

S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit¹

S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease

Autoren

W. Fischbach¹, P. Malfertheiner^{2*}, P. Lynen Jansen³, W. Bolten⁴, J. Bornschein⁵, S. Buderus⁶, E. Glocker⁷, J. C. Hoffmann⁸, S. Koletzko⁹, J. Labenz¹⁰, J. Mayerle¹¹, S. Miehlke¹², J. Mössner¹³, U. Peitz¹⁴, C. Prinz¹⁵, M. Selgrad¹⁶, S. Suerbaum¹⁷, M. Venerito², M. Vieth¹⁸

Verantwortlich für die DGVS:

W. Fischbach¹, P. Malfertheiner²

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 5.2.2016
akzeptiert 10.2.2016

Ansprechpartner bzgl. Organisation der Aktualisierung

PD Dr. med. Petra Lynen Jansen
DGVS Geschäftsstelle,
Olivaer Platz 7, 10707 Berlin
Tel.: ++49-30-3198315000
Email: lynen@dgvs.de

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102967>
Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach
Medizinische Klinik II, Klinikum Aschaffenburg
Am Hasenkopf
63739 Aschaffenburg
Germany
Tel.: ++ 49/60 21/32 30 10
Fax: ++ 49/60 21/32 30 31
med2-aschaffenburg@t-online.de

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Leitlinienreport

- 1 Geltungsbereich und Zweck
- 2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen
- 3 Methodologische Exaktheit
- 4 Externe Begutachtung und Verabschiedung
- 5 Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten
- 6 Verbreitung und Implementierung
- 7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Kapitel 2 Themenkomplexe

- 1 Epidemiologie
- 2 Diagnostik
- 3 Indikation zur Therapie
- 4 Prävention
- 5 Therapie der H. pylori-Infektion
- 6 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen
- 7 Nicht mit H. pylori-assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen

Kapitel 3 Abkürzungsverzeichnis

Literatur

Kapitel 1: Leitlinienreport

1 Geltungsbereich und Zweck Auswahl des Leitlinienthemas

Auch wenn nach internationalen, populationsbasierten Studien die Prävalenz der Helicobacter pylori (H. pylori)-Infektion in den letzten Jahren abgenommen hat, bleibt etwa 50% der Weltbevölkerung im Erwachsenenalter über 40 Jahren weiterhin von dieser Infektion betroffen. Anerkannte Präventionsstrategien existieren nicht. Eine wirksame Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.

Die H. pylori-Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis. Mögliche Komplikationen oder Folgeerkrankungen sind dyspeptische Beschwerden, die gastroduodenale Ulkuskrankheit, das distale Magenkarzinom, das primäre gastrale MALT-Lymphom und extradigestive Erkrankungen [1]. Aufgrund der nach wie vor bestehenden Bedeutung der H. pylori-Infektion und neuer Erkenntnisse erfolgen eine Aktualisierung und Weiterentwicklung der Leitlinie von 2009 [2].

Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie von 2009 wird überarbeitet. Neue Erkenntnisse zu Definition, Epidemiologie und Resistenzlage von H. pylori sowie Fortschritte in der Diagnostik und Therapie werden bewertet und integriert.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie spricht Empfehlungen für Erwachsene aus, die von einer H. pylori-Infektion, deren Folgeerkrankungen oder der nicht mit H. pylori-assoziierten gastroduodenalen Ulkuskrankheit betroffen sind. Spezifische Aspekte der Infektion bei Kindern werden in einem gesonderten Kapitel behandelt.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie gilt sowohl für die ambulante als auch die stationäre medizinische Versorgung und behandelt Prävention, Diagnostik und Therapie in der primärärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

¹ Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DKG) und GastroLiga (AWMF Register-Nr. 021 – 001 – Aktualisierung).

* Gleichberechtigte durch die DGVS mandatierte Koordinatoren der Leitlinie.

Anwenderzielgruppe

Alle an der Beratung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung beteiligten Ärzte werden adressiert.

2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Herrn Professor Fischbach, Aschaffenburg, und Herrn Professor Malfertheiner, Magdeburg, beauftragte. Frau PD Dr. med. Lynen-Jansen, DGVS- Geschäftsstelle Berlin, stand bei methodischen Fragestellungen beratend zur Seite und übernahm organisatorische Aufgaben.

Bei der Zusammenstellung der Experten für die zu bearbeitenden Themenkomplexe wurde auf eine für die klinischen Fragestellungen repräsentative Besetzung geachtet. Die für das Thema relevanten Fachgesellschaften wurden angeschrieben und gebeten, Mandatsträger für ihre Organisationen zu benennen. Die Anmeldung der Leitlinie wurde am 1.7.2013 auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Experten und Anwender aus den verschiedenen Versorgungsstufen wurden berücksichtigt.

Folgende Fachgesellschaften/Organisationen nahmen teil:

- ▶ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Mandatsträger: Mössner
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.
Mandatsträger: Vieth, Eck, Röcken
- ▶ Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
Mandatsträger: Koletzko, Buderus, Berger
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)
Mandatsträger: Kellner, Bolten
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
Mandatsträger: Glocker, Suerbaum
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauforschung e. V. (DKG)
Mandatsträger: Nickenig
- ▶ Gastroliga (als Vertreterin der Patienten)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) sagte eine Beteiligung ab. Die allgemeinmedizinische Perspektive wurde durch M. Hollenz, Rödental, vertreten.

Am 21.5.2014 erfolgte ein erstes Treffen (Kick-off-Treffen) der Koordinatoren, Mandatsträger und der Leiter der Arbeitsgruppen, bei dem Besetzung der Themenkomplexe festgelegt wurde.

Durch die Koordinatoren wurde vorab eine Recherche nach aktuellen Leitlinien, Metaanalysen, systematischen Reviews und randomisierten Studien durchgeführt, auf deren Basis die Empfehlungen der alten Leitlinie diskutiert wurden. Es wurde festgelegt, welche Empfehlungen unverändert übernommen, überarbeitet oder gestrichen werden sollten. Neue Empfehlungen wurden auf Vorschlag der Teilnehmer oder auf Basis der von Herrn Fischbach seit 2009 dokumentierten Kommentare, Fragen und Vorschläge zur alten Leitlinie ergänzt.

Für jeden Themenkomplex wurde eine Person benannt, die für die Literaturrecherche zuständig war. Bei der personellen Besetzung der einzelnen Themenkomplexe wurden, wenn möglich, Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt:

Themenkomplex 1: Epidemiologie

Leiter	Mayerle	Greifswald	DGVS
Mitglied	Scherübl	Berlin	DGVS
Mitglied	Storr	München	DGVS
Mitglied	Venerito	Magdeburg	DGVS
Mitglied	Rad	München	DGVS
Literaturrecherche	Venerito		

Themenkomplex 2: Diagnostik

Leiter	Glocker	Freiburg	DGHM
Leiter	Peitz	Münster	DGVS
Mitglied	Suerbaum	Hannover	DGHM
Mitglied	Leodolter	Herne	DGVS
Mitglied	Rosien	Hamburg	DGVS
Mitglied	Vabanova	Magdeburg	
Literaturrecherche	Vieth, Peitz		

Themenkomplex 3: Indikation zur Therapie

Leiter	Fischbach	Aschaffenburg	DGVS
Leiter	Mössner	Leipzig	DGIM
Mitglied	Layer	Hamburg	DGVS
Mitglied	Eck	Aschaffenburg	DGP/BDP
Mitglied	Koop	Berlin	DGVS
Mitglied	Mönnikes	Berlin	DGVS
Mitglied	Kellner	München	DGRh
Literaturrecherche	Fischbach, Eck		

Themenkomplex 4: Prävention

Leiter	Malfertheiner	Magdeburg	DGVS
Leiter	Vieth	Bayreuth	DGP/ BDP/ DGVS
Mitglied	Flieger	Rüsselsheim	DGVS
Mitglied	Meining	München	DGVS
Mitglied	Möhler	Mainz	DGVS
Mitglied	Bornschein	Cambridge	DGVS
Mitglied	Ebert	Mannheim	DGVS
Literaturrecherche	Bornschein		

Themenkomplex 5: Therapie der Helicobacter pylori-Infektion

Leiter	Labenz	Siegen	DGVS
Leiter	Miehleke	Hamburg	DGVS
Mitglied	Madisch	Hannover	DGVS
Mitglied	Wagner	Deggendorf	DGVS
Mitglied	Selgrad	Magdeburg	DGVS
Literaturrecherche	Miehleke, Selgrad		

Themenkomplex 6: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Leiter	Koletzko	München	GPGE
Leiter	Buderus	Bonn	GPGE
Mitglied	Berger	Datteln	GPGE
Literaturrecherche	Koletzko		

Themenkomplex 7: Nicht mit *Helicobacter pylori*-assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen

Leiter	Hoffmann	Ludwigshafen	DGVS
Leiter	Prinz	Wuppertal	DGVS
Mitglied	Röcken	Kiel	DGP/BDP
Mitglied	Bolten	Wiesbaden	DGRh
Mitglied	Gross	München	DGVS
Mitglied	Jung	Mainz	DGVS
Mitglied	Schepp	München	Gastro- liga
Mitglied	Nickenig	Bonn	DKG
Mitglied	Siegmund	Berlin	
DGVS Literatur- recherche	Hoffmann, Prinz		

3 Methodologische Exaktheit Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Um den Aktualisierungsbedarf festzulegen wurden durch die Koordinatoren Kommentare und Ergänzungsvorschläge seit 2009 gesammelt.

Im Vorfeld des ersten Treffens führten die Koordinatoren eine Suche nach verfügbaren Quellen aggregierter Evidenz durch. Existierende Leitlinien und Metaanalysen wurden auf dem Kick-off-Treffen vorgestellt. Die erweiterte Literatursuche erfolgte in Pubmed und Cochrane databases. Weitere Artikel und Studien konnten bei Bedarf mit einbezogen werden.

Alle Suchergebnisse sowie alle relevanten Publikationen im Volltext wurden über ein webbasiertes Leitlinienportal der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt.

Literatur wurde bis zum Termin der Konsensuskonferenz am 18.3.2015 berücksichtigt.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung:

Auf Grundlage der Literatur wurden die Empfehlungen durch die AG-Leiter aktualisiert bzw. neu erarbeitet und zunächst im Email-Umlaufverfahren innerhalb der einzelnen Themenkomplexe abgestimmt. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann (☉ **Tab. 1**). Die Empfehlungen wurden in einem Delphiverfahren von allen Leitlinienmitarbeitern mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, unentschieden, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit ja abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit ja abgestimmt worden waren, wurden bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet (☉ **Tab. 2**).

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphirunde wurden von den Koordinatoren gesichtet und ausgewertet. Alle Empfehlungen, die in der ersten Abstimmung weniger als 95 % Zustimmung erhalten hatten, wurden innerhalb der Themenkomplexe überarbeitet und auf der abschließenden Konsensus-

Tab. 1 Schema zur Graduierung von Empfehlungen.¹

Syntax	Beschreibung
soll	starke Empfehlung
sollte	Empfehlung
kann	Empfehlung offen

¹ Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert.

Tab. 2 Konsensfindung.

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
mehrheitliche Zustimmung	50 – 75
kein Konsens	< 50

Tab. 3 Zeitplan.

März 2013	Bauftragung der Koordinatoren durch die DGVS
Juli 2013	Anmeldung bei der AWMF
Mai 2014	Kick-off-Treffen Berlin
Februar 2015	Delphiverfahren
März 2015	Konsensuskonferenz Berlin

konferenz erneut diskutiert. Die Konferenz wurde unabhängig durch Herrn Professor Fischbach und Frau PD Dr. Lynen moderiert. In einem nominalen Gruppenprozess wurden Änderungsvorschläge gesammelt, dokumentiert und anschließend eine finale Version mittels TED-System abgestimmt. Das Ergebnis der Abstimmung wurde dokumentiert und die Konsensusstärke gemäß ☉ **Tab. 2** festgelegt. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgte die finale Überarbeitung der Kommentare durch die Leiter der Themenkomplexe und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinatoren.

4 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde allen beteiligten Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegt und von diesen verabschiedet. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung.

5 Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten

Die Leitlinie wurde von der DGVS finanziert. Vertreter der pharmazeutischen Industrie waren nicht am Prozess der Leitlinienentwicklung beteiligt, um Neutralität und Unabhängigkeit zu wahren. Vor Beginn der Konsensuskonferenz legten alle Teilnehmer ihre potenziellen Interessenskonflikte offen. Hierfür wurden Interessenskonflikte schriftlich mithilfe eines Formblattes der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), das materielle und immaterielle Interessen umfasst, festgehalten und der Leitliniengruppe tabellarisch zur Verfügung gestellt. Die Bewertung der Angaben zu Interessenskonflikten erfolgte durch die gesamte Leitliniengruppe. Potenzielle Interessenskonflikte wurden offen diskutiert. Einstimmig wurde beschlossen, dass Personen mit potenziellen Interessenskonflikten bei Abstimmungen über Empfehlungen, die von diesen Interessenskonflikten berührt werden könnten, sich ihrer Stimme enthalten. Eine Übersicht potenzieller Interessenskonflikte ist im Anhang dargestellt.

6 Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie sowie der Methodenreport werden auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) zum freien Download zur Verfügung gestellt. Die Langversion der Leitlinie wird in der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ in deutscher Sprache publiziert. Unterstützend wird eine Leitlinien-App zur Verfügung gestellt. Die Leitlinienempfehlungen werden darüber hinaus auf den Kongressen und themenbezogenen Fortbildungsveranstaltungen der DGVS vorgestellt.

7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre (Juli 2020). Eine Überarbeitung der Leitlinie bei veränderter Datenlage erfolgt gegebenenfalls auch früher. Das Aktualisierungsverfahren wird koordiniert durch die DGVS Geschäftsstelle.

Kapitel 2: Themenkomplexe



1. Epidemiologie

Empfehlung/Statement 1.1

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion variiert mit der geografischen Verteilung (Industrienationen und Entwicklungsländer), der ethnischen Zugehörigkeit und dem sozioökonomischen Status. Sie zeigt eine altersabhängige Zunahme. Die *H. pylori*-Infektion hat in den letzten Dekaden weltweit abgenommen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion variiert stark zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern, verschiedenen Regionen (z. B. UK 13,4%, Korea 80,8%) und auch innerhalb einzelner Gesellschaften [3]. Es wird angenommen, dass 50% der erwachsenen Weltbevölkerung mit *H. pylori* infiziert ist [4]. Unterschiede in der Prävalenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen sind Folge einer unterschiedlichen Expositionintensität gegenüber *H. pylori* (sozioökonomische Faktoren, Ernährungs- und Umweltfaktoren) [5–7]. Auch die genetische Veranlagung des Menschen spielt eine Rolle. So wurde kürzlich ein Toll-like-Rezeptor 1 (TLR1) Polymorphismus als Suszeptibilitätsgen in einem populationsbasierten Ansatz in zwei unabhängigen Kohorten identifiziert [8]. Nach Immigration in ein Industrieland stellt das Geburtsland einen Risikofaktor für eine Infektion mit *H. pylori* dar, wobei das Risiko negativ mit der Aufenthaltsdauer im Immigrationsland korreliert [9]. Die Prävalenz der Infektion ist vom sozioökonomischen Status (Beruf, Einkommen, Wohnungssituation) insbesondere während der Kindheit, in der die Übertragung am häufigsten stattfindet, abhängig [10]. Innerhalb einer Population weist sie eine altersabhängige Zunahme (ca. 1% pro Lebensjahr in den Industrienationen) auf. Dies wird als Ausdruck eines Geburtskohorteneffektes interpretiert [11, 12]. Die Prävalenz der Infektion ist in den Entwicklungsländern bereits im Alter von unter 20 Jahren hoch und kulminiert in der dritten Lebensdekade [13].

Empfehlung/Statement 1.2

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in Deutschland liegt zwischen 3% (Kinder) und 48% (Erwachsene). Sie ist deutlich höher bei Immigranten (36–86%).

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion beträgt bei deutschen Kindern im Alter von 4 Jahren 3,0% [14] und im Alter zwischen 5 und 7 Jahren 5–7% [15]. Wesentlicher Faktor für die Infektion im Kindesalter ist der Infektionsstatus der Mutter (OR 13,0; 95% KI 3,0–55,2) [14]. Zuletzt hat sich die Infektionsrate bei Kindern stabilisiert, eine weitere Abnahme ist nicht zu verzeichnen [16]. Bei Frauen/Männern im Alter unter 30 Jahren liegt die Durchseuchungsrate bei 19/25%, bei über 30-Jährigen bei 35/55% und im Alter über 65 Jahre bei 69/90% [17, 18]. Interessanterweise nimmt das Risiko für eine *H. pylori*-Infektion in Deutschland mit der Zahl der Geschwister zu (OR 1,65). Wird jedoch für Alter, Geschlecht, Ausbildung, Auftreten von Magenkarzinomen in der Familie, Nikotin und Alkoholkonsum korrigiert, so zeigt sich keine erhöhte Prävalenz mehr [19]. Auch in Deutschland besteht eine große Variation der *H. pylori*-Prävalenz in Abhängigkeit von der Abstammung und dem Geburtsland. Bei Immigranten aus der Türkei wird die Prävalenz mit 30% angegeben gegenüber 44,5% bei Türken, die in der Türkei leben und 13% bei Deutschen in einer altersgematchten Kohorte [20].

Empfehlung/Statement 1.3

Die Übertragung von *H. pylori* erfolgt von Mensch zu Mensch. Der genaue Übertragungsmodus (oral-oral, gastral-oral, fäkal-oral bzw. deren Kombination) ist unklar.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

H. pylori kann aus Erbrochenem, Stuhl und Speichel kultiviert werden [21]. Insbesondere der erbrochene Mageninhalt weist eine hohe Bakteriendichte auf [22]. *H. pylori*-Übertragungen auf Kontaktpersonen wurden nach Ausbrüchen akuter gastrointestinaler Infektionen beobachtet [23]. Der enge Kontakt mit durch *H. pylori*-kontaminierten Körpersekreten innerhalb von Familien erklärt das intrafamiliär gehäufte Auftreten der Infektion. Interessanterweise findet die Ansteckung mit *H. pylori* außerhalb der Familie nicht gleichermaßen statt, wie in einer Metaanalyse aus 16 Studien von Kindern im Kindergarten bzw. in Krippen gezeigt wurde [24]. Denkbar wäre, dass die erhöhte Übertragungsrates innerhalb der Familie durch Suszeptibilitätsgene wie z. B. TLR1 vermittelt wird [7]. Es bestehen keine eindeutigen Hinweise auf eine zoonotische Übertragung von *H. pylori*, wobei jedoch der Keim auch in Primaten und, seltener, in anderen Tieren nachgewiesen werden konnte [25–27].

Empfehlung/Statement 1.4

Der enge Kontakt von Kindern mit *H. pylori*-infizierten Familienangehörigen stellt den wichtigsten Übertragungsweg dar.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die intrafamiliäre Übertragung von *H. pylori* ist gut belegt [28–31]. Es besteht eine hohe molekularbiologische maternale Über-

einstimmung einzelner übertragener *H. pylori*-Stämme mit denjenigen der infizierten Kinder [32, 33]. Die Zahl der Familienmitglieder und die Größe des Wohnraumes werden als zusätzliche Risikofaktoren aufgeführt [34]. Das Stillen von Neugeborenen hat keinen Einfluss auf die Übertragung von *H. pylori* [35, 36]. Vor allem ältere infizierte Geschwister stellen einen Prädiktor für eine *H. pylori*-Infektion dar [37]. Die Inzidenzrate der *H. pylori*-Infektion ist am höchsten bei Kindern unter 3 Jahren und nimmt ab einem Alter von 5 Jahren deutlich ab [38]. Eine transiente Infektion im Kindesalter ist beschrieben [39].

Empfehlung/Statement 1.5

Eine Kontamination von Trinkwasser und Nahrungsmittel mit *H. pylori* ist beschrieben. Die Keimübertragung durch Gewässer oder Abwässer wird kontrovers diskutiert.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Bedeutung von Gewässern und Abwässern als mögliche Infektionsquelle wird kontrovers diskutiert [40–44]. Obwohl *H. pylori*-DNA in Gewässern und Abwässern nachgewiesen werden konnte, ist ein kultureller Nachweis nur selten beschrieben [45]. Aufgrund der eingeschränkten metabolischen und regulatorischen Funktionen von *H. pylori* außerhalb des Magenmilieus ist ein langfristiges extragastrales Überleben des Bakteriums kaum möglich [46, 47].

Empfehlung/Statement 1.6

Die Rate an Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist in Industrieländern niedrig.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Rate an Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation liegt bei ca. 2% pro Jahr in Industrieländern und bei 6–12% in Entwicklungsländern [48]. Die Rezidivinfektionsrate bei Kindern über 5 Jahren beträgt 2% pro Jahr [49]. Bei einer Infektion innerhalb des ersten Jahres nach Eradikationstherapie wird in 60% der Fälle der gleiche Stamm gefunden, während beim Nachweis der Infektion nach Ablauf von 12 Monaten ein neuer Stamm nachgewiesen wurde. Es ist zu vermuten, dass es sich beim Wiederauftreten von *H. pylori* innerhalb von 12 Monaten um ein Rezidiv bzw. eine Rekrudescenz und nicht um eine Neuinfektion handelt [50].

Empfehlung/Statement 1.7

Es existieren keine anerkannten Präventionsstrategien zur Verhinderung einer *H. pylori*-Infektion. Eine wirksame Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Derzeit steht keine wirksame *H. pylori*-Impfung zur Verfügung. Nach Schätzungen könnte eine effiziente Vakzine nach einem 10-jährigen Impfprogramm eine signifikante Reduktion der *H. pylori*-Prävalenz und ihrer assoziierten Erkrankungen bewirken [51]. Bei einer Effektivität von 55% wäre sie auch kosteneffektiv. In einer Studie, die nach der Konsensuskonferenz publiziert wurde, konnte an 4464 Probanden die Effektivität einer oralen rekombinanten Impfung gegen *H. pylori* gezeigt werden [52]. Der Impferfolg be-

trug 71,8% (95% Konfidenzintervall 48,2–85,6), die Nebenwirkungsrate lag unter 1%. Die Bewertung des Langzeiterfolges steht bei einer Nachbeobachtung von derzeit 3 Jahren noch aus. Kosten-Nutzen-Berechnungen müssen die Prävalenz der Infektion sowie der Folgeerkrankungen berücksichtigen. Die variable und sinkende Prävalenz von *H. pylori* lässt eine aktuelle Kosten-Nutzen-Rechnung nicht zu [53, 54].

Eine spontane Elimination einer *H. pylori*-Infektion ist unwahrscheinlich. In einer deutschen Studie mit über 2235 Vorschulkindern konnte bei 30 von 104 *H. pylori*-positiven Kindern nach 2 Jahren der Keim nicht mehr nachgewiesen werden [55]. Eine Elternbefragung war bei 25 der 30 Kinder möglich. Die meisten Kinder erhielten entweder eine dreifache *H. pylori*-Eradikationstherapie (18/25) oder Antibiotika aus anderen Gründen (4/25). Somit ist eine spontane Elimination der *H. pylori*-Infektion im Kindesalter (in der zitierten Studie 3/25 Kindern, 12%), als selten einzustufen.

Nach partieller Magenresektion wurde eine spontane Elimination von *H. pylori* in 43% beobachtet [56]. Der Verlust des Antrums mit sekundärer Achlorhydrie wird als Mechanismus der spontanen *H. pylori*-Elimination angesehen [57]. Auch ein enterogastraler Galle-reflux ist mit einer verminderten *H. pylori*-Besiedlung assoziiert [58]. Eine weitere Ursache für die spontane Elimination einer *H. pylori*-Infektion im Erwachsenenalter ist die Achlorhydrie bei schwerer Atrophie der Korpuschleimhaut, Progredienz des Infektionsprozesses und bei autoimmuner Gastritis [59].

