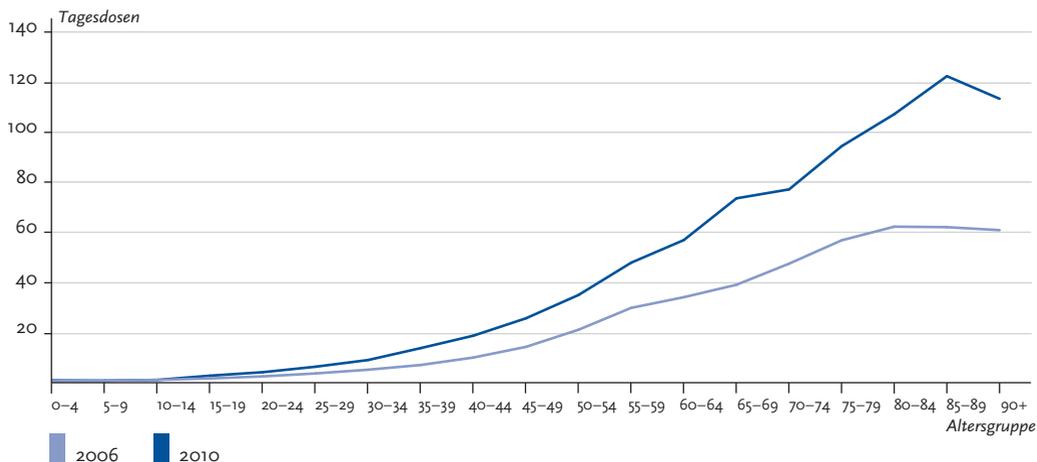
Dass der Kostenanteil für die verordneten Ulkustherapeutika, insbesondere für die PPI, in den vergangenen Jahren nicht genauso stark ausfiel wie der Mengenanstieg, liegt unter anderem daran, dass sich der Anteil der preiswerteren Generika (wirkstoffgleiche Nachahmerpräparate) erhöht hat. Betragen die durchschnittlichen Kosten je DDD der PPI für die GKV z. B. im Jahr 2006 noch 0,85 €, so waren es 2010 nur noch 0,39 € [166, 167].

Auf Ulkustherapeutika-Verordnungen entfielen 2010 in der GKV Kosten von 927 Millionen Euro. In den Jahren davor lagen diese teilweise sogar deutlich über einer Milliarde Euro. Viele Jahre lang wurden im Rahmen der Bemühungen um Kostendämpfung die hohen Kosten der PPI und die großen Einsparpotenziale durch stärkere Verordnung von Generika thematisiert (z. B. [168]). Entsprechend waren die höchsten Zuwachsraten der PPI-Verordnungen bei den preiswertesten Generika zu verzeichnen; folglich haben sich die Einsparpotenziale reduziert, sie sind aber noch nicht ausgeschöpft [169].

Ferner wurden ab 2006 für Deutschland einige DDD (hier im Sinne von empfohlenen Tagesdosen) für PPI-Analogpräparate gesenkt (z. B. bei Pantoprazol von 40 mg auf 20 mg), was zusätzlich zu einer Kostenreduktion beitragen könnte.

Die Wirksamkeit der unterschiedlichen Wirkstoffe der diversen PPI-Präparate wird weitgehend

Abbildung 13
Verordnete Tagesdosen von Ulkustherapeutika (ATC-Code A02) in der GKV 2006 und 2010 nach Altersgruppen, definierte Tagesdosen (DDD) pro Versicherte
Quelle: [41, 42]



als gleichwertig angesehen. Diskutiert werden Unterschiede bei möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, was zum Beispiel eine Bedeutung bei Älteren hat, die mehrere Medikamente, und diese zum Teil langfristig, einnehmen.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Absetzen der PPI bzw. das Unterbrechen der Einnahme insbesondere nach langzeitiger Anwendung sehr schwierig sein kann (z. B. [170, 171]). Auch deshalb erscheinen sorgsame Indikationsstellung, angemessene Dosierungen, gegebenenfalls intermittierende Einnahme und evtl. auch Versuche von schrittweiser Dosisreduktion wichtig.

7.4.3 Indikationen für PPI und Angemessenheit der Verordnungen

Ein wichtiger Diskussionspunkt ist, ob die PPI in Bezug auf Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer medizinisch angemessen aber auch wirtschaftlich eingesetzt werden. Dabei wird über die Gründe der starken Mengenausweitung der vergangenen Jahre und mögliche Anhaltspunkte für Über-, Unter- und/oder Fehlversorgung diskutiert.

Relativ unstrittig erscheint in dieser Diskussion, dass die erhebliche Mengenausweitung der PPI-Verordnungen nicht allein aus Veränderungen der Morbidität erklärt werden kann. Der Arzneiverordnungsreport konstatiert, dass der vermehrte klinische Einsatz der PPI einerseits deren Wirksamkeit bei Ulkuskrankheit, Refluxkrankheit und bei der Prävention von NSAR/ASS-Nebenwirkungen widerspiegelt, andererseits aber die Refluxerkrankung sicher nicht so stark zugenommen hat und die *H. pylori*-Verbreitung sogar abnimmt. Angenommen wird deshalb, dass die PPI auch bei der sehr häufigen funktionellen Dyspepsie eingesetzt werden, obwohl für diese Indikation die wissenschaftliche Evidenz nur durch wenige Studien gestützt wird [167].

Der Arzneimittelatlas 2008 vermutete, dass angesichts der gesunkenen Preise für die PPI die Indikationen für die Verordnungen weniger restriktiv als in der Vergangenheit gestellt wurden, sah aber 2008 keinen Grund, den Verbrauch als Überversorgung zu interpretieren [172].

Die Muster der PPI-Verordnungen untersuchte auch die Gmünder Ersatzkasse (GEK) anhand der Verordnungsdaten ihrer GKV-Versicherten [168]. Von den Versicherten, die ein PPI verordnet beka-

men, erhielten pro Jahr 53% eine Verordnung, 18% zwei, 10% drei und 19% vier und mehr Verordnungen. Für diejenigen, die über einen Zeitraum von vier Quartalen PPI verordnet bekamen, wurden alle für sie kodierten Diagnosen betrachtet. 18% dieser Diagnosen betrafen das Verdauungssystem, 15% das Muskel-Skelett-System (Zahlen von 2004). Die Analyse wertet dies als Hinweis darauf, dass PPI keineswegs überwiegend im Rahmen der Hauptindikationen »Gastritis und Duodenitis« sowie »Gastroösophageale Refluxkrankheit« eingesetzt werden, sondern zu einem großen Teil auch als Begleitmedikation für NSAR bzw. zur Verbesserung von deren Magenverträglichkeit dient [168].

Als wünschenswert sieht diese Analyse unter anderem, dass die Therapieempfehlungen für die jeweiligen Indikationen in Bezug auf die Dosierung und Anwendungsdauer differenzierter formuliert werden und dass die Versorgungsforschung mögliche Defizite im Umgang mit diesen Arzneimitteln aufdecken solle, um Effizienzpotenziale besser auszuschöpfen und eventuelle Über-, Unter- und Fehlversorgung zu verringern [168]. Eine wichtige Frage sei dabei, welche Dosierungs- und Verordnungsempfehlungen für eine »sekundäre« Begleitmedikation zu NSAR/ASS gelten sollen – im Unterschied zur »primär« vorgesehenen Anwendung bei gastrointestinalen Erkrankungen.

Auch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) befasste sich mit dem Thema PPI-Verordnungen und organisierte dazu 2006 einen Expertenworkshop [126]. Die Verordnung von PPI sei bei allen Diagnosen ICD-10: K21–K30 (siehe Tabelle 2) offensichtlich das Mittel der Wahl. Die Menge der verordneten PPI lasse eine probatorische (versuchsweise) Behandlung fast aller Patientinnen und Patienten mit diesen Krankheitsbildern vermuten [173]. Die Verordnungsmengen legten nahe, dass es bei PPI-Verordnungen einen großen Anteil von Langzeitbehandlungen und Wiederholungsverordnungen gebe [126].

Als ein weiterer Erklärungsansatz für die großen und anhaltend wachsenden Verordnungsmengen wird auch ein unangemessener Einsatz von PPI in Krankenhäusern diskutiert, insbesondere wenn die PPI im ambulanten Bereich nach der Entlassung nicht abgesetzt werden bzw. keine schrittweise Dosisreduktion (step-down) versucht wird. Es wird zudem diskutiert, dass PPI gerade in

der Langzeitanwendung oft in zu hohen Dosierungen eingesetzt würden und dass nach einer Akutbehandlung bei Reflux- und Ulkuskrankheit oft keine Dosisreduktion erfolge [174, 175].

Diese Problematik wird auch in anderen Ländern diskutiert (z. B. [176]). Studien in Großbritannien und den USA ergaben, dass dort ein sehr großer Teil aller stationär Behandelten im Krankenhaus PPI erhielt und mit dieser Verordnung entlassen wurde, wobei sehr oft keine Begründung dafür angegeben bzw. keine Hinweise auf die Anwendungsdauer mitgegeben wurden.

Auch eine Studie von 2006/07 aus Mecklenburg-Vorpommern stützt die Vermutung, dass es auch hierzulande Probleme mit evtl. unangemessenem Einsatz der PPI im Krankenhaus gibt, jedenfalls hinsichtlich nicht hinreichend begründeter Entlassungsmedikation und Weiterverordnung. In mehr als der Hälfte der Fälle gab es in den Entlassungsbriefen keine Begründung für die empfohlene Weiterbehandlung mit PPI, bzw. nur in einem Drittel der Fälle erfolgte die Angabe einer von der Studie als adäquat bewerteten Indikation. Rund zwei Drittel aller PPI-Verordnungen aus dem Krankenhaus wurden mindestens einen Monat lang durch die Hausärztinnen/Hausärzte fortgeführt [177].

7.5 Krankheitskosten

Die Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamts weist als sogenannte direkte Kosten für 2008 von insgesamt 254.280 Mio. € den Krankheiten des Verdauungssystems (ICD 10: K00–K93) 34.814 Mio. € zu, darunter den Krankheiten des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (ICD-10: K20–K31) 3.600 Mio. €. (Eine feinere Untergliederung der Krankheiten wird nicht gerechnet). Einrichtungsbezogen wurden von den o.g. 3.600 Mio. € den Krankenhäusern 766 Mio. €, den Arztpraxen 816 Mio. € und den Apotheken 1.420 Mio. € zugeordnet [178].

Von 2002 bis 2008 stiegen die der Krankheitsgruppe K20–K31 zugeordneten Kosten um rund 20 %, das ist etwas mehr als der Anstieg insgesamt mit 16 %. Verglichen mit der Kostenentwicklung für alle Krankheiten stiegen für K20–K31 die Kosten für Arztpraxen mit 29 % versus 23 % und besonders für Krankenhausbehandlung mit 45 % versus

14 % überproportional. Das weist auf eine gestiegene Bedeutung dieser Krankheitsgruppe hin. Welchen Anteil dabei Gastritis/Duodenitis und peptisches Ulkus haben (K25–K29), kann nur teilweise geschätzt werden. Ihr Anteil der stationären Belegungstage bezogen auf K20–K31 betrug immerhin 70 % (Zahlen von 2010) [127].