Empfehlung/Statement 1.8

Die gastroduodenale Ulkuserkrankung, das Magenkarzinom und das gastrale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT sind mit der *H. pylori*-Infektion assoziierte Erkrankungen.
Konsensusstärke: Konsens

Kommentar

Die *H. pylori*-Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis. Mögliche Komplikationen oder Folgeerkrankungen sind die gastroduodenale Ulkuserkrankung, das Adenokarzinom des Magens und das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT (mucosa-associated-lymphoid tissue) [60–62].

Eine *H. pylori*-Infektion erhöht das Risiko für ein distales Magenkarzinom um den Faktor 2–3 (OR 1,92–2,56) im Vergleich zu nicht infizierten Individuen. Die Assoziation der *H. pylori*-Infektion mit den unterschiedlichen Typen des Magenkarzinoms ist dabei ähnlich hoch: intestinaler Typ OR 2,49–4,45; diffuser Typ OR 2,58–3,39 [63–67]. Die relativen Risiken sind höher, wenn zeitlich weit vor der Karzinomdiagnose zurückliegende Serumproben zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion herangezogen werden (OR 5,9), da die Assoziation zwischen *H. pylori* und Magenkarzinom aufgrund eines möglichen Verlustes des Erregers im Verlauf der Karzinomerkrankung unterschätzt werden kann [68, 69]. Wird eine vorangegangene *H. pylori*-Infektion durch länger persistierende CagA-Antikörper im Serum belegt, erhöht sich das geschätzte Magenkarzinomrisiko auf das 18–20fache [70, 71].

Die Inzidenz des MALT-Lymphoms korreliert mit der Prävalenz der *H. pylori*-Infektion. Das relative Risiko, ein primäres Magenlymphom zu entwickeln, ist bei serologisch nachgewiesener *H. pylori*-Infektion in großen Fall-Kontroll-Studien um den Faktor 6 erhöht [72]. Das überwiegend zoonotisch vorkommende Bakterium *Helicobacter heilmannii* weist beim Menschen eine Prävalenz von ca. 0,5% auf und ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein gastrales MALT-Lymphom assoziiert [73, 74].

Die NHANES III-Studie aus den USA zeigt, dass eine *H. pylori*-Infektion nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist und sogar protektive Effekte für die Schlaganfallentwicklung hat [75]. Zwar ist das Risiko für ein Magenkarzinom bei *H. pylori* erhöht, aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms wirkt sich dies indessen nicht auf die Sterblichkeit der Kohorte aus. Das Adenokarzinom des Ösophagus ist invers mit einer *H. pylori*-Infektion assoziiert, wobei eine plausible Kausalität hierfür noch nicht beschrieben wurde [76]. Weiterhin ist die *H. pylori*-Infektion in epidemiologischen Studien mit einem um 18 % reduzierten Risiko für Atopie assoziiert. Ungeklärt bleibt, ob diese Assoziation kausal ist [77].

Empfehlung/Statement 1.9

Der direkte ärztliche oder pflegerische Patientenkontakt stellt keinen relevanten Risikofaktor für eine *H. pylori*-Infektion dar.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Der direkte ärztliche oder pflegerische Kontakt mit *H. pylori*-infizierten Personen stellt keinen signifikanten Risikofaktor für die Infektion dar [78]. Eine Metaanalyse von 15 Studien zeigt allenfalls ein gering erhöhtes Risiko einer *H. pylori*-Infektion für Gastroenterologen (RR 1,6; 95 % KI 1,3 – 2,0) und Endoskopieassistenzpersonal (RR 1,4; 95 % KI 1,1 – 1,8) [79].

Empfehlung/Statement 1.10

Die direkte Übertragung einer *H. pylori*-Infektion zwischen Lebenspartnern ist möglich, wenngleich selten. Der Übertragungsweg ist nicht klar.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die direkte Übertragung einer *H. pylori*-Infektion zwischen Lebenspartnern ist möglich. Eine Übertragung gilt aber nur dann als gesichert, wenn der Nachweis (z. B. fingerprint) des gleichen Stammes bei beiden Lebenspartnern gelingt. In einer serologischen Studie an 389 Ehepartnern aus dem Vereinigten Königreich bestand für den Ehepartner ein erhöhtes Infektionsrisiko [80]. In einer Studie aus Deutschland mit 670 Ehepaaren war das Risiko für eine *H. pylori*-Infektion nur bei den Personen erhöht, die mit einem Partner nicht deutscher Abstammung verheiratet waren (OR 6,05; 95 % KI 1,31 – 17,96) [81]. Der Übertragungsweg ist nicht klar, wobei eine oro-orale Übertragung unwahrscheinlich scheint [82]. Nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation wird eine Reinfektion auch im Falle eines *H. pylori*-positiven Partners nur sehr selten beobachtet [83].

2. Diagnostik

Empfehlung/Statement 2.1

Die nachfolgenden Methoden zum Nachweis von *H. pylori* sind ausreichend validiert und können unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung zur Infektionsdiagnostik angewendet werden.

Invasive Methoden: Kultur; Histologie; Urease-Schnelltest; PCR
Nicht invasive Methoden: Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigentest mit monoklonalen Antikörpern; IgG-Antikörper im Serum.
Konsensusstärke: starker Konsens

Tab. 4 Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Nachweismethoden von *H. pylori*.

		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
invasive Methoden	Kultur	70 – 90	100
	Histologie	80 – 98	90 – 98
	Urease-Schnelltest	90 – 95	90 – 95
	PCR	90 – 95	90 – 95
nicht invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85 – 95	85 – 95
	Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper	85 – 95	85 – 95
	IgG-Antikörpernachweis im Serum	70 – 90	70 – 90

Kommentar

Die genannten Methoden sind hinreichend validiert, unterscheiden sich jedoch teilweise in der Testgenauigkeit [84 – 90]. Auch haben die verschiedenen Tests unterschiedliche Anwendungsbereiche.

Für Sensitivität und Spezifität der Nachweismethoden gelten, das Fehlen von Störfaktoren vorausgesetzt, folgende Anhaltswerte, (☉ **Tab. 4**).

Keine Testmethode ist für sich allein absolut genau. Mit Ausnahme der Spezifität der Kultur, die definitionsgemäß als 100 % anzusehen ist, gibt es für jedes Verfahren mehr oder weniger große Einschränkungen der Testgenauigkeit. In Studien zur Validierung neuer Testmethoden werden daher übereinstimmende Ergebnisse mehrerer etablierter Testverfahren als Referenz herangezogen [84 – 86].

Die Auswahl der Tests sollte nach der klinischen Indikation erfolgen. Die Entscheidung zwischen Endoskopie und nicht invasiven Tests sollte Risiken, Kosten und dem Zeitaufwand der einzelnen Methoden Rechnung tragen. Für den Stuhltest sollten nur noch monoklonale Antikörper zum Antigennachweis benutzt werden [87, 89, 91].

Empfehlung/Statement 2.2

Zur klinischen Diagnostik der *H. pylori*-Infektion soll aus solchen Tests ausgewählt werden, die eine aktuelle Infektion nachweisen: Urease-Test, Histologie, Kultur, PCR, Antigen-Stuhltest, Harnstoff-Atemtest.

Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Zur klinischen Diagnostik einer aktuellen Infektion sind Tests geeignet, die das Bakterium als Ganzes (Histologie, Erregeranzucht), als repräsentatives Antigen (Stuhl-Antigentest) oder aufgrund spezifischer Stoffwechselprodukte (Ammoniak beim Urease-Schnelltest, Kohlendioxid beim Harnstoff-Atemtest) nachweisen. Dagegen kann ein positiver Serumantikörpertest auch auf eine frühere, inzwischen aber eliminierte Infektion zurückzuführen sein. Nach therapeutischer oder spontaner *H. pylori*-Elimination können Serumantikörper noch Monate, mitunter sogar Jahre nachweisbar bleiben. Klinisch sinnvoll ist die Serologie bei blutenden Magenläsionen, wenn bereits eine PPI-Therapie eingeleitet wurde.

In epidemiologischen Studien wird häufig die Serologie wegen der Verfügbarkeit von Serumproben verwendet. Dabei nimmt man bewusst eine gewisse Testungenauigkeit in Kauf, oder man ist an Informationen über zurückliegende Infektionen interes-

siert. Ein weiterer Grund für einen falsch positiven Serumtest können kreuzreagierende Antikörper sein. Falsch negative Serumtests können durch fehlende Immunantwort oder unterschwellige Antikörpertiter bedingt sein. Außerdem besitzt *H. pylori* eine große genetische Variabilität und damit Antigendiversität, die insbesondere beim Vergleich zwischen Menschen aus unterschiedlichen Kontinenten von Bedeutung sein kann. Daher sollten Testkits zum Nachweis von *H. pylori* IgG-Antikörpern im Serum für den Gebrauch in Europa validiert sein.

Empfehlung/Statement 2.3

Biopsien für die Histologie sollten umfassen: zwei aus dem Antrum, 2–3 cm vor dem Pylorus sowie zwei aus dem mittleren Korpus, jeweils eine von der großen und kleinen Kurvatur. Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Die Biopsieentnahmestellen basieren auf der Sydney Klassifikation der Gastritis [92]. Sie sind in **Abb. 1** schematisch wiedergegeben. Die inhomogene Dichte und die teils fleckförmig angeordnete Verteilung von *H. pylori* im Magen erklären, warum die Sensitivität der Histologie mit der Anzahl der Biopsien steigt [93, 94]. Histologische Studien mit multiplen Magenbiopsien („mapping“) belegen jedoch die hohe diagnostische Genauigkeit der beschriebenen Biopsietechnik für den *H. pylori*-Status.

Zudem kann mit dem empfohlenen biopsischen Vorgehen der Typ der Gastritis diagnostiziert werden, was unter anderem für die Abschätzung des Karzinomrisikos von Bedeutung ist. So hat eine korpusdominante *H. pylori*-Gastritis ein wesentlich höheres Karzinomrisiko als eine antrumdominante. Es ist daher angezeigt, Antrum- und Korpusbiopsien in separat gekennzeichneten Gefäßen dem Pathologen zuzusenden. Die Biopsien einer Magenregion von kleiner und großer Kurvatur werden dagegen in der Regel in ein Gefäß gegeben. Die Rationale für diese gegenüberliegenden Biopsielokalisationen ist, dass Atrophie und intestinale Metaplasie sich häufiger entlang der kleinen als der großen Kurvatur finden. Beide histologische Veränderungen sind zu-

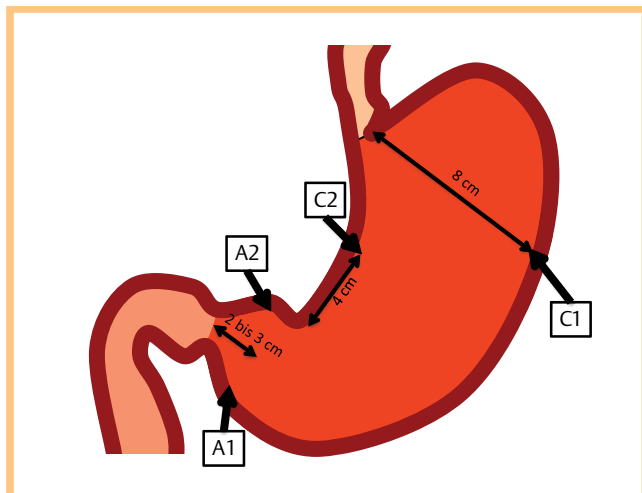


Abb. 1 Biopsieentnahmestellen für die Histologie nach dem Sydney-System. Magenantrum: eine Biopsie an der großen (A1) und eine an der kleinen Kurvatur (A2), jeweils 2 bis 3 cm vor dem Pylorus; Magencorpus: eine Biopsie an der großen Kurvatur, ca. 8 cm distal der Cardia (C1), und eine Biopsie an der kleinen Kurvatur ca. 4 cm oral der Angulusfalte (C2)

gleich mit einem höheren Karzinomrisiko assoziiert, indessen weniger dicht mit *H. pylori* besiedelt [95–97]. Wenn speziell die Fragestellung nach prämaligen Läsionen ansteht, sollte auch eine separate Biopsie von der Angulusfalte erfolgen, da hier die höchste Prävalenz solcher Läsionen zu finden ist [92, 98–100] (zur Risikostratifizierung mit OLGA und OLGIM siehe 4.3). Läsionen wie Erosionen, Ulzera oder Polypen sind separat zu biopsieren. Die Biopsien zur *H. pylori*-Diagnostik sollten aus endoskopisch möglichst unauffälliger Mukosa entnommen werden.

Empfehlung/Statement 2.4

Die Sensitivität der Histologie zum Nachweis von *H. pylori* kann durch folgende Spezialfärbungen gegenüber der HE-Färbung ohne Verlust an Spezifität erhöht werden: Giemsa, Warthin-Starry, Immunhistochemie. Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Giemsa ist die bevorzugte Spezialfärbung. Warthin-Starry-Färbung und Immunhistochemie haben zwar die höchste Sensitivität, sind jedoch wegen ihres labortechnischen Aufwandes und der Kosten besonderen Fragestellungen, wie z. B. positiver Stuhl-Antigennachweis oder positiver Urease-Test und gleichzeitig negative Histologie mit Giemsa, vorbehalten [101, 102]. Auch die Kontrolle des Eradikationserfolges beim *H. pylori*-assoziierten MALT-Lymphom erfordert eine maximale Genauigkeit, zumindest wenn das Lymphom persistiert. Avitale Persisterformen können weder histologisch noch immunhistochemisch, jedoch mit PCR-Methoden nachgewiesen werden, sind indessen klinisch kaum relevant.

Empfehlung/Statement 2.5

Für Urease-Test, Kultur und PCR sollen Biopsien aus dem Magenantrum und Korpus entnommen werden. Hierbei ist jeweils eine Biopsie von der großen Kurvatur ausreichend. Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Im Gegensatz zur Histologie fokussieren die Biopsien für diese Nachweismethoden nur auf die Magenregionen mit hoher Keimdichte: große Kurvatur > kleine Kurvatur. Zwar ist eine größere Keimdichte häufiger im Magenantrum im Vergleich zum Korpus anzutreffen, doch kann bei Hypoazidität *H. pylori* allein im Magencorpus nachweisbar sein [103]. Neue Daten weisen darauf hin, dass sich Biopsien aus Antrum und Korpus hinsichtlich der Resistenzprävalenz unterscheiden können, sodass Biopsien aus beiden Magenregionen für die Kultur mit Resistenzbestimmung repräsentativer sind [104, 105].

Empfehlung/Statement 2.6

Für die klinische Diagnostik sollen folgende Tests nicht angewendet werden: Antikörperrnachweis in Urin oder Speichel, Schnelltests zum Antikörperrnachweis im Vollblut, Schnelltest zum Antigennachweis im Stuhl. Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Auch wenn solche Tests teilweise laborunabhängig in der Praxis anwendbar sind (in-office-Tests), sollte man sie in der klinischen

Diagnostik derzeit nicht einsetzen, da sie bislang nicht ausreichend validiert und/oder nicht ausreichend genau sind [106–108].

Empfehlung/Statement 2.7

Störfaktoren sollen bei der Auswahl der Testverfahren und deren Interpretation berücksichtigt werden.

Zu falsch positiven Befunden bei Urease-abhängigen Tests kann eine bakterielle Überwucherung des Magens führen.

Zu falsch negativen Befunden bei Tests zum Nachweis einer aktuellen Infektion können führen:

- ▶ Vorbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)
- ▶ obere gastrointestinale Blutung
- ▶ vorangegangene Magenteilresektion
- ▶ Mukosaatrophie und intestinale Metaplasie
- ▶ Magenkarzinom und MALT-Lymphom

Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Urease-abhängige Tests sind Harnstoffatemtest und Urease-Schnelltest. Urease spaltet Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak. Kohlendioxid dient beim Harnstoffatemtest, Ammoniak beim Urease-Schnelltest als Nachweisreagenz. *H. pylori* zeichnet sich zwar durch eine sehr hohe Urease-Aktivität aus, doch sind auch andere Bakterien des Magendarmtraktes zur Harnstoffspaltung befähigt. Eine bakterielle Überwucherung des Magens mit anderen Urease-bildenden Bakterien als *H. pylori* kann sich vor allem bei verzögerter Magendarmmotilität oder Hypochlorhydrie finden und dann gelegentlich zu falsch positiven Urease-abhängigen Tests führen [109, 110]. Andere Urease-bildende Bakterien als *H. pylori* sind auch der Grund, warum im Urease-Schnelltest ein später Farbumschlag beobachtet werden kann. Daher ist es wichtig, den maximalen, vom Hersteller angegebenen Ableszeitpunkt zu beachten.

Die Sensitivität aller Tests zum Nachweis einer aktuellen Infektion (d. h. Serologie ausgenommen) wird durch Bedingungen reduziert, die zu einer verminderten Keimdichte führen [103, 104]. Eine herabgesetzte Keimdichte wird insbesondere unter einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder *H. pylori*-wirksamen Antibiotika beobachtet. Dagegen reduzieren H_2 -Blocker die Sensitivität nur gering. Eine verminderte Keimdichte findet sich weiterhin bei Hypochlorhydrie und Mukosaatrophie, Magenkarzinom oder MALT-Lymphom des Magens [111, 112].

Die Sensitivität biopsiebasierter Tests ist bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung auf ca. 70% vermindert, während die Spezifität erhalten bleibt. Die Ursache für diese Beobachtung ist bisher nicht vollständig geklärt. Der Atemtest, obwohl weniger gut validiert, zeigt in einer Metaanalyse diese Einschränkung der Sensitivität nicht [113]. Eine PCR scheint die sensitivste Methode in dieser Situation zu sein, ist aber nicht verbreitet [114, 115]. Als praktische Konsequenz kann man ableiten bei der oberen gastrointestinalen Blutung möglichst frühzeitig die Histologie anzuwenden oder einen serologischen Test zu veranlassen. Nach Magenteilresektion ist die Sensitivität insbesondere des Harnstoff-Atemtests beeinträchtigt, wozu die verminderte Fläche der Magenschleimhaut und die beschleunigte Magenentleerung beitragen [116]. Auch hier ist die Histologie zu bevorzugen.

Empfehlung/Statement 2.8

Für eine zuverlässige *H. pylori*-Diagnostik sollten folgende Mindestzeitintervalle ohne *H. pylori*-suppressive Therapie eingehalten werden:

2 Wochen nach Ende einer Protonenpumpeninhibitor (PPI) Therapie

4 Wochen nach vorangegangener *H. pylori*-Eradikations- oder sonstiger Antibiotikatherapie.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Nach Beendigung einer säuresuppressiven oder antibiotischen Therapie nimmt die Rückkehr zur ursprünglichen Keimdichte mehrere Tage oder Wochen in Anspruch, selbstverständlich auch in Abhängigkeit von Intensität und Dauer der vorangegangenen Therapie. In dieser Zeit ist die Sensitivität aller direkten Tests reduziert. In der klinischen Praxis stellt dies insofern ein bedeutsames Problem dar, als bei Dyspepsie häufig erst mit einem PPI behandelt wird, ehe die Indikation zu einer *H. pylori*-Diagnostik oder Endoskopie gestellt wird.

Werden die genannten Zeitintervalle eingehalten, sind alle Testmethoden zum Nachweis einer aktuellen Infektion (2.2) als auch als Kontrolle des Eradikationserfolges geeignet [88, 117].

Empfehlung/Statement 2.10

Für eine zuverlässige *H. pylori*-Diagnostik sollten zwei positive Testergebnisse vorliegen. Ausnahmen sind:

- ▶ Beim Ulcus duodeni führt bereits ein positives Testergebnis zur Diagnose *H. pylori*-Infektion.
- ▶ Ein histologischer Nachweis von *H. pylori* in Kombination mit einer chronisch-aktiven Gastritis ist zu nahezu 100% spezifisch und damit ausreichend.
- ▶ Eine positive Kultur ist für sich allein zu 100% spezifisch und ausreichend. Konsensusstärke: mehrheitliche Zustimmung – Empfehlung.

Kommentar

Der erste Satz dieses Statements war wie bei der vorhergehenden Konsensuskonferenz zur S3 Leitlinie 2009 [1] umstritten und erhielt eine mehrheitliche Zustimmung. Nur eine Minderheit sprach sich dafür aus, dass schon ein positiver Test zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion führen sollte, wie sich dies im Maastricht IV/Florenz Konsensusreport findet [118].

Die Forderung nach positiven Ergebnissen in mindestens zwei Tests für eine zuverlässige positive Diagnose begründet sich in der niedrigen und weiter sinkenden Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in den industrialisierten Ländern. Bei niedriger Prävalenz wirkt sich ein konstanter Anteil falsch positiver Befunde stärker aus als bei höherer Prävalenz und führt so zu einem niedrigen positiven prädiktiven Wert.

Eine hohe *H. pylori*-Prävalenz ist dagegen beim Ulcus duodeni gegeben, sodass in dieser Situation schon ein positiver Befund in nur einem Test zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion reicht. Andere Bedingungen einer hohen Prävalenz sind Herkunft aus Regionen mit hoher *H. pylori*-Prävalenz oder ein Ulcus ventriculi ohne andere Ursache wie z. B. nicht steroidale Antirheumatika. Eine *H. pylori*-positive Histologie ist nahezu 100% spezifisch. Bei einem geschulten Histopathologen ist die Zuordnung der Bakterienmorphologie zu *H. pylori* sehr zuverlässig. Zudem ist der Nachweis einer typischen chronisch-aktiven Gastritis mit starker

Infiltration von neutrophilen Granulozyten ein weiteres Kriterium. Die Aktivität der Gastritis als Kriterium heranzuziehen setzt voraus, dass die Biopsien nicht aus dem Bereich von Erosionen oder Ulzera entnommen worden sind. Auch daher gilt die oben genannte Empfehlung, Läsionen separat zu biopsieren. Wird der *H. pylori*-Nachweis invasiv-endoskopisch angestrebt, empfiehlt sich, außer bei Vorliegen eines Ulkus duodeni, die Kombination von Urease-Schnelltest und Histologie, da zum Untersuchungszeitpunkt das histologische Ergebnis nicht vorliegt.

Bei ordnungsgemäßer Kultur kann es definitionsgemäß keine falsch positiven Befunde geben, d. h. die Spezifität ist 100 % (siehe 2.1. und **Tab. 1**). Für die klinische Diagnostik ist die Kultur jedoch zu aufwendig. Sie hat ihren Platz in der Resistenzdiagnostik (siehe unten).

Empfehlung/Statement 2.11

Die Untersuchung auf Virulenzfaktoren soll außerhalb von wissenschaftlichen Fragestellungen nicht durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Pathogenitätsfaktoren von *H. pylori* haben Einfluss auf die Entwicklung von Folgeerkrankungen der *H. pylori*-assoziierten Gastritis wie das gastroduodenale Ulkus oder das Magenkarzinom. Für das klinische Vorgehen ist die Kenntnis über das Vorhandensein solcher Virulenzfaktoren jedoch nicht relevant [119].

Empfehlung/Statement 2.12

Nach zweimaligem Therapieversagen soll eine Resistenztestung durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Bereits nach einem Therapieversagen steigen die Resistenzraten gegenüber Clarithromycin auf etwa 60 %, nach zwei erfolglosen Therapieversuchen auf etwa 80 % [120]. Mehr als 60 % der *H. pylori*-Isolate zeigen nach zweimaligem Therapieversagen eine kombinierte Resistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol. Weiterhin sind zunehmend Resistenzen gegenüber Chinolonen zu beobachten [120, 121]. Die Möglichkeiten, weitere empirische Behandlungsschemata erfolgreich einzusetzen, sind dadurch stark eingeschränkt. Die kulturelle Anzucht von *H. pylori* und die Durchführung einer Empfindlichkeitstestung ermöglichen indessen eine gezielte Therapie.

Die antimikrobielle Empfindlichkeit von *H. pylori* kann mittels Agardiffusion bestimmt werden. Ein sehr gut standardisiertes Agardiffusionsverfahren zur Resistenzbestimmung ist die Testung mittels E-Test [122]. Dies ist ein mit einem Konzentrationsgradienten eines Antibiotikums beschichteter Kunststoff- oder Papierstreifen. Nach Auflage des Streifen auf eine sich auf einem Festnährboden befindliche *H. pylori*-Kultur diffundiert das entsprechende Antibiotikum gemäß seinem Konzentrationsgradienten in den Festnährboden und ermöglicht so das exakte Ablesen einer minimalen Hemmkonzentration. Diese ermöglicht dann gemäß dem Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitstestung (www.eucast.org) die Einteilung zwischen empfindlich und resistent.