Die Kosten für Apotheken (dazu gehören die Arzneimittelkosten) waren für die Gruppe K20–K31 im Jahr 2008 jedoch nur 5 % höher als 2002. Das ist eine geringere Steigerung als für alle Krankheiten insgesamt mit 19 %.

8 Ausblick

Es ist anzunehmen, dass in Deutschland aufgrund des beschriebenen Kohorteneffekts die Verbreitung von *H. pylori* weiter zurückgehen wird. Der Rückgang dieses Risikos für Gastritis und gastroduodenale Ulzera könnte allerdings mehr als aufgewogen werden durch eine vermutlich weitere Zunahme des Verbrauchs von potenziell magenschädlichen Arzneimitteln insbesondere von NSAR und ASS. Angesichts der steigenden Anzahl Älterer in der Bevölkerung kann von einer entsprechenden Zunahme an potenziellen Indikationen für diese Arzneimittelanwendungen, z. B. für einen gefäßprotektiven ASS-Einsatz, ausgegangen werden.

Die Anteile der beiden derzeitigen Hauptrisikofaktoren (*H. pylori* und Arzneimittelnebenwirkungen) für Gastritis und Ulkus werden sich vermutlich weiter verändern, wobei auch die Einflüsse von weiteren Risiken wie Ernährungsweise, Stress und Tabakkonsum nicht zu vernachlässigen sind.

Wie sich das Auftreten und die Krankheitslast von Gastritis und Ulkus weiter entwickeln, wird wesentlich von der Dynamik der Risikofaktoren abhängen. Es spricht vieles dafür, dass – sowohl für die individuellen Fälle als auch für die epidemiologischen Aspekte – dem Zusammenwirken der vielfältigen Einflussfaktoren, z. B. von *H. pylori* mit Stress und Ernährung, stärkere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

Eine mögliche Verringerung der Krankheitslast könnte vermutlich durch die Beeinflussung der NSAR/ASS-Verschreibungsmuster erreicht werden.

Wünschenswert wäre, dass Komplikationen noch besser vorgebeugt werden kann sowie die

Sterblichkeit insbesondere bei komplizierten Krankheitsfällen verringert wird. Dabei wäre es unter anderem hilfreich, noch besser bzw. präziser zu wissen, bei welchen individuellen Risikokonstellationen verstärkt mit Komplikationen zu rechnen ist.

Vor allem mit den Protonenpumpenhemmern (PPI) stehen hochwirksame Arzneimittel zur Therapie und auch zur Prävention von Gastritis und gastroduodenalen Ulzera zur Verfügung. Die enorme Steigerung ihrer Verordnungsmengen seit der Einführung in den 1990er-Jahren ist zu einem Teil aus dem begleitenden Einsatz als Magenschutz bei der Anwendung von NSAR/ASS zu erklären. Häufig werden sie auch bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit eingesetzt. Anzunehmen ist, dass die PPI verbreitet auch bei funktioneller Dyspepsie zum Einsatz kommen.

Abgesehen von den hohen Kosten (deren Anstieg jedoch unter anderem durch verstärkten Generikaeinsatz gebremst wurde) wird der so stark verbreitete und weiter zunehmende Einsatz der PPI wegen deren auch langfristigen Nebenwirkungen inzwischen hinterfragt. Diskutiert wird, in welchen Dosierungen und welchen Anwendungsdauern bei welchen Indikationen die PPI verordnet werden sollten und wie eine angemessene Verschreibungspraxis erreicht werden kann. Ein Hauptproblem ist, dass es noch sehr viele Unklarheiten über optimale Dosierungen und Anwendungsdauern der PPI für die verschiedenen Indikationen gibt. Zudem müssten solche Erkenntnisse in die Praxis umgesetzt werden. Wünschenswert ist sicher ein sinnvoller, aber auch maßvoller Einsatz sowohl der NSAR/ASS als auch der PPI.

Auch in Bezug auf *Helicobacter pylori* gibt es noch viele offene Fragen, z. B. zu den Faktoren, die die Besiedlung beeinflussen und zu denen, die die Pathogenität dieses Erregers erhöhen. Die Resistenzentwicklung von *H. pylori* gegen die angewendeten Antibiotika muss weiterhin beobachtet werden, unter anderem, damit Therapieschemata angepasst werden können.

Im Zusammenhang mit der weiteren Erforschung des mikrobiellen Ökosystems des Menschen und den Folgen seiner Veränderung ist auch die Frage interessant, in welchen Zusammenhängen *H. pylori* mit anderen Erkrankungen steht, und ob dies eventuell zu einer neuen Bewertung des Faktors *Helicobacter* führen kann.

9 Literatur

- Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS et al. (1990) The Sydney System: a new classification of gastritis, 9th Congress of Gastroenterology (OMGE) 26.-31.8.1990, Sydney, Australia. Proceedings of the Working Party Report for the Sydney World Congress of Gastroenterology. Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1990, S 1–10
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. (1996) Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 20(10): 1161–1181
- Malfertheiner P (2007) Gastritis und peptisches Ulkus. In: Schölmerich J (Hrsg) *Medizinische Therapie 2007/2008*. Springer, Berlin, S 763–777
- Rugge M, Meggio A, Pennelli G et al. (2007) Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 56(5): 631–636
- Sipponen P, Varis K, Fräki O et al. (1990) Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 25(10): 966–973
- Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL (2009) Peptic ulcer disease. *Lancet* 374: 1449–1461
- Dorer MS, Talarico S, Salama NR (2009) *Helicobacter pylori*'s Unconventional Role in Health and Disease. *PLoS Pathogens* 5(10): 1–6 – e1000544
- Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S et al. (2005) Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 43: 163–194
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. (2006) Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 130(5): 1466–1479
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffman JC et al. (2009) S3-Leitlinie »*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit« der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 47: 68–102
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence

- Consensus Report. *Gut* 61: 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
<http://gut.bmj.com/content/61/5/646.long>
 (Stand: 13.05.2013)
12. McColl KEL, Gillen D (2009) Evidence that Proton-Pump Inhibitor Therapy induces the Symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 137(1): 20–22
 13. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L et al. (2009) Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* 137: 80–87
 14. Frieling T (2011) GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen Einnahme von Protonenpumpenhemmern. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 9(4): 7–14
 15. Wolfe MM (update 2012) Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate (www.uptodate.com, download 24.7.2012)
 16. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. (2006) Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296: 2947–2953
 17. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ et al. (2004) Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 292(16): 1955–1960
 18. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN et al. (2005) Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 294(23): 2989–2995
 19. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH et al. (2009) Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 301(20): 2120–2128
 20. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW et al. (2012) Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21(11): 1155–1172, DOI: 10.1002/pds.3329
 21. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M (2008) Management of Acute Bleeding from a Peptic ulcer. *N Engl J Med* 359(9): 928–937
 22. Biecker E, Heller J, Schmitz V et al. (2008) Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Deutsches Ärzteblatt* 105(5): 85–94
 23. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. (2010) International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Annals of Internal Medicine* 152(2): 101–113
 24. Neumann I, Martin J, Letelier LM et al. (2009) Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4, DOI: 10.1002/14651858.CD007999
 25. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. (2010) Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7, DOI: 10.1002/14651858.CD005415.pub3
 26. Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG et al. (2010) Kontrollendoskopie in der Gastroenterologie: Sinnvoll oder Ballast? *Dtsch Arztebl Int* 107(3): 30–36, DOI: 10.3238/aerztebl.2010.0030
 27. Sauerbruch T, Scheurken C (Hrsg) (2002) Empfehlungen der Dt. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. Demeter-Verlag c/o Thieme-Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. 2002
 28. Bundesärztekammer (2000) Empfehlung der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie. *Dtsch Arztebl* 97(8): A475–A487
 29. Riphaut A, Wehrmann T, Weber B et al. (2008) S3-Leitlinie »Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie«. *Z Gastroenterol* 46: 1298–1330
 30. in der Smitten S, Riphaut A, Wehrmann T (2009) Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie – Medikamentengabe (Beruhigungs-, Schlaf- und/oder Schmerzmittel) bei Spiegelungsuntersuchungen des Verdauungstraktes (in patientenfreundlicher Sprache) AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/014
 31. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) (2010) Empfehlungen zur Therapie bei Funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom, *Arzneiverordnung in der Praxis*. Band 37 Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) 2. Aufl., Juli 2010
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Reizdarmsyndrom.pdf> (Stand: 13.05.2013)

32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2004) CG17 Dyspepsia: full guideline <http://guidance.nice.org.uk/CG17/Guidance/pdf/English> (Stand: 13.05.2013)
33. Böger RH, Schmidt G (2011). Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2011 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 441–461
34. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 340(24): 1888–1899
35. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ (2001) Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 52: 563–571
36. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S (2004) Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 159(1): 23–31
37. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. (2004) Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 63: 759–766
38. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. (2006) Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55(12): 1731–1738
39. Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 1075–1078
40. Rostom A, Muir K, Dube C et al. (2007) Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 818–828, 828.e1–5
41. Coca V, Nink K, Schröder H (2007) Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2007 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 919–932
42. Coca V, Nink K (2011) Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2011 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 943–957
43. start (2008) Humanarzneimittelwirkstoffe: Handlungsmöglichkeiten zur Verringerung von Gewässerbelastungen – Eine Handreichung für die Praxis. Institut für sozial-ökologische Forschung (ISOE), Frankfurt a. M.; <http://www.start-project.de/downloads/start.pdf> (Stand: 13.05.2013)
44. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. (2005) Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 22(9): 795–801
45. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP et al. (2005) Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs — a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 22(4): 285–289
46. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT et al. (2002) Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 16(11): 1945–1953
47. Hein L (2011) Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2011 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 421–439
48. Nelson MR, Reid CM, Ames D et al. (2008) Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 189(2): 105–109
49. Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al. (2000) Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 46(1): 27–31
50. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA (2001) Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. *Am J Epidemiol* 153(11): 1089–1093

51. Christensen S, Riis A, Nørgaard M et al. (2006) Perforated peptic ulcer: use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 23(1): 45–52
52. Soll AH (update 2011) Unusual causes of peptic ulcer disease. UpToDate (www.uptodate.com, download 20.2.2012)
53. Loke YK, Trivedi AN, Singh S (2008) Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 27: 31–40
54. Moret C, Isaac M, Briley M (2009) Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology* 23(8):967–974
55. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT et al. (2010) There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 32(11-12): 1383–1391
56. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B (2011) Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2011 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer-Verlag, Berlin, S 813–858
57. Chan FK, Leung WK (2002) Peptic-ulcer disease. *Lancet* 360(9337): 933–941
58. Venerito M, Malfertheiner P (2010) Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Gastric and Duodenal Ulcers. *Helicobacter* 15: 239–250
59. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH (2002) Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359(9300): 14–22
60. Brenner H, Berg G, Lappus N et al. (1999) Alcohol Consumption and *Helicobacter pylori* Infection: Results from the German National Health and Nutrition Survey. *Epidemiology* 10: 214–218
61. Kuepper-Nybelen J, Thefeld W, Rothenbacher D et al. (2005) Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults. *Aliment Pharmacol Ther* 21(1): 57–64
62. Gao L, Weck MN, Stegmaier C et al. (2009) Alcohol consumption and chronic atrophic gastritis: Population-based study among 9.444 older adults from Germany. *Int J Cancer* 125: 2918–2922
63. Wu WK, Cho CH (2004) The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 94(4): 348–358
64. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O et al. (2000) Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 11(4): 434–439
65. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O et al. (2001) Tobacco and alcohol are risk factors of complicated peptic ulcers. A prospective cohort study. *Ugeskr Laeger* 163(38): 5194–5199
66. Nilsson S, Carstensen JM, Pershagen G (2001) Mortality among male and female smokers in Sweden: a 33 year follow up. *J Epidemiol Community Health* 55(11): 825–830
67. Hamilton M (1950) The personality of dyspeptics with special reference to gastric and duodenal ulcer. *Br J Med Psychol* 23(3-4): 182–198
68. Leiß O (2001) Ärztliche Weltbilder: Helicobacterisierung psychosomatischer Konzepte? *Dtsch Arztebl* 98(14): A-886–A-890
69. Moser G (2007) Stellenwert der Psychosomatik in der Gastroenterologie. In: Moser G (Hrsg) *Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie*. Wien, Springer, S 12–18
70. Levenstein S (2002) Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *J Consult Clin Psychol* 70(3): 739–750
71. Moser G (2007) Psychosomatische Aspekte des peptischen Ulkusleidens. In: Moser G (Hrsg) *Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie*. Wien, Springer, S 108–114
72. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S et al. (1998) Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 93(3): 311–316
73. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) (Hrsg) (2006) AWMF-Leitlinie Nr. 002/030 »Nacht- und Schichtarbeit«
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-030_S1_Nacht-_und_Schichtarbeit_07-2006_07-2011_01.pdf (Stand: 13.05.13)

74. Angerer P, Petru R (2010) Schichtarbeit in der modernen Industriegesellschaft und gesundheitliche Folgen. *Somnologie* 14(2): 88–97. DOI: 10.1007/s11818-010-0462-0
75. Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y et al. (1987) Peptic Ulcer is Prevalent Among Shift Workers. *Digestive Diseases and Sciences* 32(5):449–453
76. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A et al. (2008) Isolated *H. pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 103(1): 55–61
77. Marshall BJ, Warren JR (1984) Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 323(8390): 1311–1315 (PMID: 6145023)
78. Torres J, Backert S (2008) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 13(s1): 13–17
79. Stein J (2006) Molekulare Mikrobiologie und Immunpathogenese von *Helicobacter pylori*. In: Caspary WF, Kist M, Stein J (Hrsg) *Infektiologie des Gastrointestinaltraktes*. Heidelberg, Springer, S 151–158
80. Daugule I, Rowland M (2008) *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 13(s1): 41–46
81. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al. (2006) Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(3): 732–737
82. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H et al. (2008) Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS ONE* 3(7): e2836. DOI: 10.1371/journal.pone.0002836
83. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA (2007) An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 449: 811–818. DOI: 10.1038/nature06245
84. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. (2007) The Human Microbiome Project. *Nature* 449: 804–810. DOI: 10.1038/nature06244
85. Blaser MJ, Falkow S (2009) What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology* 7:887–894. DOI: 10.1038/nrmicro2245
86. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J (2008) Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 57(5): 561–567. DOI: 10.1136/gut.2007.133462
87. Arnhold IC, Dehzad N, Reuter S et al. (2011) *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 121(8): 3088–3093. DOI: 10.1172/JCI45041
88. Braden B, Kist M (2006) Epidemiologie und Diagnostik der *Helicobacter pylori*-Infektion. In: Caspary WF, Kist M, Stein J (Hrsg) *Infektiologie des Gastrointestinaltraktes*. Heidelberg, Springer, S 159–169
89. Weyermann M, Adler G, Brenner H et al. (2006) The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 17(3): 332–334
90. Bruce MG, Maarros HI (2008) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 13(s1): 1–6
91. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H (2009) Acquisition of *Helicobacter Pylori* Infection in Early Childhood: Independent Contributions of Infected Mothers, Fathers and Siblings. *Am J Gastroenterol* 104: 182–189
92. Linke S, Lenz J, Gemein M et al. (2010) Detection of *Helicobacter pylori* in biofilms by real-time PCR. *Int Journal of Hygiene and Environmental Health* 213: 176–182
93. Rothenbacher D, Bode G, Gonser T et al. (2001) *Helicobacter-pylori*-Infektion bei Kindern. Ausgewählte Ergebnisse der Ulmer Studien zu Prävalenz, Übertragung und Auswirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 98(15): A-986–A-989
94. Peters C, Schablon A, Harling M et al. (2011) The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Inf Dis* 11:154
95. Rothenbacher D, Brenner H (2003) Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes and Infection* 5: 693–703
96. Frenck RW, Clemens J (2003) *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and Infection* 5: 705–713
97. Marshall BJ (2002) Commentary: *Helicobacter* as the ‘environmental factor’ in Susser and Stein’s cohort theory of peptic ulcer disease. *Int J Epidemiol* 31(1): 21–22
98. De Martel C, Parsonnet J (2006) *Helicobacter pylori* Infection and Gender: A Meta-Analysis