Für die üblicherweise in der Eradikationstherapie angewandten Antibiotika Clarithromycin, Metronidazol, Levofloxacin, Tetracyclin und Amoxicillin sind Etest® Streifen kommerziell erhältlich.

Für die Testung der Empfindlichkeit gegenüber Rifabutin kann ersatzweise ein Rifampicin-Teststreifen angewandt werden.

Die Empfindlichkeitstestung von *H. pylori* gibt Auskunft über In-vitro-Resistenzen. Die tatsächliche klinische Bedeutung solcher Resistenzen bedarf aber erfahrungsgemäß wegen der besonderen pharmakokinetischen Verhältnisse im Magen der Absicherung durch klinische Studien. Deshalb sollten Antibiotika für die Eradikationstherapie nicht nur basierend auf dem Ergebnis der Empfindlichkeitstestung, sondern immer auch vor dem Hintergrund der Erfahrungen in klinischen Studien miteinander kombiniert werden.

Bei zu erwartender hoher Clarithromycin Resistenz (z. B. bei Patienten mit einer erfolglosen vorherigen Eradikation, bei Patienten mit Migrationshintergrund oder bei jungen Patienten) kann eine Empfindlichkeitstestung vor einer Erst- oder Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Eine solche Empfindlichkeitstestung kann in einem mikrobiologischen Laboratorium mittels phänotypischer oder genotypischer Methoden erfolgen [123]. Für letztere können auch für die Pathologie oder für den Urease-Schnelltest routinemäßig entnommene Magenbiopsien verwendet werden [124, 125].

Mikrobiologische Laboratorien, die Methoden zur genotypischen Resistenztestung etabliert haben, können diese als verlässliche Tests zur Resistenzbestimmung verwenden. Mit Ausnahme von Metronidazol sind die molekularen Resistenzmechanismen für die in der Eradikationstherapie verwendeten Antibiotika bekannt. Sie basieren auf Mutationen der entsprechenden mikrobiellen Rezeptormoleküle und erlauben im Einzelfall eine genotypische Resistenztestung [126].

Da Resistenzen gegenüber Tetracyclin und Rifabutin selten sind und eine Resistenz gegenüber Amoxicillin in Deutschland praktisch nicht vorkommt [120], können Testverfahren, welche resistenzvermittelnde Mutationen gegenüber Clarithromycin und/oder Levofloxacin nachweisen, verwendet werden. Solche Tests sind kommerziell erhältlich und ausreichend validiert. Zwischen den Ergebnissen der phänotypischen und genotypischen Resistenztestung besteht eine sehr gute Übereinstimmung [127 – 129]. Alternativ können auch validierte *In-house*-Methoden zum Einsatz kommen. Solche Methoden zur molekulargenetischen Resistenztestung sind gegebenenfalls ausreichend, um eine angemessene First- oder Second-line-Therapie zusammenzustellen [130].

3. Indikation zur Therapie Peptisches Ulkus

Empfehlung/Statement 3.1

Eine *H. pylori*-Infektion bei einem peptischen Ulkus ventrikuli oder duodeni soll einer Eradikationstherapie zugeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Es liegen mehrere homogene Metaanalysen vor, die den Nutzen einer Eradikationsbehandlung bei peptischen Ulzera des Magens und Duodenums mit und ohne Komplikationen eindeutig belegen [131 – 137]. Gleichwohl machen die abnehmende Assoziation zwischen *H. pylori* und Ulzera ventrikuli/duodeni vor dem Hintergrund einer zurückgehenden Prävalenz der Infektion in den westlichen Industrieländern und einer zugleich ansteigenden Häufigkeit von ASS/NSAR-assoziierten Ulzera den Nachweis von *H. pylori* zwingend notwendig (siehe hierzu auch Themenkomplex 1 und 2).

Gastrales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBZL) des MALT (Mucosa-associated-lymphoid-tissue) (MALT-Lymphom)

Empfehlung/Statement 3.2

Bei H. pylori-positiven gastralen MALT-Lymphomen soll eine Keimeradikation durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Alle gastralen MALT-Lymphome werden, unabhängig vom Stadium, zunächst einer Eradikationsbehandlung zugeführt. Sie ist die Therapie der ersten Wahl mit kurativem Anspruch [118, 138]. Nach einer Metaanalyse bewirkt eine erfolgreiche H. pylori-Eradikation in den Stadien I und II in 77,5% (78% im Stadium I und 56% im Stadium II) eine komplette Lymphomremission [139]. Diese ist auch im Langzeitverlauf stabil, sodass eine Mehrheit der Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen durch die alleinige Eradikationsbehandlung geheilt wird [140, 141]. Rezidive werden nur in 3–7% beobachtet, eine hochmaligne Transformation stellt mit 0,05% eine absolute Rarität dar [139–141].

Minimale histologische Residuen eines MALT-Lymphoms nach erfolgreicher H. pylori-Eradikation und Normalisierung des endoskopischen Befundes zeigen auch ohne onkologische Behandlung langfristig einen günstigen Krankheitsverlauf, sodass in dieser Situation eine Watch-and-wait-Strategie mit regelmäßigen endoskopisch-biopsischen Kontrollen empfohlen werden kann [142]. Selbst bei H. pylori-negativen Patienten können sich, nach einer Metaanalyse in ca. 15%, Lymphomremissionen nach einer üblichen Eradikationsbehandlung einstellen [143].

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) des Magens

Empfehlung/Statement 3.3

Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) des Magens mit oder ohne MALT-Komponente im Stadium I–II können einer H. pylori-Eradikation zugeführt werden. Standardtherapie dieser Lymphome ist eine Immunchemotherapie mit Rituximab plus CHOP, die bei Ausbleiben einer Lymphomregression auf die H. pylori-Eradikation frühzeitig (1–2 Monate) einzuleiten ist.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Patienten mit H. pylori-positiven DLBCL im Stadium I können unter der strikten Maßgabe engmaschiger klinischer und endoskopisch-biopsischer Kontrollen zunächst einer alleinigen Eradikationsbehandlung zugeführt werden [138]. In der Literatur sind Lymphomremissionen in unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben worden [144–146]. Bleiben eindeutige Zeichen einer Lymphomregression nach H. pylori-Eradikation aus, sollten diese Patienten frühzeitig (1–2 Monate) einer Immunchemotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und einer Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll zugeführt werden.

Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)

Empfehlung/Statement 3.4

Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie (Reizmagen) und H. pylori-Infektion kann eine Eradikation durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Die Beseitigung der H. pylori-Infektion bei Patienten mit länger (≥ 4 Wochen) bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem endoskopischen Befund führt in bis zu 10% zu einer anhaltenden Symptombesserung. Die *number-needed-to-treat* (NNT) liegt bei etwa 12 [147]. In einer aktuellen Metaanalyse von 14 randomisierten kontrollierten Studien fand sich eine signifikante Besserung der dyspeptischen Symptome nach Eradikation im Vergleich zu den Kontrollen: OR 1,38; 95% Konfidenzintervall 1,18–1,62; $p < 0,001$ [148]. Dieser Benefit gilt für Populationen in Amerika, Asien und Europa. Weitere, in der Metaanalyse z.T. noch nicht berücksichtigte Studien neueren Datums zeigen für die H. pylori-Eradikation unterschiedliche Auswirkungen auf die allgemeine Symptombesserung oder einzelne Symptome der funktionellen Dyspepsie [149–154]. Nach dem Kyoto Konsensusreport 2015 zur H. pylori-Gastritis stellt die H. pylori-Eradikation die zu bevorzugende primäre therapeutische Option dar [155].

Bei der individuellen Entscheidung für eine H. pylori-Eradikation neben dem Patientenwunsch und subjektiven Leidensdruck weitere Argumente berücksichtigt werden: Fehlen therapeutischer Alternativen; Aspekte der Karzinomprävention (siehe Themenkomplex 4); Reduktion der Arztbesuche [156] und der Endoskopien [157]. Andererseits beträgt die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Eradikationsbehandlung etwa 10–25%, wobei diese zumeist nur passagerer Natur sind.

Empfehlung/Statement 3.5

Eine nicht invasive Testung auf H. pylori mit nachfolgender Eradikationsbehandlung kann für Deutschland nicht allgemein empfohlen.
Konsensusstärke: mehrheitliche Zustimmung – Empfehlung offen

Kommentar

Diese Empfehlung fand sich bereits in der alten S3 Leitlinie 2009. Sie wurde durchaus kontrovers diskutiert. Letztlich gründete sie auf den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland, wie niedrige und weiter abnehmende H. pylori-Prävalenz sowie hohe Verfügbarkeit und niedrige Kosten der endoskopischen Diagnostik, die unverändert bestehen. Die Diskussion über eine *Test-and-treat*-Strategie fokussiert auf Patienten mit dyspeptischen Beschwerden und lässt präventive Aspekte der H. pylori-Diagnostik und Therapie bei asymptomatischen Individuen außer acht, auf die im Themenkomplex 4 eingegangen wird.

Reflux

Empfehlung/Statement 3.6

Refluxsymptome oder eine Refluxösophagitis stellen keine Indikation für eine H. pylori-Eradikation dar. Die Entscheidung für eine H. pylori-Eradikation aus anderer Indikation kann unabhängig von etwaigen Refluxsymptomen oder einer Refluxkrankheit getroffen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – keine Empfehlung

Kommentar

Epidemiologische Studien sprechen für eine negative Assoziation zwischen H. pylori und der Refluxkrankheit [158–161]. Auch Barrett-Ösophagus und ösophageale Adenokarzinome werden bei H. pylori-Infektion seltener beobachtet, wenngleich eine jüngere Metaanalyse keine klare Assoziation zwischen H. pylori und Barrett-Ösophagus nachweisen konnte [162, 163]. Daraus ließe sich die Schlussfolgerung ableiten, dass H. pylori protektiv wirkt und eine Keimeradikation mit dem Auftreten einer Refluxkrankheit bzw. deren Verschlechterung einhergehen könnte. In der Mehrzahl der Studien konnte ein negativer Einfluss der H. pylori-Eradikation auf Refluxsymptome oder Refluxösophagitis indessen nicht belegt werden [164–168]. Über eine H. pylori-Eradikation kann daher unabhängig von dem Vorhandensein von Refluxbeschwerden oder einer Refluxkrankheit entschieden werden.

Eine Langzeittherapie mit PPI erfordert indessen insofern eine H. pylori-Eradikation, als sich unter der Medikation atrophische Veränderungen der Magenkorpusschleimhaut und eine korpusdominante H. pylori-Gastritis entwickeln können. Letztere gilt als Risikogastritis für ein Magenkarzinom. Dagegen geht die langfristige Einnahme eines PPI nicht mit einer erhöhten Rate von Magenkarzinomen oder NETs einher [169].

Weitere Indikationen (ITP, M. Menetrier, lymphozytäre Gastritis, Eisenmangelanämie)

Empfehlung/Statement 3.7

Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) sollen auf eine H. pylori-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Zwei systematische Literaturanalysen ergaben, dass eine H. pylori-Eradikation bei der Hälfte der Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Thrombozyten führt [170, 171]. Auch bei Kindern zeigten sich signifikant höhere Thrombozytenwerte nach einer Keimeradikation [172].

Empfehlung/Statement 3.8

Patienten mit Morbus Menetrier und nachgewiesener H. pylori-Infektion sollten einer Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Hierzu liegen nur unkontrollierte Fallbeschreibungen vor [173–178].

Empfehlung/Statement 3.9

Patienten mit lymphozytärer Gastritis und nachgewiesener H. pylori-Infektion sollten einer Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Neben einer aktuellen Fallbeschreibung bei einem Kind liegen hierzu eine Literaturübersicht und eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie vor [179–181]. Sie zeigen einen positiven Effekt der Eradikation auf die lymphozytäre Gastritis.

Empfehlung/Statement 3.10

Patienten mit (nach adäquater Diagnostik) ungeklärter Eisenmangelanämie können auf eine H. pylori-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Es liegen zwei Metaanalysen zu dieser Thematik vor [182, 183]. Danach fand sich bei mit H. pylori-infizierten Personen ein erhöhtes Risiko für einen Eisenmangel (OR 1,38; 1,16–1,65) und eine Eisenmangelanämie (OR 2,8; 95% Kofidenzintervall 1,9–4,2) [182]. Die Assoziation einer H. pylori-Infektion mit einer Eisenmangelanämie bestätigte sich, bei insgesamt sehr heterogenen Ergebnissen, auch in einer Metaanalyse von 15 Observationsstudien (OR 2,22; 1,52–3,24; $p < 0,0001$). In fünf randomisierten kontrollierten Interventionsstudien verbesserte die H. pylori-Eradikation nicht signifikant Hämoglobin und Serumferritin [183]. Neuere Daten legen ebenfalls eine Assoziation von Eisenmangel (anämie) mit einer H. pylori-Infektion nahe. Bei 311 Kindern korrelierte H. pylori mit Ferritin und Hämoglobin [184]. Ebenfalls bei Kindern vergrößerten die H. pylori-Eradikation plus orale Eisensubstitution den funktionellen Eisenpool [185]. In einer kleinen Fallserie von 20 Erwachsenen mit unklarer Eisenmangelanämie führte eine Keimeradikation zu einem besseren Ansprechen auf die orale Eisengabe [186].

ASS und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Empfehlung/Statement 3.11

Vor einer geplanten Dauermedikation mit niedrig dosiertem ASS sollen Patienten mit einer Ulkusanamnese auf eine H. pylori-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Dieses Statement präzisiert das der alten S3-Leitlinie, als man keine generelle Empfehlung für eine Untersuchung auf H. pylori vor einer niedrig dosierten ASS-Dauertherapie aussprach, durch die Eingrenzung auf Patienten mit einer Ulkusanamnese. Für diesen Personenkreis kann ein Ulkus präventiver Effekt durch die Eradikation angenommen werden, wenngleich der langfristige Nutzen eines solchen Vorgehens bislang unklar ist.

Empfehlung/Statement 3.12

Patienten, die unter ASS eine gastroduodenale Blutung entwickeln, sollen auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Ulkusblutung bei Einnahme von ASS nach einer *H. pylori* Eradikation bzw. unter einer Omeprazoldauermedikation (1,9 bzw. 0,9% in 6 Monaten) vergleichbar sind [187]. In einer weiteren Studie aus Hongkong fand sich ebenfalls eine Senkung des Risikos für eine Rezidivulcusblutung bei Patienten mit Einnahme von niedrig dosiertem ASS (<160 mg/d) nach *H. pylori* Eradikation [188]. Dagegen hatten Patienten mit *H. pylori* negativer Ulkusblutung unter ASS weiterhin ein hohes Risiko für eine erneute Ulkusblutung. Daraus kann man auch die Konsequenz ziehen, nach einer erfolgreichen Keimeradikation nur den Patienten eine dauerhafte PPI-Begleitmedikation zu verordnen, die über die ASS-Einnahme hinaus weitere Risikofaktoren für ein Ulkusrezidiv aufweisen. *H. pylori*-negative Patienten benötigen dagegen nach einer Ulkusblutung einen permanenten PPI-Schutz, wenn die Einnahme von ASS fortgesetzt wird (siehe hierzu auch Themenkomplex 7).

Empfehlung/Statement 3.13

Vor einer geplanten Dauermedikation mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) sollen Patienten mit einer Ulkusanamnese auf eine *H. pylori* Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Bei NSAR-naiven Patienten wird das Risiko für die Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera durch eine *H. pylori*-Eradikation signifikant gesenkt [189, 190]. Allerdings hat sich in einer Metaanalyse die Eradikation im Vergleich zu einer PPI-Komedikation als weniger protektiv erwiesen [191]. Patienten unter einer bereits bestehenden Langzeit-NSAR-Medikation profitieren nicht von der *H. pylori*-Eradikation [192 – 194].

Empfehlung/Statement 3.14

Patienten, die unter nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) eine gastroduodenale Blutung entwickeln, sollen auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Angesichts der Tatsache, dass *H. pylori* und NSAR unabhängige Risikofaktoren für gastroduodenale Ulzera und deren Komplikationen sind, darf man einen protektiven Effekt der Eradikation annehmen. Dieser ist indessen geringer als derjenige einer PPI-Dauertherapie. In der randomisierten Studie aus Hongkong lag nach unter Omeprazol abgeheiltem Ulcus das Risiko für eine erneute Ulkusblutung unter fortgesetzter Einnahme von Naproxen nach alleiniger Eradikation bei 18,8% und bei begleitender Omeprazolmedikation bei 4,4% [187]. Deshalb ist nach Ulkusblutung unter NSAR bei Fortsetzung dieser (an sich kontraindizierten)

Medikation in jedem Fall eine begleitende PPI-Therapie angezeigt. Die Frage, ob PPI plus *H. pylori*-Eradikation in dieser Situation das Rezidivrisiko noch weiter reduziert, ist nicht untersucht.

4. Prävention**Empfehlung/Statement 4.1**

Helicobacter pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom. Dies gilt auch für eine Subgruppe von Karzinomen am ösophagogastralen Übergang.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Schon 1994 wurde *H. pylori* von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Dabei ist das Risiko für den intestinalen und diffusen Typ vergleichbar [195]. Es gibt Hinweise auf einen frühen Einfluss der Infektion in der Karzinogenese, auch auf genetischem Niveau [196 – 198]. Das Risiko der Karzinomentstehung hängt allerdings auch von Wirts- [199 – 201], Umwelt- [202] und bakteriellen Virulenzfaktoren [203 – 206] ab. Ernährungsgewohnheiten tragen ebenfalls zum Karzinomrisiko bei [207 – 209]. Eine *H. pylori*-Eradikation kann die Progression bzw. das Neuaufreten von prä-/parakanzerösen Veränderungen wie Atrophie und intestinaler Metaplasie verhindern [210]. Die karzinogene Bedeutung des *H. pylori* gilt auch für eine Subgruppe der Tumoren am ösophagogastralen Übergang. Für AEG 3-Karzinome entsprechend der Siewert-Klassifikation [211] kann die Rolle des *H. pylori* als Karzinogen bestätigt werden [212]. Bei den AEG 2-Tumoren, den „klassischen Kardiakarzinomen“, scheint es sich um zwei unterschiedliche Entitäten zu handeln: *H. pylori* und Reflux assoziierte Karzinome [213 – 216]. Eine Unterscheidung dieser Subtypen ist derzeit nur über Surrogatparameter möglich [217, 218]. Weiter proximal gelegene Tumoren haben eine andere Ätiologie [219 – 224].

Empfehlung/Statement 4.2

Die *Helicobacter pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe sollte bei Risikopersonen durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Die Häufigkeit der Pan-Gastritis und/oder der korpusdominanten *H. pylori*-Gastritis innerhalb einer Population korreliert mit dem Magenkarzinomrisiko [221] und dem Status einer Hochrisikopopulation [226]. Für Deutschland gilt keine Hochrisikosituation bezüglich der Magenkarzinominzidenz, hier rückt das individuelle Risiko in den Vordergrund. Die Pan-Gastritis und die korpusdominante *H. pylori*-Gastritis weisen ein 34fach erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom auf. Mukosale Atrophie und intestinale Metaplasie bedingen ein 5fach erhöhtes Risiko [227]. Die korpusdominante *H. pylori*-Gastritis kommt signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten [228], bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom [229] sowie bei Patienten mit Adenomen [230] und hyperplastischen Polypen [231] vor. Die Eradikation von *H. pylori* hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern [232]. Neben Studien aus dem asiatischen Raum konnte dies auch in einer großen finnischen Kohorte sowie in einer Metaanalyse bestätigt werden [233 – 236]. Entscheidend für die Effizienz der *H. pylori*-

Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [237]. Sie ist vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen [237 – 239], kann aber auch bei fortgeschrittenen Veränderungen, wie beispielsweise nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms, noch effektiv sein [240 – 245]. Eine individuelle Risikostratifizierung lässt sich mit der OLGA-oder OLGIM-Klassifikation vornehmen [246 – 248] (siehe auch 4.3). Da diese Scores auch bei Individuen ohne aktive H. pylori-Gastritis falsch hoch sein können, sollten sie nur bei Personen mit aktiver H. pylori-Gastritis angewendet werden (persönliche Mitteilung P. Malfertheiner). Zu beachten ist, dass der sogenannte *point of no return* bezüglich dieser Risikoparameter bislang noch nicht eindeutig bestimmt ist. Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der H. pylori-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland nicht kosteneffektiv [249]. Die Kosteneffizienz der prophylaktischen H. pylori-Eradikation erhöht sich allerdings, wenn die gleichzeitige Prävention weiterer H. pylori-assoziiierter Erkrankungen (Ulkus ventrikuli/ duodeni, MALT-Lymphom, Dyspepsie) berücksichtigt wird [250].

Eine H. pylori-Eradikation unter präventiven Gesichtspunkten sollte bei Risikoindividuen durchgeführt werden, wie sie im Maastricht IV/Florenz Konsensusreport definiert sind [232] (► **Tab. 5**). Dies schließt u. a. Patienten mit Magenkarzinom und vorausgegangener Magenteilresektion [251], Ulkuspatienten [252], Patienten mit langfristiger PPI-Einnahme [253] und Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom [254, 256] mit ein. Bei korrektem Ausschluss einer Rekrudeszenz liegt die Reinfektionsrate nach erfolgreicher H. pylori-Eradikation in

Industrienationen bei etwa 1,5% [50, 256]. Auch wenn eine familiäre Häufung für einen positiven H. pylori-Status gezeigt werden konnte [257, 258], war ein Einfluss auf die Reinfektionsrate nicht zu bestätigen [259, 260]. Eine Partneruntersuchung auf H. pylori oder eine Behandlung sind in Deutschland daher nicht indiziert, sofern nicht Beschwerden oder Risikokonstellationen vorliegen, die dies rechtfertigen.

Polymorphismen immunregulatorischer Gene spielen in der Karzinogenese eine wichtige Rolle. Am besten untersucht ist die Risikoassoziation bei Polymorphismen im Gen des proinflammatorischen Zytokins IL1β. Auch wenn sich in Metaanalysen für Kaukasier insgesamt eine positive Risikoassoziation für die Entwicklung eines Magenkarzinoms gezeigt hat, ist die Datenlage doch heterogen [262 – 266]. Gleiches gilt für Polymorphismen bestimmter Loci des TNFalpha Gens [267 – 270]. Für Polymorphismen des IL10 Gens zeigt sich in einigen Analysen ein protektiver Effekt [271, 272], die Daten zu IL8 sind unklar und scheinen von tumorspezifischen Faktoren abhängig zu sein [273 – 275]. Weiterhin ist auch ein Risiko bei Vorliegen von Polymorphismen in Toll-like-Rezeptorgenen beschrieben [276 – 279]. Eine genetische Testung jedweder Parameter ist aufgrund der unklaren Datenlage sowie der niedrigen Magenkarzinominzidenz in Deutschland weder kosteneffektiv noch diagnostisch oder therapeutisch sinnvoll [280].

Empfehlung/Statement 4.3

Atrophie und intestinale Metaplasie (IM) sind mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko assoziiert. Aus diesem Grund können Patienten mit fortgeschrittener Atrophie/IM auch nach erfolgreicher H. pylori-Eradikation endoskopisch-biopsisch überwacht werden.

Konsensusstärke: Konsens – Empfehlung offen

Tab. 5 Risikoindividuen bzw. -konstellationen, bei denen eine H. pylori-Eradikation unter karzinomprotektiven Aspekten sinnvoll ist.