- of Population-Based Prevalence Surveys. *Dig Dis Sci* 51(12): 2292–2301
99. Linz B, Balloux F, Moodley Y et al. (2007) An African Origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445: 915–918; DOI: 10.1038/nature05562
 100. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M (2008) Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Inter Med* 47(12): 1077–1083
 101. The-EUROGAST-Study-Group (1993) Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 34(12): 1672–1676
 102. Seher C, Thierfelder W, Dortschy R (2000) *Helicobacter pylori* – Prävalenz in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 62(11): 598–603
 103. Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B et al. (2007) Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 50: 757–770
 104. Seher C, Dortschy R, Thierfelder W et al. (unpublished) Seroprävalenz von *Helicobacter pylori* bei Kindern und Jugendlichen – Ergebnisse des Gesundheitsurveys für Kinder und Jugendliche (KiGGS) in Deutschland. Robert Koch-Institut, unveröffentlichter Bericht
 105. Rothenbacher D, Bode G, Berg G et al. (1999) *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis* 179(2): 398–402
 106. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H (2002) Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 1663–1668
 107. Bauer S, Krumbiegel P, Richter M et al. (2011) Influence of Sociodemographic Factors on *Helicobacter pylori* Prevalence Variability among Schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term Follow-up Study. *Cent Eur J Public Health* 19(1):42–45
 108. Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ et al. (2007) *Helicobacter pylori* colonisation and eczema. *J Epidemiol Community Health* 61(7): 638–640
 109. Kist M, Glocker E, Suerbaum S (2005) Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 48(6): 669–678
 110. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A et al. (2009) Medizinischer und gesundheitsökonomischer Nutzen der Untersuchung auf *Helicobacter pylori*-Besiedlung mittels ¹³C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, Bd. 93. DIMDI Köln http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta257_bericht_de.pdf (Stand: 13.05.2013)
 111. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA et al. (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 56(6): 772–781
 112. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffman JC et al. (2009) Klinische Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 106(49): 801–808. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0801
 113. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F et al. (2004) *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2): CD004062
 114. Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. (2006 update 2011) Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003840. DOI: 10.1002/14651858
 115. Nationales Referenzzentrum (NRZ) *Helicobacter* (2013) Die aktuelle Resistenzsituation (Stand Dezember 2012) <http://www.uniklinik-freiburg.de/nrzhelicobacter/live/resinet.html> (Stand: 13.05.2013)
 116. Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M et al. (2001) European Multicentre Survey of in Vitro Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 820–823. DOI: 10.1007/s100960100611
 117. Graham DY, Fischbach L (2010) *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 59: 1143–1153

118. Koletzko S, Richy F, Bontems P et al. (2006) Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 55(12): 1711–1716
119. Niv Y (2008) *H pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 14(10): 1477–1478
120. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2011) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
121. Knopf H, Ellert U, Melchert HU (1999) Sozialschicht und Gesundheit. *Gesundheitswesen* 61(Sonderheft 2): S169–S177
122. Senator für Arbeit, Frauen, Gesundheit, Jugend und Soziales des Landes Bremen (Hrsg) (2005) Gesundheitszustand – Gesundheitsverhalten. Erste Ergebnisse einer Umfrage bei Bürgerinnen und Bürgern des Landes Bremen. Bremen, Bremer Senat
123. Weck MN, Brenner H (2006) Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(6): 1083–1094
124. Adamu MA, Weck NW, Gao L et al. (2010) Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 25: 439–448
125. Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D et al. (2007) Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 26(6): 879–887
126. Brenner G (2007) Tätigkeitsbericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland – Berichtszeitraum: vom 1.7.2006 – 30.6.2007. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
127. Statistisches Bundesamt, Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (2012) www.gbe-bund.de
128. Imhof M, Epstein S, Ohmann C et al. (2007) Poor late prognosis of bleeding peptic ulcer. *Langenbeck's archives of surgery* 392(5): 587–591
129. Imhof M, Epstein S, Ohmann C et al. (2008) Duration of survival after peptic ulcer perforation. *World journal of surgery* 32(3):408–412
130. Bergmann E, Menzel R (1995) Krankenhausbehandlung nach Krankheitsarten in der DDR 1989, Teil 2. RKI-Heft 5/1995
131. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C et al. (2005) Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J of Gastroenterology* 40: 914–920
132. Europäische Kommission (2007) Health in the European Union. Special Eurobarometer 272e/Wave 66.2 – TNS Opinion & Social. http://ec.europa.eu/health/ph_publication/eb_health_en.pdf (Stand: 13.05.2013)
133. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J et al. (2006) Peptic ulcer disease in a general adult population. The Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol* 163(11): 1025–1034
134. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L et al. (2012) The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 36: 48–56
135. Metcalfe C, Davey Smith G, Sterne JA et al. (2005) Cause-specific hospital admission and mortality among working men: association with socioeconomic circumstances in childhood and adult life, and the mediating role of daily stress. *Eur J Public Health* 15(3): 238–244
136. Drever F, Bunting J, Harding D (1997) Male mortality from major causes of death. In: Drever F, Whitehead M (Ed) Health inequalities — Decennial supplement. London: Office for National Statistics; 1997, S 122–142
137. White C, Edgar G, Siegler V (2008) Social inequalities in male mortality for selected causes of death by the National Statistics Socioeconomic Classification, England and Wales, 2001–03. *Health Statistics Quarterly* 2008; 38(Summer): 19–32
138. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB (2006) Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 101(5): 945–953
139. RIVM – Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012) Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven

- <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/spijsverteringsstelsel/zweren-van-maag-en-twaalfvingerige-darm/> (Stand: 13.05.2013)
140. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA et al. (2003) Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 98(7): 1494–1499
 141. Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA (2006) Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 23(11): 1587–1593
 142. Thomsen RW, Riis A, Christensen S et al. (2006) Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care* 29(4): 805–810
 143. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J et al. (2009) Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974–2002. *BMC Gastroenterology* 9:25. DOI: 10.1186/1471-230X-9-25
 144. WHO (2004) The world health report 2004. Changing history. Genf, WHO
 145. WHO Regional Office for Europe (2012) Mortality Indicators (MDB) <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases> (download 14.06.2012)
 146. Levenstein S (2002) Commentary: peptic ulcer and its discontents. *Int J Epidemiol* 31(1): 29–33
 147. De Vries AC, Kuipers EJ (2010) Helicobacter pylori infection and Nonmalignant Diseases. *Helicobacter* 15 (s1): 29–33
 148. Arents NLA, Thijs JC, van Zwet AA et al. (2004) Does the declining prevalence of Helicobacter pylori unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease ? Trends over an 8 year period. *European J of Gastroenterol Hepatol* 16: 779–783
 149. Soll AH (update 2011) Epidemiology and etiology of peptic ulcer disease. UpToDate (www.uptodate.com, download 14.12.2011)
 150. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K et al. (2006) Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(9): 1082–1089
 151. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011) Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz – Langfassung Version 1.2 www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz (Stand: 13.05.2013)
 152. Rostom A, Dube C, Wells GA et al. (2002) Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4): CD002296
 153. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. (2005) Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 352(3): 238–244
 154. Froh S (2010) Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept? *Arzneimitteltherapie* 28: 37–44
 155. Weinhouse GL (update 2011) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. UpToDate (www.uptodate.com, download 02.05.2012)
 156. Vorobjova T, Watanabe T, Chiba T (2008) Helicobacter pylori immunology and vaccines. *Helicobacter* 13(s1): 18–22
 157. Müller A, Solnick JV (2011) Inflammation, Immunity and Vaccine Development for Helicobacter pylori. *Helicobacter* 16 (s1): 26–32
 158. DIMDI (2012) ICD-10-GM Version 2012, Kapitel XI – Krankheiten des Verdauungssystems (K00–K93), <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2012/block-k20-k31.htm> (Stand: 13.05.2013)
 159. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesarztregister. An der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte mit Berechtigung zum Führen einer Schwerpunktbezeichnung www.gbe-bund.de
 160. Brenner G, Koch H, Kerek-Bodden H et al. (2007) Diagnosen als Gegenstand der Versorgungsforschung zur Analyse der Morbidität ambulanter Patienten. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 50(8): 1021–1027

161. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, ZI-ADT-Panel (2012) Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen in Nordrhein, in www.gbe-bund.de.
162. Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz (Hrsg) (2007) Basisbericht 2006/2007
163. Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin (2012) Gesundheits- und Sozialinformationssystem (GSI) Indikator 3.19 <http://www.gsi-berlin.info/> (Stand: 13.05.2013)
164. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2012) Auswertung der Frequenzstatistik der vertragsärztlichen Versorgung für GOP 13400: Zusatzpauschale Ösophago-Gastroduodenoskopie.
165. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2009) Ergebnisse der GKV-Statistik KM6 <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung.html> (Stand: 13.05.2013)
166. Mössner J (2007) Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2007 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 667–694
167. Mössner J (2011) Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2011 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, S 699–728
168. Glaeske G, Janhsen K (2007) GEK-Arzneimittel-Report 2007. Bremen, Schwäbisch Gmünd: Asgard-Verlag; 2007. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Vol 55)
169. Schwabe U (2011) Arzneiverordnungen 2010 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2011) Arzneiverordnungs-Report 2011. Springer-Verlag, Berlin, S 3–42
170. Björnsson E, Abrahamsson H, Simren M et al. (2006) Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 24:945–954
171. McKay AB (2008) Overprescribing PPIs. An old problem. *BMJ* 336: 109
172. Häußler B, Höer A, Hempel E et al. (2008) Arzneimittelatlas 2008. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Urban & Vogel. München
173. Brenner G (2008) Die Verordnungsmenge von Protonenpumpenhemmern vor dem Hintergrund behandelter Patienten mit Krankheiten des Oesophagus, des Magens und des Duodenums. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 102(2): 122–124
174. Böhler D, Neumann KH (2010) Der deutsche Arzneimittelmarkt. Reform- oder neuordnungsbedürftig? In: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2010. Beiträge und Analysen. S 192–210
175. Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB) (Stand 2010) Arzneimittel im Blickpunkt Nr. 18/2009. Protonenpumpeninhibitoren auf dem Vormarsch. <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/Blickpunkt/KVB-100825-WIS-Protonenpumpeninhibitoren-auf-dem-Vormarsch-AiB-Ausgabe-18-Version02.pdf> (Stand: 13.05.2013)
176. Forgacs I, Loganayagam A (2008) Overprescribing proton pump inhibitors is expensive and not evidence based. *BMJ* 336: 2–3
177. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G et al. (2010) Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 1265–1271
178. Statistisches Bundesamt, Krankheitskostenrechnung (2012) Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland www.gbe-bund.de

10 Glossar

analgetisch	schmerzlindernd
Antazida	Magensäure bindende Arzneimittel
antiphlogistisch	entzündungshemmend
ASS	Acetylsalicylsäure (Arzneimittel, z. B. Aspirin®)
Atrophie, atrophisch	Gewebeschwund
Bikarbonat	Salz der Kohlensäure, im Gegensatz bzw. als Ausgleich zur Magensäure basisch wirkend
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe
CAG	Abk. für chronische atrophische Gastritis
Cox-2-Hemmer, Coxibe	Medikamentengruppe; selektive NSAR, die vorzugsweise das Cox-2-Enzym hemmen
DDD, defined daily dose	»definierte Tagesdosis«, angenommene durchschnittliche Tagesdosis eines Arzneimittels
Endoskopie, endoskopisch	Diagnose (und ggf. Therapie) in Körperhöhlen mit entsprechenden Instrumenten
Gastroenterologie	Teilgebiet der Inneren Medizin, welches sich speziell mit dem Verdauungssystem befasst
gastrointestinal	Magen und Darm betreffend
Gastroskopie, Gastroduodenoskopie	»Magenspiegelung«, endoskopische Untersuchung, die meist Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm umfasst
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
<i>Helicobacter pylori</i>	im menschlichen Magen siedelnde Bakterienspezies
histologisch	feingeweblich
Läsion	eigentlich »Verletzung«, hier im Sinne eines oberflächlichen Gewebedefekts
metaplastisch	Zellveränderung, Umwandlung einer Gewebeart in eine andere (z. B. tumoröse)
Mukosa	Schleimhaut, z. B. Magenschleimhaut
NSAR, NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika engl. non-steroidal antiinflammatory drugs
obere gastrointestinale Blutung	Blutung aus Speiseröhre, Magen oder Zwölffingerdarm
pathogen, Pathogenität	krankmachend, das Potenzial krank zu machen
peptisches Ulkus	zusammenfassend für Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre
PKV	private Krankenversicherung
PPI	Protonenpumpeninhibitoren, Protonenpumpenhemmer, »Säureblocker«
Pylorus	Magenausgang, Magenpförtner
Rebound	(verstärktes) Wiederauftreten einer Erkrankung nach Absetzen eines Arzneimittels
tNSAR	Medikamentengruppe; traditionelle/nichtselektive NSAR (im Gegensatz zu den »selektiven« Coxiben)
Ulkus, gastroduodenales Ulkus, Plural: Ulzera	Geschwür; im Magen oder Zwölffingerdarm; Gewebedefekt bis ins Schleimhautuntergewebe
ulzerogen	die Entwicklung von Geschwüren (Ulzera) begünstigend
Virulenz	Infektionskraft eines Erregers