Risikopersonen/-konstellationen (gemäß 1,2 und 231)	Anmerkungen
Risikogastritis	Pan-Gastritis oder korpusdominante Gastritis
erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten	
frühere Magenephasien	endoskopische Resektion oder Magenteilresektion bei Magenadenom oder Frühkarzinom; MALT-Lymphom
PPI-Langzeitmedikation	> 1 Jahr
mögliche weitere Indikationen	
Atrophie und/oder intestinale Metaplasie	ausgedehnte, mutlifokale Atrophie

Kommentar

Fokale Atrophie und IM sind histologische Diagnosen. Speziell für die Graduierung der Atrophie der Magenschleimhaut besteht eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität. Das Risiko für ein Magenkarzinom erhöht sich bei IM und/oder Atrophie jeweils um das 5fache [237]. Zur Risikostratifizierung bieten sich bei aktiver H. pylori-Gastritis Schemata wie OLGA und/oder OLGIM an, bei denen die nach überarbeiteter Sydney-Klassifikation beurteilte Gastritis in Stadien eingeteilt wird [246 – 248] (► **Tab. 6**; ► **Abb. 1**). Obwohl sich für OLGIM eine geringere Interobservervariabilität gezeigt hat, scheint insbesondere die Kombination beider Schemata optimale Resultate zur Risikoprädiktion zu zeigen (höchstes Risiko in Stadien III und IV) [281 – 284]. Bei Detektion von entsprechenden prä-/paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie und IM kann eine endoskopisch-biopsische Überwachung unter dem Aspekt durchgeführt werden,

OLGA-Stadien	Korpus				
	Schweregrad der Atrophie	keine Atrophie	geringgradige Atrophie	mittelgradige Atrophie	hochgradige Atrophie
Antrum (inklusive Angulusfalte)	keine Atrophie	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium II
	geringgradige Atrophie	Stadium I	Stadium I	Stadium II	Stadium III
	mittelgradige Atrophie	Stadium II	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
	hochgradige Atrophie	Stadium III	Stadium III	Stadium IV	Stadium IV

Tab. 6 Präneoplastische Risikostratifizierung nach dem OLGA-System Die Stadieneinteilung resultiert aus den nach der überarbeiteten Sydney-Klassifikation graduierten mukosalen Veränderungen. Magenkarzinome wurden überwiegend bei Patienten mit initialem OLGA-Stadium III oder IV beobachtet [246].

dass sich trotz erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation eine Progression zum Magenkarzinom entwickeln kann [237, 285 – 289]. Europäische Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten eine Endoskopie inklusive Biopsien nach dem Sydney-Protokoll alle drei Jahre [290]. Dieses Vorgehen wurde jüngst in mehreren europäischen Multicenterstudien untermauert [291]. Auch wurde bestätigt, dass ein dreijähriges Überwachungsintervall bei Patienten mit fortgeschrittener gastraler Atrophie oder IM in Europa kosteneffektiv ist [292]. In den Niederlanden wird alternativ ein einmaliges Populationsscreening im 60. Lebensjahr vorgeschlagen, wobei hier insbesondere prä malignen Konditionen im Korpus eine prädiktive Aussagekraft für eine weitere neoplastische Progression zugeschrieben wird [293, 294].

Die serologische Bestimmung von Pepsinogen I sowie des Verhältnisses von Pepsinogen I zu Pepsinogen II (Pgl/II-Ratio) kann angewendet werden, um Patienten mit fortgeschrittener Magenschleimhautatrophie zu identifizieren, die einer weiteren Abklärung durch Endoskopie und Histologie zugeführt werden sollten. Pgl wird ausschließlich in den Hauptzellen des Korpus produziert, während PglII auch in der Kardial, dem Pylorus und von den duodenalen Brunner'schen Drüsen sezerniert wird [295]. Eine verminderte Pgl/II-Ratio spricht mit einer Sensitivität von 66,7 – 84,6% und einer Spezifität von 73,5 – 87,1% für eine fortgeschrittene Drüsenkörperatrophie [296 – 298]. Eine japanische Metaanalyse von Daten aus 40 Studien mit mehr als 30 000 Individuen zeigte, dass mithilfe der Bestimmung der Pgl/II-Ratio im Serum Personen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko identifiziert werden können, die von weiteren diagnostischen Maßnahmen profitieren [299]. In Japan und Südkorea werden Individuen anhand des Serum-Pepsinogen-Tests und ihres serologischen *H. pylori*-Status in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt, um so eine individuelle Risikostratifizierung und damit eine ökonomischere endoskopische Überwachung zu ermöglichen [300]. Damit konnte eine Reduktion Magenkarzinom bedingter Todesfälle um bis zu 76% erreicht werden [301]. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Studien aus dem asiatischen Raum beschreibt, dass das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei einem pathologischem serumpepsinogen Test und positiver *H. pylori*-Serologie um 6 – 60fach erhöht ist [302]. Mehrere Kohortenstudien, auch aus Europa, mit langen Beobachtungszeiträumen bis zu 14 Jahren belegen den Nutzen dieser Strategie in ähnlicher Weise [303 – 306].

Empfehlung/Statement 4.4

Patienten mit asymptomatischer *H. pylori*-Gastritis sollte eine Eradikationsbehandlung angeboten werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Es gibt keine klare Empfehlung zur Eradikation bei asymptomatischer, zufällig diagnostizierter *H. pylori*-Gastritis. Allerdings kann unter den Aspekten einer möglichen zukünftigen Therapie mit ASS oder NSAR bzw. der allgemeinen Karzinomprävention, bei gleichzeitiger angemessener Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen, eine Eradikationstherapie in dieser Situation erfolgen (siehe auch Themenkomplex 3, 3.11 – 3.14 und **Tab. 5**).

5. Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion

Empfehlung/Statement 5.1

Vor Einleitung einer Therapie der *H. pylori*-Infektion soll neben einer allgemein akzeptierten Indikation (siehe Themenkomplex 3) der Nachweis der Infektion geführt worden sein.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Keine gastroduodenale Erkrankung ist in einem so hohen Prozentsatz mit *H. pylori* assoziiert, dass auf einen Nachweis der Infektion verzichtet werden kann. Dies schließt auch das Ulkus duodeni ein [307 – 309]. Ausgenommen von dieser Empfehlung ist das *H. pylori*-negative MALT-Lymphom des Magens im Frühstadium, da hier in Einzelfällen eine Eradikation auch bei negativem Ausfall aller *H. pylori*-Testverfahren zu einer Lymphomregression führen kann [143].

Empfehlung/Statement 5.2

Im Falle eines endoskopisch nachgewiesenen Ulkus duodeni genügt ein eindeutig positiver Urease-Schnelltest für die Einleitung einer Eradikationstherapie (siehe auch 2.10).
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Da bei Patienten mit Ulkus duodeni eine *H. pylori*-Infektion häufig ist, liegt ein hoher positiver prädiktiver Wert des Urease-Tests mit entsprechend geringer Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse vor. Bei funktioneller Dyspepsie dagegen sollte die Infektion durch eine validierte komplementäre Methode bestätigt werden, da ansonsten aufgrund einer niedrigen *H. pylori*-Prävalenz, insbesondere bei jungen Patienten, mit einer inakzeptabel hohen Rate falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist.

Empfehlung/Statement 5.3

Der alleinige serologische Nachweis von Antikörpern gegen *H. pylori* oder seine Virulenzfaktoren genügt zur Therapieentscheidung nicht.
Konsensusstärke: Konsens

Kommentar

Die Serologie lässt keine Aussage darüber zu, ob eine aktive Infektion vorliegt oder nicht (siehe auch 2.2).

Empfehlung/Statement 5.4

Die prätherapeutische Resistenzlage von *H. pylori* ist von großer therapeutischer Relevanz.
Konsensusstärke: Konsens

Kommentar

Vorbehandlungen mit Antibiotika – auch aus anderer Indikation – sollten bei der Auswahl des Therapieregimes berücksichtigt werden. Insbesondere eine Resistenz gegen das Schlüsselantibiotikum Clarithromycin der Standard-Triple-Therapie gilt als Hauptgrund für ein Therapieversagen. In Deutschland zeigt sich aktuell eine stabile Resistenzlage. Allerdings kam es in den letzten Jahren ebenso wie in anderen europäischen Ländern zu einer deutlichen Zunahme der Resistenzen [311 – 313]. Eine präthera-

peutische Resistenz gegen Amoxicillin ist extrem selten. Bei Resistenz gegen sogenannte Reserveantibiotika (Levofloxacin, Moxifloxacin, Tetracyclin, Rifabutin) ist mit einem Wirkungsverlust zu rechnen [118, 313, 314].

Empfehlung/Statement 5.5

Beeinflussbare Faktoren für die Wirksamkeit einer H. pylori-Therapie sind Therapietreue (Compliance), Rauchen und das Ausmaß der Säurehemmung.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Aussage beruht auf explorativen Analysen klinischer Studien. Korrekte Verordnung, ein möglichst einfach durchzuführendes Protokoll, Motivation zur Therapietreue sowie Rauchstopp sind Maßnahmen, die den Behandlungserfolg verbessern können. Die Säuresuppression ist ausreichend hoch zu wählen. Das Ausmaß der Säurehemmung ist für die Wirksamkeit von Amoxicillin und Clarithromycin entscheidend. Weitere, nicht beeinflussbare Faktoren sind z. B. die Indikation zur H. pylori-Therapie und das Alter des Patienten [315 – 320].

Die Therapietreue kann durch eingehende Aufklärung über Indikation und Durchführung der Behandlung sowie potenzielle Nebenwirkungen günstig beeinflusst werden. Das Ausmaß der Säurehemmung wird bestimmt durch Auswahl, Dosierung und Einnahmefrequenz des Protonenpumpeninhibitors (PPI) sowie durch den genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450 2C19 (gilt v. a. für razeisches Omeprazol und Lansoprazol; eingeschränkt auch für die übrigen PPI). Mit höherem Lebensalter ändert sich die Nieren-/Leberfunktion, sodass individuell wesentlich höhere Medikamentenspiegel bei gleicher Dosis resultieren können.

Empfehlung/Statement 5.6

Eine H. pylori-Testung sollte nur dann erfolgen, wenn ein positives Testergebnis auch zu therapeutischen Konsequenzen führt.
Konsensusstärke: Konsens – Empfehlung

Kommentar

Ein positives Testergebnis ohne nachfolgende H. pylori-Therapie ist im Arzt-Patienten-Gespräch schwierig zu vermitteln, zudem ist eine Diagnostik ohne therapeutische Konsequenz ökonomisch nicht sinnvoll. Eine prophylaktische Bestimmung des H. pylori-Status im Hinblick auf eine eventuell zu einem späteren Zeitpunkt evident werdende Indikation (z. B. vor Einleitung einer ASS- oder NSAR-Therapie) ist abzulehnen, da zeitnah vor Einleitung einer gegen H. pylori-gerichteten Therapie der Infektionsnachweis geführt werden sollte.

Empfehlung/Statement 5.7

Absolute Kontraindikationen gegen eine H. pylori-Therapie sind nicht bekannt.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Eine relative Kontraindikation für eine Therapie besteht immer dann, wenn keine ausreichende Nutzen-Risiko-Relation vorliegt. Dies gilt beispielsweise bei nachgewiesener oder vermuteter Me-

dikamentenunverträglichkeit oder Allergie mit entsprechend erhöhtem Therapierisiko. Eine abgelaufene pseudomembranöse Kolitis stellt keine Kontraindikation dar.

Kontraindiziert ist hingegen die bloße Wiederholung eines bereits in der Vergangenheit korrekt durchgeführten, aber erfolgreichen Therapieregimes.

Empfehlung/Statement 5.8

Es sollten solche Therapieschemata angewendet werden, die in randomisierten, kontrollierten Therapiestudien bei Intention-to-treat (ITT)-Analyse eine Eradikationsrate von mindestens 80% erreicht haben.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

In bestimmten klinischen Situationen (z. B. multiple Allergien, besondere Resistenzsituationen) kann von dieser Empfehlung abgewichen werden. Ökonomische Aspekte im Sinne von Tagestherapiekosten sind nur bei vergleichbarer Wirksamkeit von Therapieschemata relevant, ansonsten hat die Wirksamkeit (Eradikationsrate) höchste Priorität bei der Auswahl eines Protokolls, da die Folgekosten (Diagnostik, erneute Therapie) in der Regel deutlich höher liegen.

Diese Empfehlung wurde erstmals in den Maastricht-Empfehlungen gegeben, wobei die 80%-Grenze artefiziell ist. Zulassungsbehörden (z. B. FDA) wenden z. T. andere Maßstäbe an. Von wissenschaftlicher Seite wird in jüngster Zeit die Forderung erhoben, dass nur noch Schemata mit Eradikationsraten von > 90% (ITT) verordnet werden sollten. Dieses Ziel ist wünschenswert, vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Medikamente, des behördlichen Zulassungsstatus und der in der Praxis häufig anzutreffenden schlechteren Bedingungen hinsichtlich der Therapietreue aber derzeit nicht realistisch [321, 322].

Empfehlung/Statement 5.9

Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen eines Therapieregimes sollte unter 5% liegen.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Die H. pylori-Infektion ist für die meisten Infizierten eine benigne Erkrankung, zu deren Behandlung gut verträgliche und komplikationsarme Schemata zur Verfügung stehen. Auch gibt es in begründeten Einzelfällen Therapiealternativen zur Eradikation wie beispielsweise eine PPI-Dauertherapie bei Ulkuskrankheit. Dem entsprechend darf unter Abwägung von Nutzen und Risiko das Morbiditätsrisiko einer gegen H. pylori-gerichteten Therapie nicht unverhältnismäßig hoch sein.

Empfehlung/Statement 5.10

Bei der Auswahl eines Erstlinientherapieschemas soll die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Antibiotikaresistenz berücksichtigt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Resistenzen von H. pylori gegen Antibiotika sind ein wichtiger Risikofaktor für das Versagen einer Eradikationstherapie [323]. Eine primäre Clarithromycin-Resistenz reduziert die Eradika-

tionsrate der Erstlinientherapie mit einer Standard-Triple-Therapie mit Clarithromycin und Amoxicillin um 66% und die einer Standard-Triple-Therapie mit Clarithromycin und Metronidazol um 35% [314]. Letztere wird auch durch eine primäre Metronidazol-Resistenz negativ beeinflusst [314]. In einer deutschen Multicenterstudie (ResiNet) stieg die Rate der primären Clarithromycin-Resistenz von 4,8% in den Jahren 2001/2002 auf 10,9% in den Jahren 2011/2012 [311]. Europaweit existiert eine breite Spanne der primären Resistenzlage gegen Clarithromycin von 5,6–36,6%, wobei Resistenzraten >20% vor allem in süd- und osteuropäischen Ländern beobachtet wurden [313]. Die Rate der primären Metronidazol-Resistenz lag in Deutschland in den Jahren 2011/2012 bei 36% [311].

Empfehlung/Statement 5.11

Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine primäre Clarithromycin-Resistenz sollten in der Erstlinientherapie eine Bismuthaltige Quadrupeltherapie oder eine kombinierte („konkomittierende“) Vierfachtherapie eingesetzt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Empfehlung/Statement 5.12

Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine primäre Clarithromycin-Resistenz können in der Erstlinientherapie eine Standard-Triple-Therapie oder eine Bismuth-basierte Quadrupeltherapie eingesetzt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

In einer europäischen Multicenterstudie wurde gezeigt, dass die Erstlinientherapie mit einer 10-tägigen Bismuthaltigen Vierfachtherapie einer 7-tägigen Standard-Triple-Therapie mit PPI, Clarithromycin und Amoxicillin signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß überlegen war (ITT Eradikationsraten 80 vs. 55%) [324] (Tab. 7). Eine primäre Clarithromycinresistenz hatte einen signifikanten Einfluss auf die Standard-Triple-Therapie (Eradikation 8%). Demgegenüber hatte eine primäre Metronida-

zol-Resistenz keinen Einfluss auf die Effektivität der Bismuthaltigen Vierfachtherapie. Unklar bleibt allerdings, wie groß der Einfluss der unterschiedlichen Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen auf das Gesamtergebnis der Studie war. In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Überlegenheit der Bismuthaltigen Vierfachtherapie gegenüber Standard-Triple-Therapien bestätigt [325]. Die Bismuthaltige Vierfachtherapie ist seit Januar 2013 in Deutschland zugelassen und verfügbar. Auch eine kombinierte – im internationalen Sprachgebrauch „konkomittierende“ – Bismuthfreie Vierfachtherapie (Tab. 7) ist einer Standard-Triple-Therapie signifikant überlegen [326–330].

Zur Sequenztherapie (PPI plus Amoxicillin Tag 1–5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin und Imidazolderivat Tag 6–10) liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. In einer älteren Metaanalyse war die 10-tägige Sequenztherapie signifikant effektiver als eine 7-tägige Standard-Triple-Therapie [331]. In aktuellen, randomisierten Multicenterstudien aus Asien konnte jedoch keine Überlegenheit einer 10-tägigen Sequenztherapie gegenüber der Standard-Triple-Therapie nachgewiesen werden [330, 332–334]. Zudem wurde in diesen Studien gezeigt, dass auch die Effektivität der Sequenztherapie sowohl durch eine Metronidazol- als auch durch eine Clarithromycin-Resistenz reduziert wurde. Eine weitere Metaanalyse, die bisher nur in Abstract-Form vorliegt (UEGW 2014), zeigte zudem eine Überlegenheit der kombinierten („konkomittierenden“) Vierfachtherapie gegenüber der Sequenztherapie. Unter Berücksichtigung aller Daten kann eine Sequenztherapie somit nicht empfohlen werden. Mittlerweile wurden verschiedene Vierfachtherapieschemata in der Erstlinientherapie in randomisierten, multizentrischen Studien direkt miteinander verglichen und Eradikationsraten um oder über 90% berichtet [335–337].

In mehreren prospektiven randomisierten Studien wurde die Levofloxacin-haltige Triple-Therapie in der Erstlinientherapie untersucht und mit der Standard-Triple-Therapie verglichen [338–340]. Darüber hinaus existieren zwei aktuelle Metanalysen [341, 342]. Diese konnten keinen signifikanten Vorteil der Levofloxacin-haltigen Triple-Therapie gegenüber der Standard-Triple-Therapie zeigen.

Name	Linie	Schema	Dosierung	Dauer
Standard-Triple-Therapie (italienisch)	1°-Linie	PPI ¹ Clarithromycin 250–500 mg Metronidazol 400–500 mg	1–0-1 1–0-1 1–0-1	7–14 Tage
Standard-Triple-Therapie (französisch)	1°-Linie	PPI ¹ Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg	1–0-1 1–0-1 1–0-1	7–14 Tage
Bismuthaltige Vierfachtherapie ²	1°-Linie oder 2°-Linie nach Standard-TT	PPI ² Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	1–0-1 1–1-1–1 1–1-1–1 1–1-1–1	10 Tage
kombinierte („konkomittierende“) Vierfachtherapie	1°-Linie	PPI ¹ Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg Metronidazol 400–500 mg	1–0-1 1–0-1 1–0-1 1–0-1	7 Tage
Fluorochinolon-Tripletherapie	2°-Linie	PPI ¹ Levofloxacin 500 mg oder Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg ³	1–0-1 1–0-1 1–0-1	10 Tage

Tab. 7 Geeignete Protokolle zur Therapie der *H. pylori*-Infektion bei Erwachsenen.

¹ Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Rabeprazol 20 mg.

² Fixe Kombination (Pylera®) zugelassen in Kombination mit Omeprazol 20 mg.

³ Bei Penicillinunverträglichkeit Rifabutin 150 mg 1–0-1.

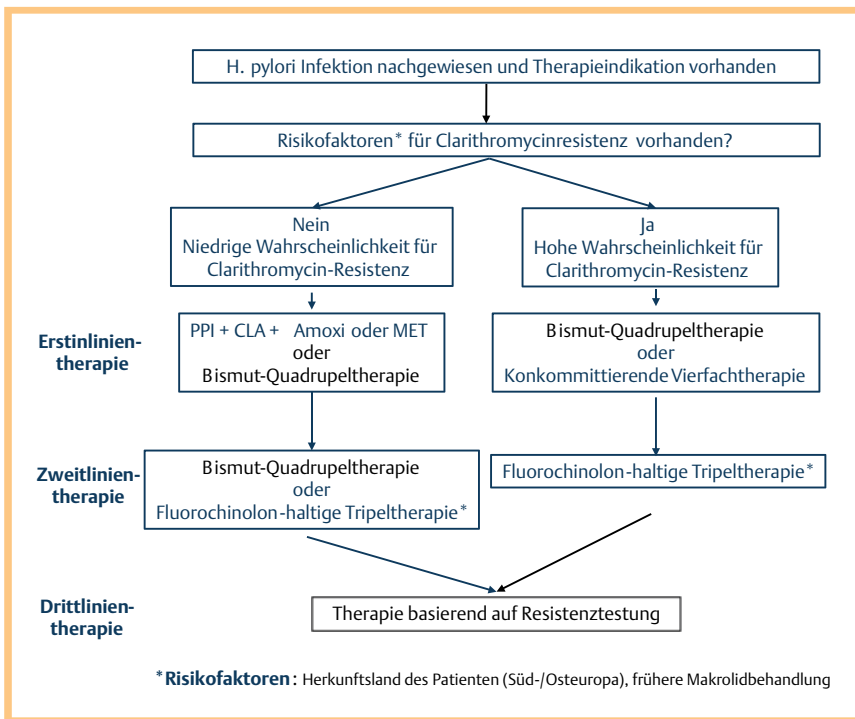


Abb. 2 Empfohlener Therapiealgorithmus zur H. pylori Eradikation.

Der 2012 publizierte europäische Maastricht IV Konsensus Report empfiehlt in Regionen mit einer primären Clarithromycin-Resistenzrate > 20% primär eine Bismut-haltige Vierfachtherapie oder eine andere Vierfachtherapie (Sequenztherapie, Bismut-freie Vierfachtherapie) einzusetzen. Liegt die primäre Clarithromycin-Resistenzrate unter 20%, kann eine Standard-Triple-Therapie oder eine Bismut-haltige Vierfachtherapie eingesetzt werden [118].

Eine Verlängerung der Standard-Triple-Therapie von 7 auf 14 Tage erhöht den Therapieerfolg [343].

Empfehlung/Statement 5.13

Nach erfolgloser primärer Standard-Triple-Therapie sollte eine Bismuth-basierte Quadrupeltherapie erfolgen.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Im Falle einer Kontraindikation gegen diese oder Unverträglichkeit kann nach Ausschluss einer Resistenz eine Fluorochinolon-haltige Triple-Therapie erfolgen.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Nach Versagen der Standard-Triple-Therapie steigt die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz von H. pylori gegen Clarithromycin und Metronidazol auf ca. 60% an [311, 312]. Aus diesem Grund wird eine erneute Clarithromycin- und/oder Metronidazol-haltige Triple-Therapie ohne vorherige Resistenztestung nicht empfohlen. In prospektiven Studien haben sowohl die Bismut-haltige Quadrupeltherapie als auch Fluorochinolon-haltige Triple-Therapien Eradikationsraten zwischen 70 und 90% gezeigt [344, 345].

• Abb. 2 empfiehlt einen Therapiealgorithmus zur Eradikation von H. pylori gemäss 5.11-5.13. • Tab. 7 zeigt die jeweiligen Therapieschemata, Dosierung der Medikamente und die Dauer der Behandlung.

Empfehlung/Statement 5.14

Eine zusätzliche Probiotikagabe zu einer wirksamen H. pylori-Therapie kann erfolgen, um die Verträglichkeit der Eradikationsbehandlung zu verbessern. Probiotika allein führen nicht zu einer H. pylori-Eradikation.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Probiotika können neben einer Verminderung der H. pylori-Kolonisation die Nebenwirkungsrate der Eradikationstherapie senken und dadurch die Compliance verbessern. Dies kann in einer Steigerung der Eradikationsrate resultieren. Insbesondere bei Patienten mit vorangegangenen Eradikationsversagen können Probiotika die Wirksamkeit einer erneuten Therapie verbessern [346 – 349].

Empfehlung/Statement 5.15

Beim komplizierten H. pylori-positiven Ulkus (z. B. Blutung) soll die Eradikationstherapie nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung begonnen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Eine intravenöse Eradikationstherapie ist nicht notwendig. Es gibt keine Daten, die einen günstigen Effekt einer Eradikation im Akutstadium auf die Prognose belegen. Einzelne kleine Studien deuten zwar an, dass eine H. pylori-Therapie (Omeprazol, Amoxicillin, Metronidazol) auch intravenös erfolgen kann, eine medizinische Notwendigkeit für ein derartiges Vorgehen ist aber nicht ersichtlich. Der entscheidende Therapiebaustein bei einem komplizierten Ulkus ist neben der gegebenenfalls notwendigen endoskopischen Therapie die profunde Säurehemmung. Da diese den Therapieerfolg einer oralen Eradikationstherapie nicht relevant schmälert, soll die Eradikationstherapie nach sicherer Beherrschung der akuten Komplikation mit Wiederbeginn der oralen Nahrungsaufnahme erfolgen [350].

Empfehlung/Statement 5.16

Eine Überprüfung des Therapieerfolges soll erfolgen.
Konsensusstärke: Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Die Ulkuskrankheit kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, die durch eine Eradikationstherapie häufig verhindert werden können [351]. Dementsprechend ist es erforderlich, den Erfolg der H. pylori-Therapie mit geeigneten Methoden zu überprüfen. Dies kann bei einem unkomplizierten Ulkus duodeni ein nicht invasiver Atem- oder Stuhltest sein. Beim komplizierten Ulkus duodeni und in jedem Fall beim Ulkus ventrikuli ist ohnehin eine Kontrollendoskopie erforderlich, die so terminiert werden sollte, dass zugleich Eradikationserfolg und Ulkushheilung beurteilt werden können. Beim MALT-Lymphom ist eine Überprüfung der Eradikation mit invasiven Testmethoden (bei ohnehin obligater Endoskopie) zwingend erforderlich, da bei fehlendem Eradikationserfolg ein Progress der Tumorerkrankung möglich ist und Therapiealternativen zur Verfügung stehen. Es ist ratsam, auch bei anderen Therapieindikationen eine Erfolgskontrolle durchzuführen, da die Feststellung einer persistierenden H. pylori-Infektion prognostische Relevanz hat, die Therapietreue des Patienten durch die systematische Planung einer Erfolgskontrolle vermutlich gesteigert wird und der Therapeut Übersicht über die Wirksamkeit der von ihm durchgeführten Eradikationstherapien behält (Qualitätsaspekt).

Empfehlung/Statement 5.17

Zwischen Ende der Antibiotikatherapie und Überprüfung des Eradikationserfolges sollen mindestens 4 Wochen liegen.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Ist der Zeitabstand zwischen Ende der Antibiotikatherapie und Überprüfung des Therapieerfolges kürzer als 4 Wochen, ist ein „negativer Bakterienbefund“ nicht verwertbar, da es sich um eine bloße Keimsuppression unter die Nachweisbarkeitsgrenze und nicht um eine dauerhafte Elimination (=Eradikation) handeln kann. In dieser Situation wären falsche Schlussfolgerungen für den weiteren Krankheitsverlauf die Folge (siehe auch 2.8).

Empfehlung/Statement 5.18

Zwischen Ende einer PPI-Therapie und zuverlässiger Überprüfung des Eradikationserfolges sollen mindestens 2 Wochen liegen.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Fällt das Intervall kürzer aus, können durch die PPI in bis zu 80% falsch negative Testergebnisse vorgetäuscht werden, da diese zu einer Suppression von H. pylori führen. H₂-Rezeptorantagonisten in einmal täglicher Standarddosis oder Antazida führen in der Regel nicht zu falsch negativen Resultaten (siehe auch 2.8).

Empfehlung/Statement 5.19

Bei Patienten mit MALT-Lymphom, Ulkus duodeni mit Komplikationen und Ulkus ventrikuli soll eine Kontrollendoskopie durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Die Argumente für dieses Vorgehen finden sich im Kommentar zu 5.16.

Empfehlung/Statement 5.20

Ist eine Kontrollendoskopie nicht erforderlich, soll die Eradikationskontrolle durch einen 13C-Harnstoff-Atemtest oder einen monoklonalen Stuhl-Antigentest erfolgen.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Liegt keine Indikation für eine erneute Endoskopie vor, kommen 13C-Harnstoff-Atemtest und monoklonaler Stuhlantigentest als gleichwertige Optionen für eine Eradikationskontrolle in Betracht. Ein serologischer Befund wäre nur dann verwertbar, wenn im Vergleich zu einem prätherapeutischen Test mit identischem Kit ein relevanter Titerabfall (um mehr als 50%) nachgewiesen werden kann. Es kann indessen bis zu einem Jahr dauern, bis ein solcher Abfall gesehen wird. Bei manchen Patienten bleibt er trotz erfolgreicher Eradikation zudem gänzlich aus. Deshalb ist die Serologie als klinische Verlaufskontrolle generell nicht zu empfehlen (siehe auch 2.2).

Empfehlung/Statement 5.21

Eine routinemäßige Suche nach einer H. pylori-Reinfektion sollte nicht erfolgen, wenn die primäre Eradikationskontrolle korrekt vorgenommen worden ist.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Daten aus entwickelten Ländern sprechen für eine geringe Reinfektionswahrscheinlichkeit (<1% pro Jahr), sofern die „Eradikation“ mit einer empfohlenen Therapie (s.o.) durchgeführt, der Eradikationserfolg mit einer Kombination verlässlicher Methoden frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Antibiotikatherapie überprüft und Einflussfaktoren, wie z.B. eine Keimsuppression durch PPI zum Zeitpunkt der Diagnostik ausgeschlossen worden sind. Bei einem derartigen Vorgehen ist eine routinemäßige Überprüfung abzulehnen. Bei „vitaler“ Indikation (z.B. Status nach Ulkusbilutung, MALT-Lymphom) kann eine erneute Überprüfung der „dauerhaften Eradikation“, z.B. nach einem Jahr, durchaus ratsam sein.

6. Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen**Empfehlung/Statement 6.1**

Ein invasiver oder nicht invasiver diagnostischer Test auf eine H. pylori-Infektion sollte bei Kindern und Jugendlichen nur durchgeführt werden, wenn im Falle eines positiven Testergebnisses eine Therapie vorgesehen ist.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Die chronische H. pylori-Infektion wird auch in Ländern mit niedriger Prävalenz wie Deutschland meist im jungen Kindesalter erworben. Die beobachtete immunologische Reaktion auf die Infektion ist bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenenalter meist milder. Dies ist auf eine Herunterregulierung der Immunantwort und eine Zunahme von regulatorischen T-Zellen und an-

tiinflammatorischen Zytokinen, z. B. IL 10, zurückzuführen [352]. Im Mausmodell vermindert eine frühe *H. pylori*-Infektion, aber auch die Gabe eines *H. pylori*-Extraktes, das Risiko für Asthma [353–355] und eine Dextran sodium sulfat (DSS) induzierte Kolitis [356]. Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Beziehung der Infektion mit Asthma [357] und Atopie [358]. Diese potenziell positiven Langzeiteffekte einer frühen Infektion auf die Gesundheit müssen gegen die möglichen Risiken einer späteren Ulkuskrankheit oder eines Magenkarzinoms abgewogen werden. Die chronische Infektion ist im Kindesalter selten symptomatisch. Das Risiko für ein Ulkus liegt bei symptomatisch infizierten Kindern und Jugendlichen bei 6–7%, *H. pylori*-bedingte Malignome kommen bei ihnen nicht vor [359]. Im Kontrast dazu sind die verfügbaren Therapieoptionen im Kindesalter im Vergleich zum Erwachsenenalter begrenzter. Auch scheinen die gleichen Therapieregime weniger wirksam zu sein. Die Heilungsraten liegen nach Ersttherapie nur um 70% (intention to treat). Zusammenfassend liegt bei Kindern und Jugendlichen eine andere Nutzen-Risiko-Abwägung als bei Erwachsenen vor. Eine Testung auf die Infektion sollte bei Kindern und Jugendlichen daher auf diejenigen Individuen beschränkt bleiben, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unmittelbar durch eine Eradikationstherapie profitieren. Eine Therapie zur Prävention von Komplikationen im späteren Lebensalter sollte auf das Erwachsenenalter verschoben werden.

Empfehlung/Statement 6.2

Kinder und Jugendliche mit chronischen Bauchschmerzen/Dyspepsie sollten nicht im Rahmen der Abklärung mit einem nicht invasiven Test auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Nicht invasive Tests sind in Deutschland leicht verfügbar, ihre Kosten werden von den Krankenkassen übernommen. Die Schwelle, solch einen Test auch bei unspezifischen Beschwerden, wie z. B. Bauchschmerzen, oder bei asymptomatischen Kindern und Geschwistern von infizierten Personen zu ordern, liegt daher sehr niedrig. Ein positiver Testausfall impliziert, dass das Ergebnis den Eltern und dem Patienten mitgeteilt werden muss. Die potenziellen Risiken und die Kosten einer sich daraus ergebenden weiterführenden Diagnostik (einschließlich oberer Endoskopie) und Therapie stehen dem fehlenden unmittelbaren Nutzen für das Kind gegenüber, da die meisten Beschwerden auch bei *H. pylori*-infizierten Kindern funktioneller Natur sind.

Bauchschmerzen sind häufige Beschwerden im Kindes- und Jugendalter. Die Analyse der KIGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland ergab, dass 69,3% der 3–10-jährigen Kinder und 59,6% der Jugendlichen von 11–17 Jahren mindestens einmal in den letzten 3 Monaten an Bauchschmerzen litten, 14,5 bzw. 18,0% in den beiden Altersklassen häufiger als einmal pro Woche [360]. Eine systematische Literaturübersicht mit Metaanalyse von 38 zwischen 1966 und 2009 publizierten Arbeiten kam zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Bauchschmerzen oder anderen gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen oder Durchfall und einer *H. pylori*-Infektion bei Kindern und Jugendlichen gibt [361]. Bei epigastrischen Beschwerden sind die Ergebnisse widersprüchlich. Bei stationären Patienten fand sich eine positive Assoziation zu unspezifischen Bauchschmerzen, allerdings kann hier ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.

Empfehlung/Statement 6.3

Wegen folgender Krankheiten oder Situationen sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht auf eine *H. pylori*-Infektion getestet werden: chronische ITP, Otitis media, chronische Urtikaria, Kleinwuchs oder eine *H. pylori*-Infektion bei Personen der Hausgemeinschaft.

Konsensusstärke: Konsens – Empfehlung

Kommentar

Epidemiologische Querschnitt- oder Fall-Kontroll-Studien zur Assoziation zwischen den o. g. extragastrointestinalen Erkrankungen und einer *H. pylori*-Infektion im Kindes- und Jugendalter müssen berücksichtigen, dass *H. pylori* häufiger bei Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status und Migrantenstatus vorkommt. Faktoren wie schlechtes Wachstum, Eisenmangel und Infektionen der Atemwege haben ebenfalls bei niedrigem Sozialstatus eine höhere Prävalenz, sodass nur kontrollierte Interventionsstudien einen kausalen Zusammenhang nachweisen können [362]. Bei epidemiologischen Studien muss für den Sozialstatus, aber auch für Einflussfaktoren, die mit einem niedrigen Sozialstatus assoziiert sind, adjustiert werden. Dazu gehören z. B. die prä- und postpartale Exposition von Passivrauch, das Geburtsgewicht, die postnatale Ernährung und die Elterngröße.

Kleinwuchs

Während Studiendaten aus Süd- und Mittelamerika auf ein geringeres Längenwachstum bei *H. pylori*-positiven Kindern im Vergleich zu *H. pylori*-negativen bzw. erfolgreich therapierten Patienten hinweisen [363–365], fehlt ein entsprechender Beleg für Kinder und Jugendliche in Europa. Eine tschechische Querschnittsstudie konnte nach Adjustierung für das Ausbildungsniveau der Eltern keinen statistischen Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und Körpergröße nachweisen [366]. Kleinwuchs oder eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit sind keine Indikation, auf eine *H. pylori*-Infektion zu testen.

Chronische ITP und chronische Urtikaria

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen werden bei der cITP-Infektionen als Trigger vermutet. Diese können bei Kindern und Erwachsenen jedoch unterschiedlich sein. In Ländern mit niedriger Prävalenz waren die meisten Kinder mit cITP nicht infiziert, z. B. nur 3 von 33 Kindern in Holland [367] und keines in einer finnischen Studie [368]. Die Ergebnisse aus zwei italienischen Kohortenstudien deuten darauf hin, dass einzelne Patienten mit cITP von einer *H. pylori*-Eradikationstherapie profitieren könnten, allerdings haben beide Studien erhebliche methodische Schwächen [369, 370]. Prospektive randomisierte Interventionsstudien liegen für die cITP und die chronische Urticaria bei Kindern und Jugendlichen nicht vor.

Familienmitglieder

Der Nutzen einer Therapie von infizierten Mitgliedern einer Hausgemeinschaft für einen Indexpatienten mit dem Ziel, dessen Risiko für eine Reinfektion klein zu halten, ist umstritten. Insgesamt ist die Reinfektionsrate bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit 2,3% pro Jahr gering [371]. Eine irische Studie bestätigte die niedrige Reinfektionsrate von nur 2% pro Jahr, obwohl 81% der Kinder mindestens ein infiziertes Elternteil und zwei Drittel ein infiziertes Geschwisterkind hatten [372].

Empfehlung/Statement 6.4

Bei Kindern und Jugendlichen mit therapierefraktärer Eisenmangelanämie, bei denen andere Ursachen (z. B. okkulte Blutverluste, Zöliakie, Parasitenbefall) ausgeschlossen wurden, soll auf *H. pylori* untersucht und bei Nachweis einer Infektion eine Eradikationsbehandlung durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Von allen extragastrointestinalen Manifestationen einer *H. pylori*-Infektion liegt für die Eisenmangelanämie die beste Evidenz für einen kausalen Zusammenhang vor. Pacifico et al. haben die bei Kindern durchgeführten Studien und die möglichen biologischen Mechanismen zusammengestellt [362]. Die meisten Interventionsstudien wurden in Entwicklungsländern oder Populationen mit niedrigem Sozialstatus durchgeführt, bei denen der Anteil von Kindern mit anderen Risikofaktoren für einen Eisenmangel (Wurminfektionen, geringe Vitamin C und Eisenzufuhr, Mangelernährung) hoch ist [373–376]. In Deutschland ist eine Eisenmangelanämie bei Kindern und Jugendlichen meist nutritiv oder durch eine zugrundeliegende Organerkrankung (z. B. Zöliakie, chronische Blutverluste bei chronischer Darmerkrankung, Refluxösophagitis etc.) verursacht. Daher stellen ein Eisenmangel oder eine Eisenmangelanämie primär keine Indikation zur *H. pylori*-Diagnostik dar. Erst wenn es zu keinem Ansprechen unter Eisentherapie bzw. zu einem erneuten Hb-Abfall nach Absetzen kommt und Organerkrankungen weitgehend ausgeschlossen wurden, sollte endoskopisch im Rahmen der diagnostischen Abklärung auch auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht werden.

Empfehlung/Statement 6.5

Wenn bei Kindern während einer Ösophagogastroduodenoskopie der Verdacht auf eine *H. pylori*-Infektion besteht (Nodularität im Antrum, gastrales oder duodenales Ulkus oder Erosionen), sollten Biopsien für Histologie und antibiotische Resistenztestung (Kultur oder PCR) entnommen werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Empfehlung/Statement 6.6

Bei Kindern und Jugendlichen mit *H. pylori*-Infektion und gastroduodenalem Ulkus oder Erosionen soll eine Keimeradikation erfolgen.
Konsensusstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Empfehlung/Statement 6.7

Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener *H. pylori*-Gastritis kann eine Keimeradikation durchgeführt werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Empfehlung/Statement 6.8

Bei Patienten mit einer *H. pylori*-Gastritis ohne früher dokumentiertes Ulkus, die nach fehlgeschlagener Eradikationstherapie keine Symptome mehr haben, kann während des Kindes- und Jugendalters auf eine erneute Eradikationstherapie verzichtet werden.
Konsensusstärke: Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie wird bei Kindern strenger gestellt als bei Erwachsenen. Funktionelle Beschwerden stellen keine Indikation dar. Wird eine obere Endoskopie durchgeführt, werden in der Regel Stufenbiopsien entnommen, sodass eine vorhandene *H. pylori*-Infektion histologisch identifiziert wird und sich damit die Frage einer Behandlung stellt. Diese ist im Falle eines Ulkus oder bei Erosionen klar mit ja zu beantworten ist, da auch bei Kindern bei fortbestehender Infektion das Rezidivrisiko für ein Ulkus hoch ist.

Falls eine alleinige Gastritis vorliegt, was bei > 90 % der Kinder der Fall ist [359], ergibt sich keine zwingende Therapieindikation. Dies gilt vor allem dann, wenn es sich um einen Zufallsbefund, z. B. im Rahmen einer Zöliakiediagnostik, handelt. Die bei 70–80 % der *H. pylori*-infizierten Kinder gefundene Nodularität im Antrum steht in keinem Zusammenhang zu Symptomen und stellt keine Indikation zur Therapie dar. Kinder mit fehlgeschlagener Therapie ohne Ulkusbefund bei der initialen Therapie unterliegen denselben Überlegungen wie bei der primären Therapieentscheidung.

In Fällen einer alleinigen Gastritis (primär oder nach fehlgeschlagener Therapie) muss mit den Eltern der Nutzen und das Risiko der Therapie, auch eines möglichen Therapieversagens, diskutiert werden. Dabei spielen Alter des Kindes, mögliche Beschwerden, die Familienanamnese für Komplikationen einer *H. pylori*-Infektion und die Histologie (aktive oder korpusdominante Gastritis) eine Rolle.

Entscheiden sich Arzt bzw. Eltern/Patient für eine Therapie, richtet sich die Wahl der Antibiotika nach den Ergebnissen der antibiotischen Resistenztestung [377]. Da die Entscheidung der Eltern für oder gegen eine Therapie zum Zeitpunkt der Endoskopie noch nicht gefallen ist, empfiehlt sich bei endoskopischem Verdacht auf eine Infektion neben der Abnahme von Biopsien für die Histologie auch die Gewinnung von Gewebeproben für Kultur oder PCR zur Testung der Antibiotikaempfindlichkeit.

Empfehlung/Statement 6.9

Der ¹³C-Harnstoff-Atemtest ist zum nicht invasiven Nachweis einer *H. pylori*-Infektion und zur Überwachung des Therapieerfolges bei Kindern und Jugendlichen geeignet.
Konsensusstärke: starker Konsens

Empfehlung/Statement 6.10

Von den zur Zeit verfügbaren Stuhltests ist nur der ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern zur nicht invasiven Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion und zur Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen geeignet.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Von den nicht invasiven Tests sind der ¹³C-Harnstoff-Atemtest (¹³C-HAT) [378] und der monoklonale Stuhlantigentest mittels ELISA [379, 380] zum Nachweis einer aktiven *H. pylori*-Infektion geeignet. Die Indikation für diese Tests liegt vor allem in dem Monitoring nach erfolgter Infektion, da es nur wenige Indikationen für einen nicht invasiven Test im Rahmen der primären Diagnostik gibt. Zu diesen Ausnahmen kann z. B. die Testung von Kindern, deren Elternteil ein Magenkarzinom entwickelt hat, gehören. Falls der Test negativ ist, kann bei den Kindern auf eine Endoskopie verzichtet werden. Unspezifische Beschwerden (Bauchschmerzen,

Dyspepsie) stellen keine Indikation dar (siehe 6.2). Beide Testverfahren sind für epidemiologische Studien geeignet.

Praktische Hinweise:

- ▶ Antibiotika müssen mindestens 4 Wochen und PPI mindestens 2 Wochen vor dem Test abgesetzt sein.
- ▶ Beim ^{13}C -HAT kann eine bakterielle Fehlbesiedlung zu falsch positiven Ergebnissen führen.
- ▶ Bei Kindern unter 6 Jahren sind falsch positive Ergebnisse beim ^{13}C -HAT häufiger [378]. Allerdings ergibt sich bei so jungen Kindern sehr selten eine Indikation für eine Therapie.
- ▶ Der ^{14}C -HAT sollte bei Kindern wegen der Strahlenbelastung bei allgemeiner Verfügbarkeit des ^{13}C -HAT (stabile, nicht strahlende Isotope) nicht durchgeführt werden.
- ▶ Der monoklonale ELISA zum Antigen-Nachweis im Stuhl zeigt keine Altersabhängigkeit, sollte aber in der lokalen Bevölkerung validiert worden sein [380, 381].
- ▶ Sogenannte one-step oder Schnelltests (bed-side-test) und polyklonale ELISA sind für den klinischen Einsatz nicht geeignet [379, 382].

Empfehlung/Statement 6.11

Verfahren zum Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *H. pylori* in Serum, Vollblut, Urin oder Speichel sollten zur Diagnostik einer Infektion bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Der Antikörpernachweis kann nicht zwischen akuter oder bereits erfolgreich therapierter Infektion unterscheiden und ist damit zum Monitoring des Therapieerfolges nicht geeignet. Für epidemiologische Studien ist zu beachten, dass die Antikörperantwort bei Kindern insgesamt geringer ausgeprägt ist [383], sodass die Sensitivität der Tests im Vergleich zu Erwachsenen geringer ausfällt [384]. Die meisten bei Kindern evaluierten neueren Tests, die z. B. auf einer multiplex Technologie beruhen, sind bei infizierten Kindern unter 6 Jahren nicht validiert, sodass ihre Zuverlässigkeit nicht beurteilt werden kann [385].

Empfehlung/Statement 6.12

Eine antibiotische Resistenztestung sollte bei mit *H. pylori*-infizierten Kindern und Jugendlichen vor erster Therapie durchgeführt werden. Die Wahl der Antibiotika sollte nach dem Ergebnis ausgerichtet werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Da bei Kindern und Jugendlichen zahlreiche Reservemedikamente der Eradikationstherapie wie Bismuthsalze, Tetrazyklin, Gyrase-Hemmer und Rifabutin nur eingeschränkt zur Verfügung stehen, gar nicht zugelassen oder sogar kontraindiziert sind, gilt bei Kindern noch mehr als bei Erwachsenen, dass mit der ersten Therapie eine möglichst hohe Heilungsrate erreicht werden sollte. Eine oder mehrere fehlgeschlagene Therapien bedeuten für Kinder und ihre Eltern eine besondere Belastung: Induktion von Angst; ggf. eine erneute Endoskopie zur Biopsiegewinnung bei unklarer Resistenzlage; weitere Therapien mit ihren potenziellen Nebenwirkungen. Der Erfolg einer Therapie hängt von der Empfindlichkeit der Erreger gegen die zum Einsatz kommenden Antibiotika, Dosis und

Dauer der Medikation und der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme ab. Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von *H. pylori* haben große Unterschiede in verschiedenen Populationen aufgezeigt [359, 386]. In Deutschland liegen die Raten für eine primäre Resistenz gegen Clarithromycin und Metronidazol bei etwa 20%, und etwa 5% der Kinder weisen bereits vor erster Therapie einen doppelt resistenten Keim auf [387]. Bei einer Triple-Therapie (PPI und zwei Antibiotika) ist eine Resistenz gegen Clarithromycin hochprädictiv für ein Therapieversagen, wenn Clarithromycin Bestandteil des Therapieregimes ist [388]. Aber auch eine Metronidazol-Resistenz beeinträchtigt den Heilungserfolg, wenngleich durch höhere Dosen von Metronidazol und eine längere Therapiedauer die In-vitro-Resistenz zum Teil überwunden werden kann [388].

Für den Nachweis einer Antibiotikaresistenz stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Sie unterscheiden sich bei Kindern nicht von denen bei Erwachsenen.

Es sollten dafür immer mindestens eine Biopsie aus dem Antrum und eine aus dem Korpus gewonnen werden, da Mischinfektionen mit verschiedenem Resistenzmustern bei 10–15% der Kinder gefunden werden [383].

Praktische Hinweise:

- ▶ Die kulturelle Anzucht des Keimes aus der Magenbiopsie mit anschließender Resistenztestung mittels E-Test auf verschiedene Antibiotika stellt zur Zeit das Verfahren der Wahl dar.
- ▶ Für Clarithromycin: Molekularbiologische Verfahren aus Magenbiopsien mit direktem Nachweis einer Mutation in frischen oder in Paraffin eingebetteten Magenbiopsaten mittels PCR oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) [387].
- ▶ Für Clarithromycin: Die Real-time-PCR im Stuhl ist eine attraktive nicht invasive Methode, wenngleich die Ergebnisse der kulturellen Anzucht mit E-Testung aus Magenbiopsien der Stuhluntersuchung noch überlegen sind [389–392].

Empfehlung/Statement 6.13

Die „Test-and-treat“-Strategie, d. h. Screening mit einem nicht invasiven Test auf *H. pylori* und Eradikationstherapie im Falle eines positiven Testergebnisses sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Ziel der diagnostischen Abklärung bei symptomatischen Kindern ist es, die Ursache der Beschwerden zu identifizieren und nicht eine *H. pylori*-Infektion zu beweisen oder auszuschließen. Die Begründung für die Ablehnung einer „Test-and-treat“-Strategie ist nicht evidenzbasiert, ergibt sich aber aus den Empfehlungen 6.2 und 6.12.

Eine „Test-and-treat“-Strategie birgt in Populationen mit hoher Prävalenz der Infektion (Immigranten) die Gefahr einer Übertherapie von Kindern mit funktionellen Beschwerden und beinhaltet zugleich die Probleme der niedrigen Eradikationsraten bei „blinder“ Therapie. In einigen Fällen würden Organerkrankungen, die für die Symptomatik verantwortlich sind, nur mit Zeitverzug identifiziert werden. In Populationen mit niedriger *H. pylori*-Prävalenz (<5%) und geringer Ulkusrate ist die „Test-and-treat“-Strategie nicht kosteneffizient. Um ein Kind mit einem *H. pylori*-bedingten Ulkus zu erfassen, müssten >200 Kinder mit einem hochsensitiven diagnostischen Test untersucht werden. Der unnötige Einsatz von Antibiotika bei nicht gegebener Indikation (funktionelle Beschwerden) erhöht das Risiko für

Tab. 8 Empfohlene Dosierung für PPI und Antibiotika.

Körperge- wicht	PPI in mg	Amoxicillin in mg	Clarithromycin in mg	Metronidazol in mg
> 15 – 25 kg	20 – 10	750 – 750	250 – 250	250 – 250
> 25 – 35 kg	20 – 20	1000 – 1000	500 – 250	500 – 250
> 35 – 50 kg	40 – 20	1500 – 1500	500 – 500	500 – 500
> 50 kg	40 – 40	1500 – 1500	500 – 500	500 – 500

multiresistente Keime bei dem so behandelten Kind und innerhalb der Bevölkerung.

Empfehlung/Statement 6.14

Therapie der ersten Wahl sollte eine an der Resistenzlage des Keimes orientierte Dreifachtherapie über 14 Tage sein.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Ziel der Erstlinientherapie ist eine Eradikationsrate von >90 %, wenn die Medikamente wie verordnet eingenommen werden. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher kein Schema, das diese Zielvorgabe erreicht. Mit der früher häufig durchgeführten einwöchigen Triple-Therapie (PPI-Amoxicillin-Clarithromycin), werden nur Heilungsraten um 70 % erreicht [393]. Daher ist für Kinder und Jugendliche bisher die beste Option, eine Dreifachtherapie, die sich am Ergebnis der Resistenztestung ausrichtet [394, 395]. Bei voll sensiblem Keim oder Metronidazol-Resistenz werden PPI, Amoxicillin und Clarithromycin gegeben. Bei Clarithromycin-Resistenz wird dieses durch Metronidazol ersetzt. Da die Heilungsraten auch von der Therapiedauer abhängig sind, wird bei einer Dreifachtherapie eine mindestens zweiwöchige Behandlung empfohlen [396].

Die Dosis muss bei Kindern an das Körpergewicht angepasst werden und ist pro kg Körpergewicht höher als bei Erwachsenen. Da nicht alle Antibiotika als Saft zur Verfügung stehen oder von den Patienten akzeptiert werden, wird in der Regel nach Gewichtsklasse dosiert. Es ist auf die Bedeutung einer zuverlässigen Medikamenteneinnahme für den Therapieerfolg und das Vermeiden einer Resistenzentstehung hinzuweisen. Eine schriftliche Anweisung hilft, die Compliance zu verbessern. ▶ **Tab. 8** fasst die empfohlenen Dosierung für PPI und Antibiotika zusammen

Empfehlung/Statement 6.15

Wegen der hohen Clarithromycin-Resistenz sollen ohne antibiotische Resistenztestung eine sequenzielle Therapie über 10 Tage oder eine Clarithromycin-basierte Triple-Therapie bei Kindern und Jugendlichen nicht angewandt werden.
Konsensusstärke: Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Die initial hohen Erfolgsraten der sequenziellen Therapie in italienischen Studien bei Kindern [397] konnten andere Untersucher nicht reproduzieren [398 – 400]. Mit einer 10-tägigen sequenziellen Therapie werden bei pädiatrischen Patienten auch bei relativ hohen Dosen nur Heilungsraten um 80 % erreicht. Bei voll sensiblem Keim steigt die Heilungsrate auf 86 %, sinkt aber bei Resistenz gegen Metronidazol oder Clarithromycin auf 73 % und bei Doppelresistenz auf unter 30 % [401]. Daher kann dieses Therapie-schemata nicht mehr als primäre Therapie empfohlen werden.

Empfehlung/Statement 6.16

Liegt keine Resistenztestung vor, kann eine konkomittierende Vierfachtherapie verordnet werden.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Wenn keine Informationen zur Antibiotika-Resistenz, insbesondere zur Resistenz gegenüber Clarithromycin vorliegen, kann die gleichzeitige Gabe von PPI mit den drei Antibiotika Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol (konkomittierende Vierfachtherapie) über 14 Tage versucht werden. Damit wurden bei Erwachsenen gute Therapieerfolge erzielt, allerdings lag die Nebenwirkungsrate höher als bei der Triple-Therapie [402]. Bei Kindern und Jugendlichen gibt bisher es keine Daten zu Verträglichkeit und Heilungsraten.

Alternativ kann bei Jugendlichen über 12 Jahren eine Bismuth-basierte Therapie mit Tetrazyklin eingesetzt werden [324]. Allerdings wird in der Fachinformation von Pylera® die Therapie zwischen 12 und 17 Jahren nicht empfohlen, da keine Studien in dieser Altersklasse durchgeführt wurden. Bei einem Gewicht unter 50 kg sollte eine Dosisreduktion erfolgen, um die Metronidazol- und Tetrazyklindosen unter 30 mg/kg Körpergewicht zu halten.

Empfehlung/Statement 6.17

Bei Therapieversagen oder einer H. pylori-Infektion mit einem Keim, der gegen Clarithromycin und Metronidazol resistent ist, ist eine individuelle Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und des Resistenzergebnisses zu treffen. Hierbei wird auf Reserveantibiotika zurückgegriffen.
Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar

Mit einer 14-tägigen hochdosierten Therapie aus Esomeprazol, Amoxicillin und Metronidazol konnte bei Kindern, die mit einem doppelt resistenten Keim infiziert waren, eine Heilung der Infektion bei 41/62 (66 % intention to treat) und 33/45 (73 %, per protocol) erreicht werden [403]. Das ist die bisher größte Fallserie von pädiatrischen Patienten mit Doppelresistenz. Alternativen sind Bismuth-basierte Regime oder bei vorliegender Sensitivität und strenger Indikation (Ulkus) die Gabe von Levofloxacin. Auf die Gabe von Rifabutin sollte bei Kindern möglichst verzichtet werden. Ein erneuter Therapieversuch mit dem Regime, das fehlgeschlagen ist, ist ohne erneute Resistenztestung nicht sinnvoll.

Empfehlung/Statement 6.18

Einzelne oder Kombinationen von Probiotika können zur Reduktion von Nebenwirkungen der Eradikationstherapie gegeben werden. Zur alleinigen Therapie sind sie nicht geeignet.
Konsensusstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Nur wenige Studien haben bei Kindern und Jugendlichen den Effekt einer Gabe von Probiotika zur Eradikationstherapie untersucht. Die meisten Studien haben nur wenige Kinder eingeschlossen, und es lagen häufig keine Angaben zu einer antibiotischen Resistenztestung vor. Bis auf die verwendete Hefe *Saccharomyces Boulardii* blieb damit unklar, ob die Probiotika nicht von den Antibiotika der Anti-H. pylori-Therapie zerstört wurden. In einer Metaanalyse wurden sieben randomisierte Stu-

dien bei Kindern zusammengefasst. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Heilungsrate durch die Gabe von Probiotika nicht verbessert wird, allerdings traten weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo auf [404]. Einschränkend muss gesagt werden, dass sowohl die zum Einsatz gekommenen Probiotika als auch die Therapieregime bei den Studien unterschiedlich waren. Bei der schlechten Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung zum Einsatz von Probiotika zur Reduktion von Antibiotika bedingten Nebenwirkungen gegeben werden. Es wurde zwar postuliert, dass sich die Medikamentenzuverlässigkeit dadurch verbessern ließe, in Studien wurde dies indessen nicht gezeigt.

Empfehlung/Statement 6.19

Eine Kontrolle des Therapieerfolges sollte mit einer zuverlässigen Methode frühestens 4 Wochen nach Therapieende erfolgen. In der Regel reicht ein nicht invasiver Test (¹³C-HAT, monoklonaler Stuhltest) hierzu aus.
Konsensstärke: starker Konsens

Kommentar

Die Besserung von Symptomen ist kein Indikator für die Heilung der Infektion. Es besteht auch bei Kindern ein großer Placeboeffekt. Daher sollte bei allen Patienten der Therapieerfolg überprüft und Eltern und Patient über das Ergebnis informiert werden. Bei der Ulkuserkrankung ist dies zwingend. Falls die Infektion weiterbesteht, muss eine erneute Therapie erfolgen, bis eine Heilung der Infektion gesichert ist. Eine erneute Endoskopie ist in der Regel nicht notwendig, da maligne Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen, auch bei einem Magenulkus, keine Rolle spielen.

7. Nicht mit *Helicobacter pylori*-assoziierte gastro-duodenale Ulkuserkrankungen

Präambel

Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulkusblutung bei Einnahme von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) sind ein höheres Lebensalter (≥ 65 J), eine Ulkusanamnese, eine *H. pylori*-Infektion, ein schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung, eine Komedikation mit Glukokortikoiden, gerinnungsaktiven Medikamenten oder mit selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) [405 – 410].
Hinsichtlich des Themenkomplexes Acetylsalicylsäure (ASS)/NSAR und *H. pylori*-Infektion wird auf 3.11 – 3.14 verwiesen.

Kommentar

Zu den gerinnungsaktiven Substanzen gehören Vitamin K-Antagonisten (VKA), neue orale Antikoagulantien (NOAK: Faktor Xa-Hemmer [Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban] und Thrombin-Hemmer [Dabigatran]), selektive Faktor X-Hemmer (Fondaparinux), Heparine, Thrombozytenaggregationshemmer, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (75 – 100 mg – im folgenden als ASS bezeichnet) und traditionelle nicht steroidale Antirheumatika incl. höher-dosiertes ASS (tNSAR). Glukokortikoide sind primär nicht ulzerogen. Sie bewirken indessen eine deutlich schlechtere Abheilung bestehender Ulzera und erhöhen das Risiko für eine Ulkusblutung auch bei niedriger Dosierung, wenn sie zusammen mit anderen ulzerogenen Medikamenten gegeben werden [407]. Bei hospitalisierten Patienten ist das Ulkusblutungsrisiko unter Kortikosteroiden erhöht [411].

Metaanalysen zeigen, dass die Einnahme von SSRI mit einem signifikant erhöhtem Risiko von gastroduodenalen Blutungen einhergeht, wenn gleichzeitig NSAR eingenommen werden [410].

Empfehlung/Statement 7.1

Wenn eine Therapie mit einem traditionellen nicht steroidalen Antirheumatikum (tNSAR) begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Therapie mit einem PPI durchgeführt werden, sofern mindestens ein Risikofaktor (siehe Präambel) für eine gastroduodenale Ulkusblutung vorliegt.
Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Zahlreiche Studien belegen, dass NSAR dosisabhängig zu gastroduodenalen Ulzera und zu vermehrtem Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen führen [405, 406, 412]. Nach Metaanalysen ist die dauerhafte Gabe von tNSAR in 10 – 25 % mit gastroduodenalen Ulzera assoziiert [413].

Als Risikofaktoren für eine obere gastrointestinale Blutung im Rahmen einer NSAR Dauertherapie gelten neben dem Alter (≥ 65 Jahre) das männliche Geschlecht, die *H. pylori*-Infektion, eine frühere gastrointestinale Blutung bzw. eine Anamnese von gastroduodenalen Ulzera sowie die Einnahme von gerinnungsaktiven Substanzen oder Kortikosteroiden [414 – 416]. Ein neuer, klinisch relevanter Risikofaktor ist die Einnahme von selektiven Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) [410].

Prospektive randomisierte, doppelblinde Studien haben belegt, dass das Risiko für solche Blutungen durch die Einnahme von PPI signifikant gesenkt werden kann [415, 417 – 420]. Die gleichzeitige Gabe eines PPI senkt die Häufigkeit von Blutung und Perforation deutlich (1,6 – 4 %). Eine Komedikation mit einem PPI bei NSAR-Therapie sollte Patienten nicht vorenthalten werden, da eine Nutzen-Risiko-Abwägung – insbesondere bei älteren Patienten – für den Einsatz von PPI spricht [421 – 423]. Die prinzipielle Komedikation eines PPI bei NSAR-Einnahme bei unter 65-jährigen ohne weitere Risikofaktoren wird nicht empfohlen. Liegen solche vor, sollten PPI zusätzlich zu tNSAR gegeben werden. Im Umkehrschluss beinhaltet diese Empfehlung aber auch, dass alle älteren Patienten über 65 Jahre prophylaktisch mit einem PPI behandelt werden sollten.

Empfehlung/Statement 7.2

Zur Prävention einer gastroduodenalen Komplikation durch eine tNSAR-Therapie kann an die Stelle der Kombination von tNSAR plus PPI auch die Gabe eines selektiven COX-2 Inhibitors (Coxib) treten.
Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

COX-2 Inhibitoren haben ein deutlich niedrigeres Risiko einer Ulkusblutung und anderer tNSAR-Komplikationen, sind aber mit einem höheren Risiko für eine Dyspepsie verglichen mit tNSAR plus PPI assoziiert [239 – 426].

Zwei prospektive randomisierte, doppelblinde Studien belegen, dass selektive COX-2 Inhibitoren eine geringere Komplikationsrate als tNSAR haben [424, 425]. Bezogen auf Ulzera und obere gastrointestinale Blutungen ließ eine weitere prospektive randomisierte und doppelblinde Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Einnahme von Celecoxib und der Kombination von Diclofenac plus Omeprazol erkennen [427]. Eine Metaanalyse

zeigt, dass der Einsatz von Coxiben eine Möglichkeit darstellt, NSAR-induzierte Ulzera zu verhindern [428]. In ihrem kardiovaskulären Risikoprofil unterscheiden sich selektive COX-2 Inhibitoren und tNSAR mit Ausnahme von Naproxen nicht [429].

Empfehlung/Statement 7.3

Bei einer kombinierten Therapie mit einem tNSAR und entweder ASS, einem sonstigen Thrombozytenaggregationshemmer, einem NOAK oder VKA soll eine Prophylaxe mit einem PPI durchgeführt werden.

Konsensstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Wird statt eines tNSAR ein Coxib in diesen Kombinationen gegeben, sollte eine Prophylaxe mit einem PPI erfolgen, wenn ein weiterer Risikofaktor (siehe Präambel) für eine gastroduodenale Ulkusblutung vorliegt.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Klinische Daten zeigen, dass bei einer kombinierten Therapie mit einem tNSAR und einer gerinnungsaktiven Medikation (low dose ASS oder VKA) eine erhöhte Blutungsgefahr besteht [408, 409, 430]. Nach einer Konsensuskonferenz der AGA wird das relative Risiko für ein oberes gastrointestinales Ereignis bei der Kombination tNSAR mit ASS auf 3,8 – 7,4 geschätzt. Auch für Coxibe ist das Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von ASS erhöht, allerdings um 28 % geringer als bei tNSAR [431]. Dieser Metaanalyse liegen allerdings keine randomisierten Studien zugrunde. Auch für VKA wurde gezeigt, dass eine Kombination mit Coxiben im Vergleich zu tNSAR ein niedrigeres Blutungsrisiko bedingt [432, 433]. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies auch für sonstige Thrombozytenaggregationshemmer und NOAKs gilt. Prospektive Daten zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit einem PPI liegen zwar nicht vor, aber für die Einzelsubstanzen ASS, tNSAR und Coxibe konnte dies gezeigt werden [431, 434].

Die Kombination von tNSAR mit gerinnungsaktiven Substanzen stellt ein erhöhtes Blutungsrisiko dar. Sie kann durch die Einnahme eines PPI vermindert werden. Wird statt eines tNSAR ein Coxib in diesen Kombinationen eingesetzt, sollte gleichfalls eine Prophylaxe mit einem PPI erfolgen, sofern mindestens ein weiterer Risikofaktor (siehe Präambel) für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit vorliegt [434, 435].

Empfehlung/Statement 7.4

Wenn eine Monotherapie mit ASS, einem sonstigen Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK oder VKA durchgeführt wird, kann eine PPI-Prophylaxe erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkusblutung (siehe Präambel) vorliegt.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Eine Acetylsalicylsäure (ASS)-Dauertherapie erhöht das Risiko ein gastroduodenales Ulkus zu entwickeln [436 – 439]. Das Risiko für eine gastroduodenale Blutung ist bei anderen gerinnungsaktiven Medikamenten vermutlich ebenfalls erhöht, auch wenn hierzu bislang keine eindeutigen Daten vorliegen. Bezogen auf ASS steigt das Risiko mit höheren Dosierungen und dem Vorliegen einer H. pylori-Infektion [440]. Prospektive Daten zur Wirksamkeit einer PPI-Prophylaxe liegen nicht vor, populationsbasierte Daten zeigen allerdings eine Reduktion des Blutungsrisikos [441].

Empfehlung/Statement 7.5

Wenn unter einer Therapie mit ASS, einem sonstigen Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK oder VKA eine obere gastrointestinale Ulkusblutung eintritt, sollte bei Therapiefortführung eine dauerhafte PPI-Prophylaxe erfolgen. Im Falle einer gastroduodenalen Ulkusblutung unter einer Dauertherapie mit ASS sollte keine Umstellung auf eine Monotherapie mit einem anderen Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Wenn eine klinisch erforderliche Dauertherapie mit ASS oder sonstigen gerinnungsaktiven Substanzen durchgeführt wird und darunter eine obere gastrointestinale Blutung auftritt, kann das Risiko für eine erneute Blutung nach Wiederaufnahme der Medikation durch die zusätzliche Gabe eines PPI vermindert werden [442]. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Maastricht IV/Florenz Konsensusreport [232]. Zwei prospektive randomisierte, doppelblinde Studien haben nachgewiesen, dass eine Kombination aus Acetylsalicylsäure mit einem PPI das Risiko von gastroduodenalen Ulzera und Blutungen effektiver senkt als der Wechsel auf eine Monotherapie mit Clopidogrel [443, 444]. Auch wenn keine Studien dazu vorliegen, darf man annehmen, dass gleiches für sonstige Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK und VKA gilt.

Empfehlung/Statement 7.6

Wenn unter einer Dauertherapie mit tNSAR eine obere gastrointestinale Ulkusblutung auftritt, sollten die tNSAR bis zur Abheilung der Läsionen abgesetzt und anschließend im Falle einer erneuten Gabe eine Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Wenn eine klinisch erforderliche Dauertherapie mit tNSAR durchgeführt wird und darunter eine obere gastrointestinale Blutung auftritt, kann das Risiko einer erneuten Blutung durch die zusätzliche Gabe eines PPI vermindert werden, wobei formal die Fortführung einer tNSAR-Therapie eigentlich kontraindiziert ist. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Maastricht IV/Florenz Konsensusreport [232]. Nach abgeheiltem Ulkus können alternativ Coxibe erwogen werden. Die Abheilungsrate der Ulzera wird durch eine NSAR-Pause nicht beeinflusst.

Empfehlung/Statement 7.7

Wenn eine gastroduodenale Ulkusblutung unter einer Dauertherapie mit ASS, einem sonstigen Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK und/oder VKA auftritt, soll eine Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden.

Konsensstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

Prospektive randomisierte, doppelblinde Studien haben gezeigt, dass PPI im Sinne einer Sekundärprophylaxe das Risiko einer erneuten gastroduodenalen Blutung bei Patienten, die eine ASS-Dauertherapie benötigen, deutlich vermindern können [442]. Dabei ist eine zeitnahe Fortsetzung der ASS-Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten von großer Bedeutung [445, 446].

Empfehlung/Statement 7.8

Im Falle einer gleichzeitigen Therapie mit zwei gerinnungsaktiven Substanzen soll eine Prophylaxe mit einem PPI erfolgen.
Konsensstärke: starker Konsens – starke Empfehlung

Kommentar

In diesem Punkt unterscheidet sich die aktuelle Leitlinie von den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die in der Leitlinie zur Myokardialen Revaskularisation Stellung zum Einsatz von PPI im Rahmen der plättchenhemmenden Therapie bei Patienten mit Koronarkrankheit nimmt [447]. Diese Leitlinie beschränkt die routinemäßige prophylaktische Gabe eines PPI bei doppelter Plättchenhemmung auf die Patienten mit hohem Risiko für gastrointestinale Blutungen. Dieses sind Patienten mit bekannter Ulkuskrankheit, stattgehabter GI-Blutung bzw. anderen Risikofaktoren [wie H. pylori-Infektion, zusätzlicher Gabe eines Antikoagulanz, Alter > 65 Jahre, Einnahme von nicht steriodalen Antiphlogistika oder Steroiden]).

Durch die gleichzeitige Gabe von ASS und Clopidogrel erhöht sich das Risiko für eine gastroduodenale Blutung von 1,8 bzw. 1,1 auf 7,1 [448]. Vor dem Hintergrund der Diskussion über eine mögliche Interaktion zwischen den PPIs und Clopidogrel mit einer Abschwächung der plättchenhemmenden Wirkung haben die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2010 ein gemeinsames Positionspapier publiziert [449]. Danach wird bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel und hohem kardiovaskulären Risiko eine PPI-Komedikation abhängig vom gastrointestinalen Risiko als möglich (niedriges Risiko), sinnvoll (hohes Risiko) und obligat (sehr hohes Risiko) erachtet. Lediglich bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko – akutes Koronarsyndrom, Hauptstamm- oder Mehrgefäßintervention, Intervention bei reduzierter linksventrikulärer Funktion, Zustand nach Stent-Thrombose – und zugleich fehlendem gastrointestinalen Risiko wird empfohlen auf den PPI zu verzichten. Das Positionspapier äußert sich zudem zur Wahl des PPI und zur zeitlich versetzten Einnahme von Clopidogrel und PPI.

Ebenso erhöht sich durch die gleichzeitige Gabe von ASS und VKA die Blutungsrate signifikant [450, 451]. Eine spanische Kohortenstudie zeigt, dass in einer Population mit häufiger PPI-Einnahme unter dualer Plättchenhemmung untere gastrointestinale Blutungen häufiger sind als obere [452]. Auf dieser Basis empfehlen wir bei Gabe von zwei gerinnungsaktiven Substanzen die Komedikation eines PPI, auch wenn es dafür keine direkt anwendbare Studie gibt.

Empfehlung/Statement 7.9

M. Crohn-assoziierte gastroduodenale Ulzera oder deren Komplikationen sollten primär mit Glukokortikoiden in Kombination mit einem PPI behandelt werden.
Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Es liegen keine Studien vor, die die Therapie von M. Crohn-assoziierten gastroduodenalen Ulzera systematisch untersucht haben. Grundsätzlich ist aus der großen europäischen und amerikanischen Studie die Wirksamkeit einer Steroidtherapie für entzündliche Ulzera belegt [453, 454]. Vorbehalte gegen den Einsatz von Steroiden in dieser Situation sind daher wahrscheinlich nicht gerechtfertigt. PPI können, soweit aus Fallserien bekannt,

das Abheilen von Crohn-assoziierten gastroduodenalen Ulzera günstig beeinflussen [455 – 457].

Der Befall des oberen Gastrointestinaltraktes ist in der Regel mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert [458]. Damit stellt auch der frühe Einsatz von Anti-TNF-alpha-Antikörpern bei Steroidnebenwirkungen einen möglichen Therapieansatz dar. Bezüglich der Evidenz hierzu liegen nur Fallserien vor [459, 460].

Empfehlung/Statement 7.10

Liegen bei gastroduodenaler Ulkuskrankheit keine H. pylori-Infektion und/oder NSAR-Medikation vor, sollte nach weiteren Ursachen gesucht werden.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Neben der H. pylori-Infektion und der Einnahme von NSAR gibt es zahlreiche weitere, wenngleich seltene Ursachen für gastroduodenale Ulzera: M. Crohn, eosinophile Gastroduodenitis, Ischämien, systemische Mastozytose, Metastasen, Strahlenulzera, Tumore (z.B. Gastrinome), Vaskulitiden, Virusinfektionen oder eine schwerwiegende konsumierende Grunderkrankung. Bei immunsupprimierten Patienten (transplantierte Patienten, HIV-Infektion) treten gehäuft CMV-Infektionen auf [460 – 462]. Bei einem kleinen Teil der Patienten findet man keine Ursache (idiopathische Ulzera).

Empfehlung/Statement 7.11

Solange keine Ursache für die gastroduodenale Ulkuskrankheit gefunden wird (idiopathische Ulzera), sollte eine PPI-Dauertherapie erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung

Kommentar

Hierzu existieren keine konkreten Studien, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass eine Säurehemmung zur beschleunigten Abheilung der Ulzera führt. Zudem wiesen 120 Patienten mit Blutung aus einem idiopathischen Ulkus während einer Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren signifikant häufiger Rezidivulcusblutungen auf als Patienten mit H. pylori-assoziierten Ulzera (42,5 versus 11,2%) [463]. Die Letalität war bei Patienten mit idiopathischer Ulkusblutung ebenfalls deutlich höher. Damit lässt sich die Empfehlung einer PPI-Dauertherapie nach idiopathischer Ulkusblutung gut begründen.

Empfehlung/Statement 7.12

Das Auftreten von sogenannten „Stressulzera“ und die damit assoziierte Blutung im Rahmen schwerer Erkrankungen wie ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-/Nierenversagen sowie andauernde mechanische Beatmung kann durch die prophylaktische Gabe von PPIs reduziert werden. Als weniger wirksame Stressulcusprophylaxe steht die Gabe von H2-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin) oder Sucralfat zur Verfügung.

Konsensstärke: starker Konsens – Empfehlung offen

Kommentar

Sogenannte „Stressulzera“ im Rahmen von schweren Erkrankungen treten gehäuft bei bestimmten Risikogruppen, wie Patienten

mit Verbrennungen, Koagulopathie, herzchirurgischen Patienten oder Patienten unter mechanischer Beatmung auf [464–466]. Die höchste Evidenz für Stressulzera zeigen Patienten mit Verbrennungen und Schädelhirntraumata [467]. Weitere Risikofaktoren sind ARDS, Sepsis, Polytrauma, Schädelhirntrauma sowie Leber- und Nierenversagen. Eine Metaanalyse zeigt, dass auch Sucralfat und H₂-Rezeptorblocker die Wahrscheinlichkeit einer gastroduodenalen Stressulkusblutung vermindern [468, 469]. Entsprechende Analysen über PPI liegen nicht vor. Da sich PPI jedoch in der Säuresuppression als überlegen erwiesen haben, kann indirekt geschlossen werden, dass diese bei Risikogruppen prophylaktisch eingesetzt werden sollten. Aus diesem Grund kommen H₂-Rezeptorblocker und Sucralfat in dieser Indikation nur noch selten zur Anwendung. Sie werden von den Konsensusteilnehmern nur mit einer mehrheitlichen Zustimmung als Alternative empfohlen.

Während initiale Studien auf ein erhöhtes Risiko von nosokomialen Pneumonien unter PPI hinwiesen, ließ sich dies in späteren Studien nicht reproduzieren. Eine frühzeitige enterale Ernährung zeigt den gleichen Effekt wie H₂-Blocker hinsichtlich einer Stressulkusprophylaxe, hat aber ein höheres Risiko einer krankenhauserworbenen Pneumonie [470].

Empfehlung/Statement 7.13

SSRI gehen mit einem erhöhten Risiko für gastroduodenale Blutungen einher.
Konsensstärke: starker Konsens

Kommentar

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram und Sertralin werden zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt. Als eine mögliche Nebenwirkung wurde im vergangenen Jahrzehnt die Auslösung von Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts beschrieben.

Die Freisetzung von Serotonin aus den Thrombozyten spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der hämostatischen Reaktion auf eine Gefäßverletzung. Der größte Serotonin Speicher in unse-

rem Körper liegt in den Thrombozyten. Serotonin wird aus dem Blutkreislauf durch Serotonin-Transporter neben neuronalen Strukturen auch in die Blutplättchen aufgenommen. In therapeutischer Dosierung blockieren Fluoxetin und andere SSRI die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten. Das führt nach einigen Therapiewochen zu einer Verarmung an Serotonin. Man vermutet, dass die Arzneistoffe auf diesem Weg unter bestimmten Umständen die Hämostase beeinflussen und so das Blutungsrisiko erhöhen.

Der Verdacht auf vermehrt auftretende obere gastrointestinale Blutungen bei gleichzeitiger Einnahme von SSRI und NSAR wurde durch eine erste Metaanalyse 2008 belegt [471]. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt unter der Einnahme von SSRI eine erhöhte Rate an gastroduodenalen Ulkusblutungen, insbesondere wenn gleichzeitig NSAR eingenommen werden [472]. Diese Metaanalyse aus vier Beobachtungsstudien mit insgesamt 153 000 Patienten ergab eine Verdopplung des relativen Risikos gastrointestinaler Blutungen unter SSRI (Odds Ratio 2,36), eine Verdreifachung unter NSAR (Odds Ratio 3,16) und eine Erhöhung um den Faktor 6 unter der Kombination aus SSRI und NSAR (Odds Ratio 6,33). Die Number-needed-to-harm (NNH) betrug für Patienten über 50 Jahre unter SSRI 318 pro Jahr und unter SSRI plus NSAR 82 pro Jahr. Bei Patienten mit einer Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte war das Risiko noch deutlicher erhöht: Sie wiesen eine NNH von 70 pro Jahr unter SSRI und 19 pro Jahr unter SSRI plus NSAR auf. Eine Subgruppenanalyse von 101 Fällen zeigte, dass die Blutungen durchschnittlich nach einer 25-wöchigen Gabe von SSRI auftraten.

Angesichts des erhöhten Blutungsrisikos unter SSRI kann die Komedikation mit PPI erwogen werden, insbesondere wenn gleichzeitig NSAR eingenommen werden.

• **Tab. 9** gibt einen Überblick über die empfohlene Begleittherapie bei Einnahme von NSAR und/oder gerinnungsaktiven Substanzen in bestimmten klinischen Konstellationen.

Medikation	klinische Konstellation	begleitende PPI- Komedikation/ Stärke der Empfehlung
tNSAR	Beginn einer Dauertherapie; > 1 Risikofaktor ²	sollte
tNSAR	plus ASS oder sonstiger Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK oder VKA	soll
Coxib	plus ASS oder sonstiger Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK oder VKA	sollte
ASS oder sonstiger Thrombozytenaggregationshemmer oder NOAK oder VKA	Monotherapie plus > 1 Risikofaktor ¹	kann
ASS oder sonstiger Thrombozytenaggregationshemmer oder NOAK oder VKA	Ulkusblutung unter Monotherapie; geplante Therapiefortsetzung	sollte
tNSAR	Ulkusblutung; erneute Dauertherapie	sollte (alternativ: Coxib)
Kombination von 2 gerinnungsaktiven Substanzen		soll
	idiopathische Ulzera mit Blutung	sollte
SSRI	in Kombination mit NSAR	kann

Tab. 9 Empfohlene Begleittherapie und Stärke der Empfehlung bei Einnahme von NSAR und gerinnungsaktiven Substanzen in bestimmten klinischen Konstellationen.¹

¹ NOAK: direkte orale Antikoagulantien; VKA: Vitamin K-Antagonisten; tNSAR: traditionelle nicht steroidale Antirheumatika; SSRI: selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren.

² Risikofaktor gemäß Präambel zu Themenkomplex 7.

Kapitel 3: Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DLBCL	Diffuse großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
HAT	Harnstoff-Atemtest
HE	Haematoxylin Eosin
H. pylori	Helicobacter pylori
IgG	Immunglobulin G
IM	Intestinale Metaplasie
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MZBZL	Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PPI(s)	Protonenpumpeninhibitor(en)
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren
(t)NSAR	(traditionelle) nicht steroidale Antirheumatika

Für die Autoren der DGVS - Leitlinien-Komitee

Berger T, Datteln, Ebert M, Mannheim, Eck M, Aschaffenburg, Flieger D, Rüsselsheim, Gross M, München, Jung M, Mainz, Kellner H, München, Koop H, Berlin, Layer P, Hamburg, Leodolter A, Herne, Madisch A, Hannover, Meining A, Ulm, Möhler M, Mainz, Mönnikes H, Berlin, Nickenig G, Bonn, Rad R, München, Röcken C, Kiel, Rosien U, Hamburg, Schepp W, München, Scherübl H, Berlin, Siegmund B, Berlin, Storr M, Starnberg, Vabanova, M, Magdeburg, Wagner S, Deggendorf

Institute

- 1 Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 2 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg
- 3 DGVS Geschäftsstelle, Berlin
- 4 Innere Medizin, Rheumatologie, spez. Schmerztherapie, Privatpraxis Dr. Peter von Seck, Wiesbaden
- 5 MRC Cancer Unit, University of Cambridge, Hutchison/MRC Research Centre, Cambridge, UK
- 6 GFO-Kliniken Bonn, St. Marien-Hospital, Abt. Pädiatrie, Bonn
- 7 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg, Freiburg
- 8 Medizinische Klinik I, St. Marien- und St. Annastifts Krankenhaus, Ludwigshafen am Rhein
- 9 Abteilung Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München
- 10 Abteilung Innere Medizin, Diakonie Klinikum GmbH, Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen
- 11 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald
- 12 Magen-Darm-Zentrum, Facharztzentrum Eppendorf, Hamburg
- 13 Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 14 Medizinische Klinik II – Gastroenterologie, Raphaelsklinik Münster GmbH, Münster
- 15 Medizinische Klinik 2 (Gastroenterologie, Diabetologie, Endokrinologie), HELIOS Klinikum Wuppertal, Wuppertal
- 16 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

¹⁷ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Zentrum

Laboratoriumsmedizin, MHH, Hannover

¹⁸ Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth

Interessenkonflikt: Die Interessenkonflikte sind unter dem Link <http://www.dgvs.de/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/und> auf der Webseite der AWMF einsehbar.

Literatur

- 1 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 628–638
- 2 Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 68–102
- 3 Peleteiro B, Bastos A, Ferro A et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1698–1709
- 4 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449–1461
- 5 Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr et al. Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813–816
- 6 Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495–1501
- 7 Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994; 35: 742–745
- 8 Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C et al. Identification of genetic loci associated with Helicobacter pylori serologic status. *JAMA* 2013; 309: 1912–1920
- 9 Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health* 2005; 82: 510–516
- 10 Malaty HM, Kim JG, Kim SD et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 257–262
- 11 Banatvala N, Mayo K, Megraud F et al. The cohort effect and Helicobacter pylori. *J Infect Dis* 1993; 168: 219–221
- 12 Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480–1482
- 13 al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME et al. Prevalence of Helicobacter (formerly Campylobacter) pylori infection in Saudi Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 944–948
- 14 Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 182–189
- 15 Grimm W, Fischbach W. Helicobacter pylori infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1878–1883
- 16 den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood. *Helicobacter* 2011; 16: 405–409
- 17 Wex T, Venerito M, Kreutzer J et al. Serological prevalence of Helicobacter pylori infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 2109–2112
- 18 Michel A, Pawlita M, Boeing H et al. Helicobacter pylori antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut Pathog* 2014; 6: 10
- 19 Gao L, Weck MN, Raum E et al. Sibship size, Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 129–134

- 20 Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 203–208
- 21 Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama* 1999; 282: 2240–2245
- 22 Leung WK, Siu KL, Kwok CK et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2881–2884
- 23 Laporte R, Pernes P, Pronnier P et al. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection after outbreaks of gastroenteritis: prospective cohort survey in institutionalised young people. *BMJ* 2004; 329: 204–205
- 24 Bastos J, Carreira H, LaVecchia C et al. Childcare attendance and *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22: 311–319
- 25 Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62: 2367–2374
- 26 Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS et al. *Helicobacter pylori* in sheep milk. *Lancet* 1999; 354: 132
- 27 Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep – implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1396–1401
- 28 Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 987–991
- 29 Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T et al. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 674–679
- 30 Kivi M, Johansson AL, Reilly M et al. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 645–652
- 31 Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001; 121: 310–316
- 32 Han SR, Zschausch HC, Meyer HG et al. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3646–3651
- 33 Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5604–5608
- 34 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896–897
- 35 Jafar S, Jalil A, Soheila N et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 13–18
- 36 Carter F, Seaton T, Yuan Y et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in the Bahamas. *West Indian Med J* 2012; 61: 698–702
- 37 Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358–362
- 38 Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130: 65–72; quiz 211
- 39 Duque X, Vilchis J, Mera R et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in Mexican schoolchildren: incidence and spontaneous clearance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 209–216
- 40 Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 290–299
- 41 Glynn MK, Friedman CR, Gold BD et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1059–1065
- 42 Aguemon BD, Struelens MJ, Massougboji A et al. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 611–617
- 43 Klein PD, Graham DY, Gaillour A et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet* 1991; 337: 1503–1506
- 44 Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110: 1031–1035
- 45 Lu Y, Redlinger TE, Avitia R et al. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 1436–1439
- 46 Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539–547
- 47 Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P et al. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18 (Suppl 1): 5–11
- 48 Yan TL, Hu QD, Zhang Q et al. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 963–968
- 49 Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1119–1123
- 50 Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47: 641–646
- 51 Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK et al. Quantifying the population impact of a prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine. *Vaccine* 2001; 20: 879–885
- 52 Zeng M, Mao XH, Li JX et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-60315.
- 53 de Vries R, Klook RM, Brouwers JR et al. Cost-effectiveness of a potential future *Helicobacter pylori* vaccine in the Netherlands: the impact of varying the discount rate for health. *Vaccine* 2009; 27: 846–852
- 54 Rupnow MF, Chang AH, Shachter RD et al. Cost-effectiveness of a potential prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine in the United States. *J Infect Dis* 2009; 200: 1311–1317
- 55 Rehmann A, Müller D, Krumbiegel P et al. Spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection in children. *Klin Padiatr* 2005; 217: 15–17
- 56 Bair MJ, Wu MS, Chang WH et al. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* colonization in patients with partial gastrectomy correlates with operative procedures and duration after operation. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 13–19
- 57 Lin YS, Chen MJ, Shih SC et al. Management of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5274–5282
- 58 O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JJ et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1986; 2: 1178–1181
- 59 Venerito M, Radünz M, Reschke K et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 686–693
- 60 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374 (9699): 1449–1461
- 61 IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. A review of human carcinogens. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2012; 100(Pt B): 1–441; Biological agents. Volume 100 B
- 62 Fischbach W. Gastric Mucosal-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2013; 42: 371–380
- 63 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169–1179
- 64 Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851–856
- 65 Eslick GD, Lim LL, Byles JE et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373–2379
- 66 Xue FB, Xu YY, Wan Y et al. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 801–804
- 67 Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636–1644
- 68 *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347–353
- 69 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 252–258
- 70 Siman JH, Engstrand L, Berglund G et al. *Helicobacter pylori* and *CagA* seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 933–940
- 71 *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347–353
- 72 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267–1271

- 73 Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 59–97
- 74 Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821–828
- 75 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262–1269
- 76 Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098–6107
- 77 Taye B, Enquesslassie F, Tsegaye A et al. Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 882–890
- 78 Kim MS, Kim N, Kim SE et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013; 18: 135–142
- 79 Peters C, Schablon A, Harling M et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 154. DOI: 10.1186/1471-2334-11-154
- 80 Stone MA, Taub N, Barnett DB et al. Increased risk of infection with *Helicobacter pylori* in spouses of infected subjects: observations in a general population sample from the UK. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 433–436
- 81 Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 516–520
- 82 Luman W, Zhao Y, Ng HS et al. *Helicobacter pylori* infection is unlikely to be transmitted between partners: evidence from genotypic study in partners of infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 521–528
- 83 Gisbert JP, Arata IG, Boixeda D et al. Role of partner's infection in reinfection after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 865–871
- 84 Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136–141
- 85 Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125–2129
- 86 Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB et al. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 742–746
- 87 Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921–1930
- 88 Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 323–328
- 89 Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 713e16
- 90 Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001–1017
- 91 Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P et al. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18: 384–391
- 92 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161–1181
- 93 Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342–345
- 94 El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999; 30: 72–77
- 95 Craanen ME, Blok P, Dekker W et al. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992; 33: 597–600
- 96 Sudraba A, Daugule I, Rudzite D et al. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 349–354
- 97 Lan HC, Chen TS, Li AF et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 182
- 98 Stolte M, Muller H, Talley NJ et al. In patients with *Helicobacter pylori* gastritis and functional dyspepsia, a biopsy from the incisura angularis provides useful diagnostic information. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 405–413
- 99 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74–94
- 100 Ruge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228–233
- 101 Laine L, Lewin DW, Naritoku W et al. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 463–467
- 102 Fallone CA, Loo VG, Lough J et al. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2: 32–35
- 103 Working Party of the European *Helicobacter Pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41 (Suppl 2): S1–S9
- 104 Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280–322
- 105 Selgrad M, Tammer I, Bornschein J et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16245–16251
- 106 Anderson JC, Cheng E, Roeske M et al. Detection of serum antibodies to *Helicobacter pylori* by an immunochromatographic method. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1135–1139
- 107 Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter* 2010; 15: 201–205
- 108 Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 323–328
- 109 Brandi G, Biavati B, Calabrese C et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1756–1761
- 110 Urita Y, Hike K, Torii N et al. Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of 13C-urea breath test. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 744–747
- 111 Capurso G, Carnuccio A, Lahner E et al. Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative 13C-urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1453–1460
- 112 Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 291–295
- 113 Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848–863
- 114 Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol* 2013; 943: 279–287
- 115 Saez J, Belda S, Santibanez M et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3233–3237
- 116 Tian XY, Zhu H, Zhao J et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 285–292
- 117 Shimoyama T, Kato C, Kodama M et al. Applicability of a monoclonal antibody based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62: 225e7
- 118 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664
- 119 Haley KP, Gaddy JA. *Helicobacter pylori*: genomic insight into the host-pathogen interaction. *Int J Genomics* 2015; 2015: 386905. DOI: 10.1155/2015/386905

- 120 Wüppenhorst N, Draeger S, Stüger HP et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3127–3133
- 121 Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M et al. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1562–1566
- 122 Best LM, Haldane DJ, Keelan M et al. Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of *Helicobacter pylori* and correlation between agar dilution and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3138–3144
- 123 Grignon B, Tankovic J, Megraud F et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist* 2002; 8: 61–66
- 124 Perna F, Gatta L, Figura N et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2157–2161
- 125 Schmitt BH, Regner M, Mangold KA et al. PCR detection of clarithromycin-susceptible and -resistant *Helicobacter pylori* from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Mod Pathol* 2013; 26: 1222–1222
- 126 Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280–322
- 127 Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3600–3607
- 128 Oleastro M, Ménard A, Santos A et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 397–402
- 129 Miendje DeyiVY, Burette A, Bentatou Z et al. Practical use of GenoType® HelicoDR, a molecular test for *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 557–560
- 130 Liou JM, Chen CC, Chang CY et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 450–456
- 131 Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD003840
- 132 Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409–1415
- 133 Leodolter A, Kulig M, Brasch H et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949–1958
- 134 Liu CC, Lee CL, Chan CC et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2020–2024
- 135 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–781
- 136 Sharma VK, Sahai AV, Corder FA et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1939–1947
- 137 Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 950–954
- 138 Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BMP et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60: 747–758
- 139 Zullo A, Hassan C, Cristofari F et al. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 105–110
- 140 Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication: experience from a large prospective series. *GUT* 2004; 53: 34–37
- 141 Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B et al. Second cancers and Residual Disease in Patients Treated for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma by *Helicobacter pylori* Eradication and Followed for 10 Years. *Gastroenterology* 2012; 143: 936–942
- 142 Fischbach W, Goebeler ME, Ruskoné-Fourmestraux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. Experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687
- 143 Zullo A, Hassan C, Ridola L et al. Eradication Therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade Mucosa-associated Lymphoid Tissue lymphoma patients. A systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 824–827
- 144 Morgner A, Miehlke S, Fischbach W et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2041–2048
- 145 Chen LT, Lin JT, Tai JJ et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1345–1353
- 146 Kuo SH, Yeh KH, Wu MS. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H. pylori-positive diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2012; 119: 4838–4844
- 147 Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621–2626
- 148 Zhao B, Zhao J, Cheng WF et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241–247
- 149 Xu S, Wan X, Zheng X et al. Symptom improvement after *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia – a multicenter, randomized, prospective cohort study. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 747–756
- 150 Zhao W, Zhong X, Zhuang X et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication and drug therapy in patients with functional dyspepsia. *Exp Ther Med* 2013; 6: 37–44
- 151 Kim SEK, Park YS, Kim N et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 233–243
- 152 Sodhi JS, Javid G, Zargar SA et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effect of its eradication on symptoms of functional dyspepsia in Kashmir, India. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 808–813
- 153 Lan L, Yu J, Chen YL et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3242–3247
- 154 Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF et al. *Helicobacter pylori* Eradication in Functional Dyspepsia. HEROES Trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1929–1936
- 155 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–1367
- 156 Harvey RF, Lane JA, Nair P et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations – the Bristol *Helicobacter* Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 394–400
- 157 Suzuki
- 158 Cullen D, Hawkey G, Greenwood D et al. H. pylori and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008; 13: 352–360
- 159 Nam SY, Choi IJ, Ryu KH et al. Effect of *Helicobacter pylori* Infection and its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2153–2162
- 160 Ashktorab H, Entezari O, Nouraei M et al. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2924–2928
- 161 Xie T, Cui X, Zheng H et al. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195–1205
- 162 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1413–1417
- 163 Wang C et al. *Helicobacter pylori* Infection and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 492–500
- 164 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007–1013

- 165 Qian B, Shijie M, Shang L et al. Effect of H. pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 121: 1120–1126
- 166 Rodriguez L, Faria CM, Geocze S et al. Helicobacter pylori Eradication does not influence Gastroesophageal Reflux Disease: a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 56–63
- 167 Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129–135
- 168 Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 52: 172–178
- 169 Lundell L, Vieth M, Gibson F et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 649–663
- 170 Arnold DM, Bernotas A, Nazi I et al. Platelet count response to H pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850–856
- 171 Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231–1240
- 172 Russo G, Miraglia V, Branciforte F et al. Effect of Eradication of Helicobacter pylori in Children with Chronic Immune Thrombocytopenia: A prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 273–278
- 173 Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N et al. Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of Helicobacter pylori in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: Helicobacter pylori as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003; 42: 971–977
- 174 Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K et al. Menetrier's disease associated with Helicobacter pylori infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1909–1912
- 175 Yamada M, Sumazaki R, Adachi H et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 182–185
- 176 Bayerdörffer E, Ritter MM, Hatz R et al. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori—is Helicobacter pylori a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut* 1994; 35: 701–704
- 177 Madsen LG, Taskiran M, Madsen JL et al. Menetrier's disease and Helicobacter pylori. Normalization of Gastrointestinal Protein Loss after Eradication therapy. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2307–2312
- 178 Badov D, Lambert JR, Finlay M et al. Helicobacter pylori as a pathogenic factor in Menetrier's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1976–1979
- 179 Kim MJ et al. Helicobacter pylori associated lymphocytic gastritis in a child. *Ped Gastroenterol Hepatol & Nutrition* 2014; 17: 186–190
- 180 Hayat M, Arora D, Clark B et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on the natural history of lymphocytic gastritis. *Gut* 1999; 45: 495–498
- 181 Madisch A, Miehleke S, Neuber F et al. Healing of lymphocytic gastritis after Helicobacter pylori eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 473–479
- 182 Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323–340
- 183 Qu XH, Huang XL, Xiong P et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 886–896
- 184 Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR et al. Iron Status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: An international Multicentered study. *PLOS One* 2013; 8: e68833
- 185 Duque X, Moran S, Mera R et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res* 2010; 41: 38–45
- 186 Kotb NA, Bedewy MM, Soliman HH et al. The Impact of H. pylori Eradication on response to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Egypt J Immunol* 2012; 19: 11–18
- 187 Chan FKL, Chung SC, Suen BY et al. Preventing Recurrent Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Helicobacter pylori Infection who are taking Low-Dose Aspirin or Naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973
- 188 Chan FKL, Ching JYL, Suen BY et al. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144: 528–535
- 189 Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9–13
- 190 Lai KC, Lau CS, Ip WY et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo- controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 799–805
- 191 Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411–1418
- 192 Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829–836
- 193 Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet* 1998; 352: 1016–1021
- 194 de Leest HT, Steen KS, Lems WF et al. Eradication of Helicobacter pylori does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007; 12: 477–485
- 195 Ekstrom AM, Hansson LE, Signorello LB et al. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma – a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2000; 83: 391–396
- 196 Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–1798
- 197 Derks S, Bass AJ. Mutational signatures in Helicobacter pylori-induced gastric cancer: lessons from new sequencing technologies. *Gastroenterology* 2014; 147: 267–269
- 198 Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y et al. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 407–417 e403
- 199 Stoicov C, Saffari R, Cai X et al. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004; 341: 1–17
- 200 Kodaman N, Pazos A, Schneider BG et al. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 1455–1460
- 201 Bornschein J, Leja M, Kupcinskas J et al. Molecular diagnostics in gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 312–338
- 202 Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999; 59: 5932–5937
- 203 Miehleke S, Kirsch C, Agha-Amiri K et al. The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000; 87: 322–327
- 204 Basso D, Zambon CF, Letley DP et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135: 91–99
- 205 Jang S, Jones KR, Olsen CH et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 559–567
- 206 Rizzato C, Torres J, Plummer M et al. Variations in Helicobacter pylori cytotoxin-associated genes and their influence in progression to gastric cancer: implications for prevention. *PLoS One* 2012; 7: e29605
- 207 Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O et al. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000; 87: 133–140
- 208 Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 345–354
- 209 Gonzalez CA, Lopez-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 6–14

- 210 Sung JJ, Lin SR, Ching JY *et al.* Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7–14
- 211 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457–1459
- 212 Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M *et al.* *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3124–3131
- 213 Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N *et al.* Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 375–387
- 214 Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H *et al.* Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298–305
- 215 Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH *et al.* Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut* 2007; 56: 918–925
- 216 Peleteiro B, Cavaleiro-Pinto M, Barros R *et al.* Is cardia cancer aetiologically different from distal stomach cancer? *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 96–101
- 217 McColl KE, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between Helicobacter pylori infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2008; 57: 721–723
- 218 Bornschein J, Dingwerth A, Selgrad M *et al.* Adenocarcinomas at different positions at the gastro-oesophageal junction show distinct association with gastritis and gastric preneoplastic conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 492–500
- 219 PJ DEJ, Wolters LM, Steyerberg EW *et al.* Environmental risk factors in the development of adenocarcinoma of the oesophagus or gastric cardia: a cross-sectional study in a Dutch cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 31–39
- 220 Tajima Y, Yamazaki K, Makino R *et al.* Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer* 2007; 96: 631–638
- 221 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354–362
- 222 Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1: 329–338
- 223 Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ *et al.* Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098–6107
- 224 Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT *et al.* Relationship between Helicobacter pylori infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut* 2008; 57: 734–739
- 225 Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 557–560
- 226 Matsuhisa T, Matsukura N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in Helicobacter pylori-positive Asian populations: age-, gender-, and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 324–328
- 227 Imagawa S, Yoshihara M, Ito M *et al.* Evaluation of gastric cancer risk using topography of histological gastritis: a large-scaled cross-sectional study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1818–1823
- 228 Miehke S, Hackelsberger A, Meining A *et al.* Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. *Br J Cancer* 1998; 78: 263–266
- 229 Meining AG, Bayerdorffer E, Stolte M. Helicobacter pylori gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 717–720
- 230 Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 770–773
- 231 Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437: 581–590
- 232 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA *et al.* Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664
- 233 Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH *et al.* Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121–128
- 234 Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S *et al.* Gastric cancers in Finnish patients after cure of Helicobacter pylori infection: A cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 433–439
- 235 Ogura K, Hirata Y, Yanai A *et al.* The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279–283
- 236 Ford AC, Forman D, Hunt RH *et al.* Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174
- 237 Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al.* Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187–194
- 238 Shiotani A, Uedo N, Iishi H *et al.* Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful Helicobacter pylori eradication. *Digestion* 2008; 78: 113–119
- 239 Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K *et al.* Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 39–46
- 240 Fukase K, Kato M, Kikuchi S *et al.* Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–397
- 241 Kwon YH, Heo J, Lee HS *et al.* Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 609–618
- 242 Seo JY, Lee DH, Cho Y *et al.* Eradication of Helicobacter pylori reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 776–780
- 243 Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y *et al.* Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 544–547
- 244 Li WQ, Ma JL, Zhang L *et al.* Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106
- 245 Kodama M, Murakami K, Okimoto T *et al.* Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* 2012; 85: 126–130
- 246 Rugge M, Genta RM. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807–1808
- 247 Rugge M, Meggio A, Pennelli G *et al.* Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631–636
- 248 Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150–1158
- 249 Forman D, Graham DY. Review article: impact of Helicobacter pylori on society-role for a strategy of "search and eradicate". *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (Suppl 1): 17–21
- 250 Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 933–947
- 251 Cho SJ, Choi IJ, Kook MC *et al.* Randomised clinical trial: the effects of Helicobacter pylori eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 477–489
- 252 Wu CY, Kuo KN, Wu MS *et al.* Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1641–1648 e1641–1642
- 253 Yang HB, Sheu BS, Wang ST *et al.* *H. pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1642–1649
- 254 Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolos D *et al.* Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1128–1133
- 255 Shin CM, Kim N, Yang HJ *et al.* Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between Helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e34–e39

- 256 Niv Y, Hazazi R. Helicobacter pylori recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008; 13: 56–61
- 257 Brenner H, Rothenbacher D, Bode G et al. Active infection with Helicobacter pylori in healthy couples. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 91–95
- 258 Fischbach W, Jung T, Goebeler-Kolve M et al. Comparative analysis of the Helicobacter pylori status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 627–630
- 259 Gisbert JP, Arata IG, Boixeda D et al. Role of partner's infection in reinfection after Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 865–871
- 260 Knippig C, Arand F, Leodolter A et al. Prevalence of H. pylori-infection in family members of H. pylori positive and its influence on the reinfection rate after successful eradication therapy: a two-year follow-up. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 383–387
- 261 El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398–402
- 262 Vincenzi B, Patti G, Galluzzo S et al. Interleukin 1beta-511T gene (IL1beta) polymorphism is correlated with gastric cancer in the Caucasian population: results from a meta-analysis. *Oncol Rep* 2008; 20: 1213–1220
- 263 Camargo MC, Mera R, Correa P et al. IL1B polymorphisms and gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 635; author reply 635–636
- 264 Xue H, Lin B, Ni P et al. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1604–1617
- 265 He B, Zhang Y, Pan Y et al. Interleukin 1 beta (IL1B) promoter polymorphism and cancer risk: evidence from 47 published studies. *Mutagenesis* 2011; 26: 637–642
- 266 Xu J, Yin Z, Cao S et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One* 2013; 8: e63654
- 267 Gorouhi F, Islami F, Bahrami H et al. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 1443–1451
- 268 Li M, Wang Y, Gu Y. Quantitative assessment of the influence of tumor necrosis factor alpha polymorphism with gastritis and gastric cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 1495–1502
- 269 Yu JY, Li L, Ma H et al. Tumor necrosis factor-alpha 238 G/A polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013; 34: 3859–3863
- 270 Zhu F, Zhao H, Tian X et al. Association between tumor necrosis factor-alpha rs1800629 polymorphism and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 1799–1803
- 271 Pan F, Tian J, Pan YY et al. Association of IL-10-1082 promoter polymorphism with susceptibility to gastric cancer: evidence from 22 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 7143–7154
- 272 Xue H, Wang YC, Lin B et al. A meta-analysis of interleukin-10 -592 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk. *PLoS One* 2012; 7: e39868
- 273 Liu L, Zhuang W, Wang C et al. Interleukin-8 -251 A/T gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cytokine* 2010; 50: 328–334
- 274 Wang J, Pan HF, Hu YT et al. Polymorphism of IL-8 in 251 allele and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1818–1823
- 275 Xue H, Liu J, Lin B et al. A meta-analysis of interleukin-8 -251 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk. *PLoS One* 2012; 7: e28083
- 276 Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C et al. Identification of genetic loci associated with Helicobacter pylori serologic status. *JAMA* 2013; 309: 1912–1920
- 277 Castano-Rodriguez N, Kaakoush NO, Goh KL et al. The role of TLR2, TLR4 and CD14 genetic polymorphisms in gastric carcinogenesis: a case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e60327
- 278 Zhang K, Zhou B, Wang Y et al. The TLR4 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 946–954
- 279 Zou TH, Wang ZH, Fang JY. Positive association between Toll-like receptor 4 gene +896A/G polymorphism and susceptibility to gastric carcinogenesis: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013; 34: 2441–2450
- 280 Persson C, Canedo P, Machado JC et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 259–270
- 281 Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch* 2014; 464: 403–407
- 282 Leja M, Funka K, Janciauskas D et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 694–699
- 283 Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1451–1459
- 284 Ruge M, de Boni M, Pennelli G et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104–1111
- 285 Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol* 2011; 46: 318–324
- 286 Yanaoka K, Oka M, Ohata H et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009; 125: 2697–2703
- 287 Kodama M, Murakami K, Okimoto T et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to Helicobacter pylori eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1249–1256
- 288 Rokkas T, Pistiolos D, Sechopoulos P et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 2): 32–38
- 289 Yoshida T, Kato J, Inoue I et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445–1457
- 290 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74–94
- 291 O'Connor A, McNamara D, O'Morain CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD009322
- 292 Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Goncalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter* 2014; 19: 425–436
- 293 den Hoed CM, van Eijk BC, Capelle LG et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1211–1218
- 294 den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 249–256
- 295 di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 523–530
- 296 Kikuchi S, Kato M, Katsuyama T et al. Design and planned analyses of an ongoing randomized trial assessing the preventive effect of Helicobacter pylori eradication on occurrence of new gastric carcinomas after endoscopic resection. *Helicobacter* 2006; 11: 147–151
- 297 Leja M, Kupcinskas L, Funka K et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2377–2384
- 298 Kitahara F, Kobayashi K, Sato T et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693–697
- 299 Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9: 245–253
- 300 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764–768
- 301 Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 760–764

- 302 Terasawa T, Nishida H, Kato K et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e109783
- 303 Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 629–637
- 304 Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 838–845
- 305 Zhang X, Xue L, Xing L et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and Helicobacter pylori infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer* 2011
- 306 Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 37–41
- 307 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 628–638
- 308 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789
- 309 NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65–69
- 310 Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori: diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 549–556
- 311 Wüppenhorst N, Draeger S, Stüger HP et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3127–3133
- 312 Selgrad M, Meile J, Borschein J et al. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1257–1260
- 313 Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42
- 314 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343–357
- 315 Malfertheiner P, Peitz U, Treiber G. What constitutes failure for Helicobacter pylori eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 53B–57B
- 316 Furuta T et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokin* 2005; 20: 153–167
- 317 Nagaraja V, Eslick GD. Evidence-based assessment of proton-pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14527–14536
- 318 Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 565–570
- 319 Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868–877
- 320 Kuo CH, Lu CY, Shih HY et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16029–16036
- 321 Treiber G, Malfertheiner P, Klotz U. Treatment and dosing of Helicobacter pylori infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 329–350
- 322 Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for Helicobacter pylori and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997; 113: S126–S130
- 323 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143–1153
- 324 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–913
- 325 Venerito M, Krieger T, Ecker T et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013; 88: 33–45
- 326 Essa AS, Kramer JR, Graham DY et al. Metaanalysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109–118
- 327 Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012; 17: 269–276
- 328 Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E et al. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line H. pylori eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 228–232
- 329 Federico A, Nardone G, Gravina AG et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2012; 143: p55–p61
- 330 Hsu PI et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for Helicobacter pylori infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5936–5942
- 331 Gatta L, Vakili N, Leandro G et al. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069–3079; quiz 1080 (2009)
- 332 Romano M, Cuomo A, Gravina AG et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial. *Gut* 2010; 59: 1465–1470
- 333 Liou JM, Chen CC, Chen MJ et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 205–213
- 334 Zhou L, Zhang J, Chen M et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 535–541
- 335 Liu KSH, Hung IFN, Seto WKW et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for Helicobacter pylori in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014; 63: 1410–1415
- 336 McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014; 63: 244–249
- 337 Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013; 145: 121–128.e1
- 338 Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077–1084
- 339 Liou JM, Lin JT, Chang CY et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for Helicobacter pylori infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010; 59: 572–578
- 340 Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M et al. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line H. pylori treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 110–114
- 341 Xiao SP, Gu M, Zhang GX. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of Helicobacter pylori? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 528–538
- 342 Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for Helicobacter pylori eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e85620
- 343 Yuan Y, Ford AC, Khan KJ et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *The Cochrane database of systematic reviews* 1996; 12 CD008337
- 344 Kuo CH, Hu HM, Kuo FC et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1017–1024
- 345 Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 171–177

- 346 Zhu R, Chen K, Zheng YY *et al.* Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18013–18021
- 347 Zhang MM, Qian W, Qin YY *et al.* Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345–4357
- 348 De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia G *et al.* Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951–956
- 349 Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077–1086
- 350 Adamek RJ, Opferkuch W *et al.* Cure of Helicobacter pylori infection: role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 98–100
- 351 Gisbert JP. Helicobacter pylori-related diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (Suppl 1): 12–25
- 352 de Freire MF, Rocha AM, Rocha GA *et al.* A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in Helicobacter pylori-associated gastritis in children. *Microbes Infect* 2012; 14: 341–347
- 353 Arnold IC, Dehzad N, Reuter S *et al.* Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121: 3088–3093
- 354 Oertli M, Sundquist M, Hitzler I *et al.* DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine Helicobacter pylori-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012; 122: 1082–1096
- 355 Engler DB, Reuter S, van Wijck Y *et al.* Effective treatment of allergic airway inflammation with Helicobacter pylori immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 11810–11815
- 356 Engler DB, Leonardi I, Hartung ML *et al.* Helicobacter pylori-specific Protection Against Inflammatory Bowel Disease Requires the NLRP3 Inflammasome and IL-18. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 854–861
- 357 Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and Helicobacter pylori: a meta-analysis. *Helicobacter* 2013; 18: 41–53
- 358 Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A *et al.* Is Helicobacter Pylori infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 882–890
- 359 Koletzko S, Richy F, Bontems P *et al.* Prospective multicenter study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55: 1711–1716
- 360 Schwille IJ, Giel KE, Ellert U *et al.* A community-based survey of abdominal pain prevalence, characteristics, and health care use among children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1062–1068
- 361 Spee LA, Madderom MB, Pijpers M *et al.* Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010; 125: e651–e669
- 362 Pacifico L, Osborn JF, Tromba V *et al.* Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1379–1401
- 363 Vilchis J, Duque X, Mera R *et al.* Association of Helicobacter pylori infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 1091–1096
- 364 Goodman KJ, Correa P, Mera R *et al.* Effect of Helicobacter pylori infection on growth velocity of school-age Andean children. *Epidemiology* 2011; 22: 118–126
- 365 Mera RM, Bravo LE, Goodman KJ *et al.* Long-term effects of clearing Helicobacter pylori on growth in school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 263–266
- 366 Kopacova M, Koupil I, Seifert B *et al.* Blood pressure and stature in Helicobacter pylori positive and negative persons. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5625–5631
- 367 Neeffjes VM, Heijboer H, Tamminga RY. H. pylori infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2007; 92: 576
- 368 Rajantie J, Klemola T. Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 2003; 101: 1660
- 369 Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2009; 14: 282–285
- 370 Russo G, Miraglia V, Branciforte F *et al.* Effect of eradication of Helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 273–278
- 371 Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N *et al.* Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1119–1123
- 372 Rowland M, Kumar D, Daly L *et al.* Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117: 336–341
- 373 Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD *et al.* Helicobacter pylori eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 326–332
- 374 Xia W, Zhang X, Wang J *et al.* Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. *Br J Nutr* 2012; 108: 357–362
- 375 Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L *et al.* Causal relationship of Helicobacter pylori with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology* 2008; 135: 1534–1542
- 376 Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL *et al.* Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of Helicobacter pylori infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009; 199: 652–660
- 377 Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ *et al.* Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 230–243
- 378 Leal YA, Flores LL, Fuentes-Panana EM *et al.* 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2011; 16: 327–337
- 379 Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simon JA *et al.* Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 718–728
- 380 Raguza D, Machado RS, Ogata SK *et al.* Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter pylori infection in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 400–403
- 381 Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D *et al.* Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52: 804–806
- 382 Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C *et al.* Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 677–683
- 383 Michel A, Pawlita M, Boeing H *et al.* Helicobacter pylori antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut Pathog* 2014; 6: 10
- 384 Guarner J, Kalach N, Elitsur Y *et al.* Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 15–25
- 385 Michel A, Waterboer T, Kist M *et al.* Helicobacter pylori multiplex serology. *Helicobacter* 2009; 14: 525–535
- 386 Megraud F, Coenen S, Versporten A *et al.* Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42
- 387 Feydt-Schmidt A, Russmann H, Lehn N *et al.* Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains in gastric biopsies from children. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2073–2079
- 388 Montes M, Villalón FN, Eizaguirre FJ *et al.* Helicobacter pylori Infection in Children. Antimicrobial Resistance and Treatment Response. *Helicobacter* 2015; 20: 169–175
- 389 Vecsei A, Innerhofer A, Graf U *et al.* Helicobacter pylori eradication rates in children upon susceptibility testing based on noninvasive stool polymerase chain reaction versus gastric tissue culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 65–70
- 390 Scaletsky IC, Aranda KR, Garcia GT *et al.* Application of real-time PCR stool assay for Helicobacter pylori detection and clarithromycin susceptibility testing in Brazilian children. *Helicobacter* 2011; 16: 311–315
- 391 Xiong LJ, Tong Y, Wang Z *et al.* Detection of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori by stool PCR in children: a comprehensive review of literature. *Helicobacter* 2013; 18: 89–101
- 392 Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K *et al.* Evaluation of the novel Helicobacter pylori ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of H. pylori in stool specimens from symptomatic children. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1718–1722
- 393 Khurana R, Fischbach L, Chiba N *et al.* Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 523–536

- 394 *Arenz T, Antos D, Russmann H et al.* Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 180–184
- 395 *Bontems P, Kalach N, Oderda G et al.* Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 646–650
- 396 *Yuan Y, Ford AC, Khan KJ et al.* Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008337
- 397 *FrancaVilla R, Lionetti E, Castellana SP et al.* Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414–1419
- 398 *Gatta L, Vakil N, Vaira D et al.* Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 347: f4587
- 399 *Gatta L, Vakil N, Leandro G et al.* Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069–3079
- 400 *Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H.* Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 534–541
- 401 *Schwarzer A, Bontems P, Urruzano P et al.* Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment naïve children. *Helicobacter* 2016; 21: 106–113
- 402 *Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T et al.* Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581–589
- 403 *Schwarzer A, Urruzano P, Iwanczak B et al.* New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 424–428
- 404 *Pacifico L, Osborn JF, Bonci E et al.* Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 673–683
- 405 *Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W et al.* Effect of Risk Factors on Complicated and Uncomplicated Ulcers in the TARGET Lumiracoxib Outcomes Study. *Gastroenterology* 2007; 133: 57–64
- 406 *Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA.* Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–2099
- 407 *Okabe S, Sziki R, Takagi K.* Cortisone acetate and stress on the healing process of chronic gastric ulcer in rats. *J Appl Physiol* 1971; 30: 793–796
- 408 *Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR.* Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665–1670
- 409 *Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27–31
- 410 *Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al.* Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 811–819
- 411 *Narum S, Westergren T, Klemp M.* Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004576
- 412 *Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126–130
- 413 *Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F et al.* Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 855–866
- 414 *Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al.* Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1566
- 415 *Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al.* Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701–710
- 416 *Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27–31
- 417 *Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169–175
- 418 *Labenz J, Blum AL, Bolten WW et al.* Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51: 329–335
- 419 *Miyake K, Ueki N, Suzuki K et al.* Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (Suppl 2): 67–72
- 420 *Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P et al.* Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68: 198–208
- 421 *Bolten WW.* Empfehlungen für die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 24–27
- 422 *Cullen D, Bardhan KD, Eisner M et al.* Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135–140
- 423 *Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1784–1791
- 424 *Bombardier C, Laine L, Reicin A et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528, 1522p following 1528
- 425 *Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255
- 426 *Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W.* Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 830–838
- 427 *Chan FK, Hung LC, Suen BY et al.* Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038–1043
- 428 *Hooper L, Brown TJ, Elliott R et al.* The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 948
- 429 *Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al.* Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308
- 430 *Lanas A, Benito P, Alonso J et al.* Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SERSEC-AEG). *Reumatol Clin* 2014; 10: 68–84
- 431 *Rostom A, Muir K, Dube C et al.* Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009; 1: 47–71
- 432 *Cheetham TC, Levy G, Niu F et al.* Gastrointestinal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1765–1773
- 433 *Dentali F, Douketis JD, Woods K et al.* Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1241–1247
- 434 *Chan FK, Wong VW, Suen BY et al.* Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626
- 435 *Goldstein JL, Cryer B, Amer F et al.* Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1167–1174

- 436 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper- gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413 – 1416
- 437 Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ et al. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin – analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995; 37: 509 – 511
- 438 Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827 – 830
- 439 Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795 – 801
- 440 Lanas A, Fuentes J, Benito R et al. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779 – 786
- 441 Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 71 – 79
- 442 Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033 – 2038
- 443 Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238 – 244
- 444 Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860 – 865
- 445 Garcia Rodriguez LA, Johansson S, Nagy P et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of coronary events in new users of low-dose acetylsalicylic acid in UK primary care. *Thromb Haematol* 2013; 111: 131 – 139
- 446 Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1 – 9
- 447 Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. ESC/EATCS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda. *Eur Heart J* 2014; DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278b
- 448 Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726
- 449 Fischbach W, Darius H, Gross M et al. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG). *Z Gastro* 2010; 48: 1156 – 1163
- 450 Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC et al. Effect of oral antiplatelet agents on major bleeding in users of coumarins. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1076 – 1083
- 451 Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967 – 1974
- 452 Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncales MP et al. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart* 98: 718 – 723
- 453 Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249 – 266
- 454 Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847 – 869
- 455 Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 317 – 319
- 456 Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T et al. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 99 – 105
- 457 Jess T, Winther KV, Munkholm P et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808 – 1814
- 458 Grubel P, Choi Y, Schneider D et al. Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1360 – 1365
- 459 Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127 – 128; discussion 131
- 460 Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1882 – 1886
- 461 Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JT, Tersmette M et al. Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulcerations in HIV- infected patients. *J Med Virol* 1996; 49: 29 – 33
- 462 Peter A, Telkes G, Varga M et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004; 18: 580 – 584
- 463 Wong GL, Wong VW, Chan Y et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137: 525 – 531
- 464 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377 – 381
- 465 Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308 – 314
- 466 Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54: 581 – 596
- 467 Marik PE, Vasu T, Hirani A et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 2222 – 2228
- 468 Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DW. Fulminant peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenesis, prevention, and management. *Crit Care Med* 1992; 20: 354 – 359
- 469 Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence. *J Hosp Med* 2007; 2: 86 – 92
- 470 Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301: 2120 – 2128
- 471 Loke YK, Trivedi AN et al. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol and Ther* 2008; 27: 31 – 40
- 472 Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 811 – 819