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie.

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Redaktion

Robert Koch-Institut
Gesundheitsberichterstattung
Elisabeth Gaber, PD Dr. Thomas Lampert
General-Pape-Straße 62
12101 Berlin

Autor und Autorin

PD Dr. med. Dr. PH Reinhard Bornemann
Universität Bielefeld
Dipl.-Math. Elisabeth Gaber
Robert Koch-Institut, Berlin

Abonnentenservice

Die Hefte »Gesundheitsberichterstattung des Bundes« können im Abonnement oder als einzelne Hefte kostenlos bezogen werden.

Zitierweise

Robert Koch-Institut (Hrsg) (2013)
Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre.
Gesundheitsberichterstattung
des Bundes. Heft 55. RKI, Berlin

Grafik/Satz

Gisela Dugnus
Robert Koch-Institut

Druck

Ruksaldruck, Berlin

ISBN 978-3-89606-220-8
ISSN (Print) 1437-5478
ISSN (Internet) 2192-8851

Adressen

Robert Koch-Institut
Gesundheitsberichterstattung
Postfach 650261
13302 Berlin
Tel.: 030-18754-3400
Fax: 030-18754-3513
E-Mail: gbe@rki.de
www.rki.de/gbe

Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn
Gruppe H 1
Gesundheit, Soziales
Graurheindorfer Straße 198
53117 Bonn
Tel.: 0228-99643-8121
Fax: 0228-99643-8996
E-Mail: gbe-bund@destatis.de
www.gbe-bund.de

Die politische und finanzielle Verantwortung für die Gesundheitsberichterstattung des Bundes liegt beim Bundesministerium für Gesundheit.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit
mit dem Statistischen Bundesamt

Heft 55

September 2013

Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre

Berlin: Robert Koch-Institut

ISBN 978-3-89606-220-8

ISSN (Print) 1437-5478

ISSN (Internet) 2192-8851

Stomach complaints are still a common health problem. According to the results of a recent survey conducted by the Robert Koch Institute, a fifth of the adult population of Germany has had a medically diagnosed gastritis at some time or other, and seven percent a gastric or duodenal ulcer (ulcus). The latter is a severe form of illness which can involve serious complications.

Opinions as to the cause of gastritis and ulcus, as well as the proportional significance of the risks, have changed considerably in recent years. Prior to the discovery in the 1980s of widespread bacterial colonisation with *H. pylori* and the contribution this makes towards the development of inflammations and ulcers, psychosomatic causes were regarded as being of greatest significance.

Whereas the spread of *H. pylori* is on a sharp decline in Germany, the further increase in the use of medications which have the potential to damage the stomach (e.g. NSAID and ASA) is gaining in significance. Other factors such as tobacco consumption, psycho-social stress and nutrition also play a role, however, and the interplay of the influences is very complex.

With proton pump inhibitors (PPI), highly effective medications for treatment and prevention also known as “gastric protection” have become available in the meantime, but the continuing sharp increase in the consumption thereof can pose problems too.

Nach wie vor sind Magenbeschwerden ein häufiges Gesundheitsproblem. Nach aktuellen Studienergebnissen des Robert Koch-Instituts hatten ein Fünftel der Erwachsenen in Deutschland schon einmal eine ärztlich diagnostizierte Gastritis, sieben Prozent schon einmal Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulkus). Letztere sind eine schwerere Krankheitsform, bei der es zu ernststen Komplikationen kommen kann.

Sowohl die Sicht auf die Ursachen von Gastritis und Ulkus als auch die anteilige Bedeutung der Risiken haben sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verändert. Vor der in den 1980er-Jahren gelungenen Entdeckung der weit verbreiteten bakteriellen Besiedlung mit *H. pylori* und dessen Beitrag zur Entstehung von Entzündungen und Geschwüren wurde vor allem psychosomatischen Ursachen eine große Bedeutung zugeschrieben. Während in Deutschland die Verbreitung von *H. pylori* stark zurückgeht, gewinnt die weiter zunehmende Anwendung von potenziell magenschädigenden Arzneimitteln (z. B. NSAR und ASS) eine wachsende Bedeutung. Weitere Faktoren, wie Tabakkonsum, psychosoziale Belastungen und Ernährung, spielen aber auch eine Rolle, und das Zusammenwirken der Einflüsse ist sehr komplex. Mit den Protonenpumpenhemmern (PPI) stehen inzwischen hochwirksame Arzneimittel für die Behandlung und zur Prävention (»Magenschutz«) zur Verfügung. Aber auch deren anhaltend starker Verbrauchsanstieg ist nicht unproblematisch.



© Robert Koch-Institut

ISBN 978-3-89606-220-8

ISSN (Print) 1437-5478

ISSN (Internet) 2192-8851

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit