
Aus der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie
(Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Ramadori)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Diagnostische Nachweisverfahren für *Helicobacter pylori* im Vergleich:
Prospektive Untersuchung bei 132 Patienten der Universitätsmedizin Göttingen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Nicola Baumann
aus Göttingen

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. Michael P. Schön

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwörer

II. Berichterstatter/ in: Prof. Dr. med. Müller-Dornieden

III. Berichterstatter/ in: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	<i>H. pylori</i>	6
1.2	<i>Pathogenese der H. pylori-Infektion</i>	8
1.3	<i>Prävalenz der H. pylori-Infektion</i>	9
1.4	<i>Gastritis und H. pylori</i>	10
1.5	<i>Die gastroduodenale Ulkuskrankheit und H. pylori</i>	11
1.6	<i>Das MALT-Lymphom und H. pylori</i>	11
1.7	<i>Das Magenkarzinom und H. pylori</i>	12
1.8	<i>Diagnostik der H. pylori-Infektion</i>	12
1.8.1	<i>Invasive Nachweisverfahren von H. pylori</i>	13
1.8.1.1	<i>Histologie</i>	13
1.8.1.2	<i>Helicobacter-pylori-Urease-Schnelltest</i>	14
1.8.1.3	<i>Kultur von H. pylori</i>	15
1.8.2	<i>PCR (Polymerase-Chain-Reaction) von H. pylori</i>	16
1.8.3	<i>Nicht-invasive Nachweisverfahren</i>	16
1.8.3.1	<i>¹³C-Harnstoff-Atemtest</i>	16
1.8.3.2	<i>Stuhl-Antigentest auf H. pylori</i>	17
1.8.3.3	<i>Antikörpernachweis im Serum</i>	18
1.9	<i>Sensitivität und Spezifität der Nachweisverfahren für eine H. pylori-Infektion</i>	19
1.10	<i>Einflüsse auf die diagnostischen Testverfahren durch medikamentöse Vorbehandlung</i>	20
1.11	<i>Die Therapie der H. pylori-Infektion</i>	21
1.11.1	<i>Kosten der Eradikationstherapie und der Nachweismethoden</i>	23
2	Fragestellung	26
3	Material und Methoden	27
3.1	<i>Charakterisierung des Patientengutes (n=132)</i>	27
3.1.1	<i>Grunderkrankungen der 132 Patienten</i>	28
3.1.2	<i>Medikation der 132 Patienten</i>	30

3.2	<i>Ablauf der Datenerhebung</i>	31
3.3	<i>Durchführung der Nachweisverfahren</i>	32
3.3.1	<i>Ösophago-, Gastro-, Duodenoskopie</i>	32
3.3.2	<i>Histologie</i>	32
3.3.3	<i>Helicobacter-Urease-Schnelltest (HUT®, AstraZeneca GmbH)</i>	33
3.3.4	<i>¹³C-Harnstoff-Atemtest</i>	34
4	Ergebnisse	37
4.1	<i>Nachweis von <i>H. pylori</i> im HUT und in der histologischen Gewebeuntersuchung</i>	37
4.2	<i>Ergebnisse HUT und Histologie im Antrum und Corpus</i>	37
4.3	<i>Vergleich der Ergebnisse im Antrum und Corpus im HUT</i>	38
4.4	<i>Vergleich der Ergebnisse im Antrum und Corpus in der histopathologischen Untersuchung</i>	39
4.5	<i>Vergleich der Gesamtergebnisse HUT und Histologie</i>	40
4.6	<i>Vergleich HUT- und Histologieergebnisse im Antrum und Corpus</i>	41
4.7	<i>Vergleich der Ergebnisse HUT, Histologie und ¹³C-Harnstoff-Atemtest</i>	43
4.8	<i>Vergleich der Testergebnisse im Hinblick auf eine PPI-Therapie</i>	45
4.8.1	<i>Charakterisierung der HUT-positiven Patienten in Hinblick auf eine PPI-Therapie</i>	46
4.8.2	<i>Charakterisierung der Patienten mit histologisch nachgewiesener <i>H. pylori</i>-Infektion in Hinblick auf eine PPI-Therapie</i>	48
4.8.3	<i>Charakterisierung der 27 Patienten, die HUT-positiv waren und einen Atemtest erhielten, in Hinblick auf eine PPI-Therapie</i>	49
4.9	<i>Ulcus ventriculi/duodeni und <i>H. pylori</i>-Nachweisverfahren</i>	51
4.9.1	<i>Endoskopisch makroskopische Präsenz von <i>Ulcera ventriculi/ duodeni</i></i>	52
4.9.2	<i>Ulcus ventriculi und <i>H. pylori</i>-Nachweisverfahren</i>	53
4.9.3	<i>Ulcus duodeni und <i>H. pylori</i>-Nachweisverfahren</i>	54
5	Diskussion	57
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	Beziehungsweise
d.h.	Das heißt
ELISA	Enzyme Linked Immunsorbent Assay
H. pylori	Helicobacter pylori
HUT	Helicobacter-pylori-Urease-Schnelltest
i.v.	Intra venös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
mg	Milligramm
NSAR	Non-Steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OR	Odds-Ratio
PPI	Protonenpumpeninhibitor
Tab	Tabelle
U. duodeni	Ulcus duodeni
U. ventriculi	Ulcus ventriculi
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

Der pathogenetische Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori* und der peptischen Ulkuskrankheit wurde erstmals 1983 von den australischen Wissenschaftlern Robin Warren und Barry Marshall entdeckt, wofür sie 2005 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden (Warren and Marshall 1983). Damals wurde der Keim noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet und 1989 von Goodwin et al. in *Helicobacter pylori* umbenannt. Über die Auswirkungen des Bakteriums auf die Magenschleimhaut war man sich in den ersten Jahren noch nicht vollständig im Klaren. Man konzentrierte sich zu Beginn auf den Einfluss der *H. pylori*-Infektion auf die gastroduodenale Ulkuserkrankung. Erst im Laufe der Zeit wurden die Pathogenität und die Virulenzfaktoren des Keims erforscht. Daraufhin zeigte sich die Assoziation der *H. pylori*-Infektion mit dem Magenkarzinom und dem gastralen MALT (= „mucosa associated lymphoid tissue“)-Lymphom sowie mit weiteren gastralen und extragastralen Erkrankungen (Dunn et al. 1997; Hobsley and Tovey 2001; Wang KX et al. 2003; Xia 1998; D`Elios et al. 1998; Delchier et al. 1998; Wang RT et al. 2002; Fischbach W et al. 2009).

1.1 *H. pylori*

H. pylori ist ein gram-negatives, 0,6 x 3,5 µm kleines spiralförmiges Stäbchen, siehe Abb.1 (Warren and Marshall 1983). Es besiedelt den Magen, vorzugsweise die Antrumregion und verteilt sich dort fleckförmig (Bayerdörffer et al. 1989, Bayerdörffer et al. 1992, Stolte et al. 1989).

H. pylori war der erste beschriebene Keim der *Helicobacter*-Spezies. Es handelt sich um einen sehr wirtsspezifischen (Mensch) Keim (Fischbach W et al. 2009). Eine Infektion mit *H. pylori* verursacht hauptsächlich eine chronisch aktive Gastritis. Die gastroduodenale Ulkuskrankheit, das distale Adenokarzinom des Magens, das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT und das diffuse großzellige B-Zell-Karzinom sind mögliche Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen (Fischbach W et al. 2009).

Bereits 1994 wurde *H. pylori* von der WHO (Weltgesundheitsorganisation) als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft (IARC. 1994). In Tab. 1 werden die bekannten Virulenzfaktoren von *H. pylori* dargestellt.



Abb. 1: *Helicobacter pylori* im Elektronenmikroskop (600 x 400 Pixel) mit multiplen Geißeln (<http://info.fujita-hu.ac.jp>).

Tab. 1: Virulenzfaktoren von *H. pylori* (Kist et al. 2005)

Virulenzfaktor	
Unipolare Geißelbündel, spiralförmige Proteinfäden	Fortbewegung in der Magenschleimhaut
Chemotaktische Sensoren	Orientierung an Substanzgradienten (transmukosaler pH-Gradient) im Magenschleim
Adhärenzproteine (Adhäsine)	Adaptieren an Oberflächenantigene der Wirtsepithelzellen
Genetische Variabilität	Hohe Mutationsrate, Rekombination
Vakuolisierendes Zytotoxin Vac A	T-Zell-Hemmung, Auflockerung von Kontaktstellen zwischen Epithelzellen, Induktion von Apoptose
Protein Cag A	Veränderung intrazellulärer Signalvorgänge, die zur Veränderung von Migrations- und Wachstumseigenschaften der Zellen führen

1.2 Pathogenese der *H. pylori*-Infektion

Die Schleimhaut des Magens ist durch verschiedenste Schutzmechanismen gegen das Eindringen von Bakterien geschützt. Das saure Milieu des Magenlumens, der hochvisköse Magenschleim und die Immunantwort verhindern zumeist den Befall durch Keime. *H. pylori* ist an diese ökologische Nische adaptiert (Kist et al. 2005). Das Enzym Urease, das von *H. pylori* gebildet wird, spaltet den in geringen Mengen im Magen vorkommenden Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid, wodurch die Säure des Magensaftes in der Umgebung des Bakteriums neutralisiert und ihm somit das Überleben ermöglicht wird. *H. pylori* verfügt über ein unipolares Bündel von Geißeln, lange spiralförmige Proteinfäden, welche durch Rotation das Bakterium befähigen, durch den viskösen Mukus im Magen zur Mukosafläche durchzudringen (Josenhans and Suerbaum 2002). Durch spezielle Adhärenzproteine, so genannte Adhäsine, ist es dem Bakterium möglich, sich stabil an die Epithelzellen zu heften.

Der so im Schleim eingebettete Keim kann sich weiter vermehren (Nilius and Malfertheiner 1996). Mittels verschiedener Virulenzfaktoren (z.B. des vakuolisierenden Zytokins VacA) schädigt *H. pylori* die Zellen direkt, siehe Tab. 1, S.8 (Kist et al. 2005). Die Infektion durch das Bakterium führt zu einer entzündlichen Reaktion der Magenschleimhaut. Man unterscheidet zwischen einer akuten und einer chronisch persistierenden Infektion. Die direkte Zellschädigung des *H. pylori* führt zu einer akuten unspezifischen Immunantwort mit einer zuerst vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten bestehenden Infiltration der Tunica propria. Erst im weiteren Verlauf der Infektion kommt es zur Einwanderung von T- und B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in die Submukosa, welche zum histologischen Bild der chronisch-aktiven Gastritis (B-Gastritis) führt (Kist et al. 2005). Der chronische Verlauf der *H. pylori*-Gastritis ist durch intestinale Metaplasien gekennzeichnet. Nach vielen Jahren kommt es schließlich zur atrophischen Gastritis, siehe 1.4 Gastritis, S.10 (Kist et al. 2005).

1.3 Prävalenz der *H. pylori*-Infektion

Die *H. pylori*-Infektion kommt weltweit vor und zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion - d. h. in diesem Fall: die Anzahl der an einer *H. pylori*-Infektion Erkrankten innerhalb einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz) - variiert mit der geographischen Verteilung (Industrienationen und Entwicklungsländer), der ethnischen Zugehörigkeit und dem sozioökonomischen Status. Sie zeigt eine altersabhängige Zunahme (Pschyrembel 2011, S.15; Fischbach W et al. 2009).

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in Deutschland liegt zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene). Sie ist bei Immigranten deutlich höher (36-86%) (Fischbach W et al. 2009).

Der Durchseuchungsgrad einer Bevölkerungsgruppe wird entscheidend von den Lebensbedingungen beeinflusst. Als Risikofaktoren für eine *H. pylori*-Infektion gelten niedriger sozioökonomischer Status, mangelhafte hygienische Bedingungen, enge Wohnverhältnisse und Kinderreichtum (Webb et al. 1994; Breuer et al. 1996).

Die Übertragung von *H. pylori* erfolgt von Mensch zu Mensch. Der genaue Übertragungsmodus (oral-oral, gastral-oral, fäkal-oral bzw. deren Kombinationen) ist unklar. Der enge Kontakt von Kindern mit *H. pylori*-infizierten Familienangehörigen stellt den wichtigsten Übertragungsweg dar (Fischbach W et al. 2009).

1.4 Gastritis und *H. pylori*

Bei den Gastritiden wird zwischen einer akuten und einer chronische Form unterschieden. Dabei werden die chronischen Gastritiden hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus nach dem ABC-Schema unterteilt. A steht für Autoimmungastritis, B für die bakteriell-infektiöse Gastritis und C für die chemisch-induzierte Gastritis (Stolte and Heilmann 1989). 1990 wurde auf dem Weltkongress für Gastroenterologie in Sydney unter dem Namen „Sydney System“ eine weitere Einteilung vorgeschlagen, die sich aus dem endoskopischen Bild und der Histologie der *H. pylori*-Infektion zusammensetzt. Die durch das Bakterium induzierte Entzündung der Magenschleimhaut tritt bevorzugt im Antrum, selten im Corpus des Magens auf und wird als „chronisch-aktive Gastritis“, „Antrumgastritis“ oder „Gastritis vom Typ B“ bezeichnet (Dixon et al. 1996).

Insgesamt sind 80-90% aller Gastritiden durch *H. pylori* induziert (Caspary et al. 1996; Stolte et al. 1997). Die Entzündungsreaktion ist im Antrum des Magens meist stärker ausgeprägt als im Corpus und wird unter anderem auf die geringere Kolonisationsdichte im Corpus zurückgeführt (Bayerdörffer et al. 1992).

„Die chronische Gastritis zeigt makroskopisch entweder verdickte, gerötete oder atrophische, abgeflachte Schleimhautfalten“ (Bühling et al. 2004, S. 222).

„Bei der akuten Form der Gastritis spielt *H. pylori* eher eine untergeordnete Rolle. Diese wird häufiger durch exogene Noxen, Stress oder Traumata ausgelöst“ (Bühling et al. 2004, S.222).

„Makroskopisch sichtbar sind eine Schwellung und eine Rötung der Schleimhaut. Eventuell blutet sie, oder die zerstörten oberen Schleimhautschichten sind mit Fibrin belegt (erosive Gastritis). Oft sieht man vergrößerte Schleimhautfalten“ (Bühling et al. 2004, S.222).

1.5 Die gastroduodenale Ulkuskrankheit und *H. pylori*

Neben verschiedenen anderen Noxen, wie z.B. der regelmäßigen Einnahme von Non-Steroidale Antirheumatika (NSAR), wird ein *Ulcus ventriculi* zu 80-90% durch eine *H. pylori*-Infektion ausgelöst (Stolte et al. 2001). Das Bakterium schädigt, durch die Bildung toxischer Produkte das Oberflächenepithel der Magenschleimhaut. Dies führt zunächst zur Entstehung von Erosionen der Magenschleimhaut und mit der Zeit zur Bildung von Ulzera. Bei ungefähr 70-80% der Patienten mit einem *Ulcus ventriculi* lässt sich eine *H. pylori*-Infektion nachweisen. Meist ist die Keimbesiedlung bei einem *Ulcus ventriculi* im Corpus stärker ausgeprägt (Bohr and Malfertheiner 2006). Bei einem *Ulcus duodeni* liegt bei ungefähr 90% eine *H. pylori*-Infektion vor. Diese ist häufig im Antrum lokalisiert und geht mit einer hohen Entzündungsaktivität einher (Bohr and Malfertheiner 2006).

1.6 Das MALT- Lymphom und *H. pylori*

Bei dem MALT-Lymphom handelt es sich um ein extranodales Non-Hodgkin Lymphom. Eine Infektion mit *H. pylori* induziert die Entstehung von MALT im Magen (Bohr and Malfertheiner 2006). Epidemiologische Studien, histomorphologische Untersuchungen, molekularbiologische Daten und tierexperimentelle Befunde zeigen einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von MALT-Lymphomen und einer chronischen *H. pylori*-Infektion (Fischbach W 1998). Das relative Risiko, ein primäres Magenlymphom zu entwickeln, ist bei serologisch nachgewiesener *H. pylori*-Infektion in großen Fallkontrollstudien um den Faktor 6 erhöht (Parsonnet et al. 1994). Die Eradikation des Keims bei niedrig malignen Stadien (Ann Arbor Klassifikation Stadium I-II1) hat in bisherigen Studien eine komplette Remission des Lymphoms innerhalb von 12 Monaten bei 80% der Fälle gezeigt (Fischbach W et al 2000; Fischbach LA et al 2004; Bohr and Malfertheiner 2006). Die Rezidivrate nach Eradikationstherapie beträgt weniger als 10% (Bohr and Malfertheiner 2006).

1.7 Das Magenkarzinom und *H. pylori*

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass im Langzeitverlauf einer *H. pylori*-Infektion ein erhöhtes Risiko besteht, an einem Magenkarzinom zu erkranken (Forman et al. 1991; Parsonnet et al. 1991, 1994; Cats et al. 1998; Stolte and Meining 1998). Eine *H. pylori*-Infektion erhöht, im Vergleich zu nicht infizierten Individuen, das Risiko, ein distales Magenkarzinom zu entwickeln, um den Faktor 2-3 (OR 1,92-2,56) (Fischbach W et al. 2009).

Für die Entstehung eines Magenkarzinoms in Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Infektion werden unterschiedliche Faktoren diskutiert, wie z.B. die Hyperproliferation der Magenschleimhaut (Mönkemüller et al. 2006).

Weitere ätiopathogenetische Bedeutungen der *H. pylori*-Infektion für die Entstehung des Magenkarzinoms umfassen die Wirkungen des Bakteriums auf Magensäuresekretion, Hypochlorhydrie, Veränderungen der intrazellulären Ascorbinsäurekonzentration, Proliferation, Bildung freier Sauerstoffradikale, Atrophie und Metaplasie, die in der Interaktion mit anderen exogenen Faktoren und der genetischen Disposition des Wirts wirksam werden (Huang and Hunt 2000).

Als wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms beschreiben Bohr und Malfertheiner (2006) im Rahmen einer *H. pylori*-Infektion das männliche Geschlecht, Alter über 60 und eine schwere atrophische Gastritis.

1.8 Diagnostik der *H. pylori*-Infektion

Der Nachweis von *H. pylori* lässt sich in invasive (setzen eine Gastroskopie voraus) und nicht-invasive Diagnosemethoden unterteilen (Kist 2010).

Invasive Nachweisverfahren sind:

- Histologie
- Urease-Schnelltest (HUT)
- Kultur
- PCR (Polymerase Chain Reaction).

Nicht-invasive Nachweisverfahren sind:

- ^{13}C -Harnstoff-Atemtest
- Stuhl-Antigentest (monoklonale Antikörper)
- Antikörpernachweis im Serum (laborbasiert).

1.8.1 Invasive Nachweisverfahren von *H. pylori*

Die invasive Diagnostik von *H. pylori* setzt eine ÖGD (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie) voraus. Diese ermöglicht die Entnahme von Magenbiopsien aus Antrum und Corpus. Anhand der gewonnenen Schleimhautbiopsien kann man die histologische Untersuchung, den HUT, sowie eine kulturelle Anzucht zur Detektion des Erregers durchführen (Fischbach W et al. 2009).

1.8.1.1 Histologie

Die im Rahmen der Endoskopie entnommenen Biopsien aus Antrum und Corpus des Magens werden direkt in eine Formalinlösung gegeben. Nach entsprechender Aufbereitung und Färbung lässt sich *H. pylori* bei einer adäquaten Vergrößerung (40-fach) unter dem Mikroskop erkennen. Dies gelingt bereits mit einer Routinefärbung mit Hämatoxylin und Eosin (Labenz and Boersch 2000; Leodolter and Malfertheiner 2001). Ergänzende Anfärbungen, wie z. B. die modifizierte Giemsa-Färbung, werden für den Nachweis bei geringer Besiedlung durch *H. pylori* und für die Darstellung der charakteristischen Morphologie benötigt, siehe Abb. 2, S.14 (Logan and Walker 2001).

Die Biopsieentnahmestellen sollten der update Sydney-Empfehlung entsprechen (Dixon et al. 1996). Das heißt, es sollten im Antrum des Magens jeweils zwei Biopsien zwei bis drei Zentimeter vor dem Pylorus und je eine an der kleinen und an der großen Kurvatur entnommen werden. Im Corpus sollten ebenfalls zwei Proben entnommen werden: eine Probe an der kleinen Kurvatur ca. vier cm oral der Angulusfalte und eine an der großen Kurvatur ca. acht cm distal der Kardia (Fischbach W et al. 2009).

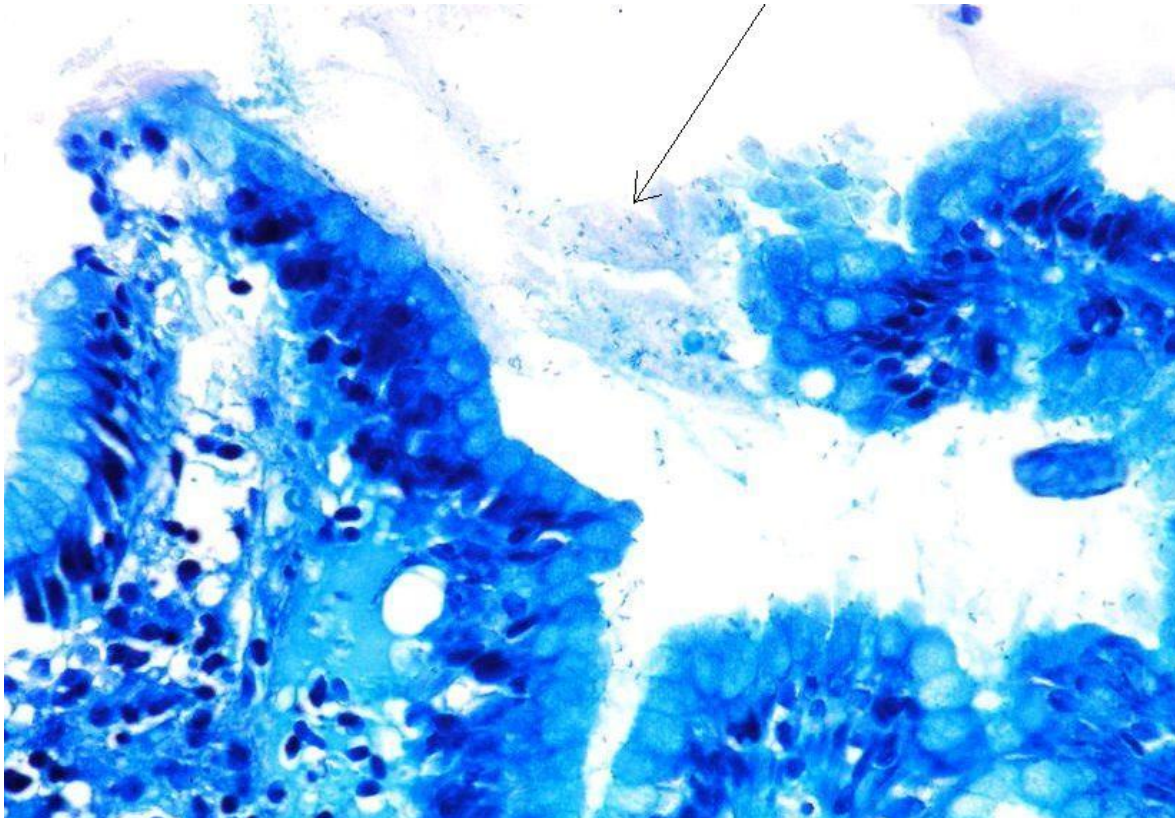


Abb. 2: *H. pylori* im Antrum des Magens bei Typ-B-Gastritis; Giemsa-Färbung bei 400-facher Auflösung. Der Pfeil zeigt auf *H. pylori*-Bakterien (Universitätsmedizin Göttingen, Dr. med. M. Schäfer, Abteilung Pathologie, 2011)

1.8.1.2 Helicobacter-pylori-Urease-Schnelltest

Das Prinzip des HUTs beruht auf der Ureaseaktivität des *H. pylori* (siehe 1.2, S.8). Für diesen Test wird jeweils eine Biopsie aus Antrum und Corpus des Magens benötigt, die bei der oben erwähnten ÖGD gewonnen werden. Für die Materialgewinnung muss eine andere Biopsiezange als zur Histologiegewinnung verwendet

werden, um einen Formalinkontakt zu vermeiden (Labenz and Boersch 2000; Leodolter and Malfertheiner 2001).

Die gewonnenen Proben werden direkt nach der Entnahme in ein harnstoffhaltiges Medium überführt. Die Urease des *H. pylori* hydrolysiert den im Medium enthaltenen Harnstoff zu CO₂ und Ammoniak. Ein im Medium enthaltener Farbindikator, z. B. Phenolrot, reagiert auf die pH-Verschiebung in den alkalischen Bereich mit einem Farbumschlag von gelb zu rosa-rot. Der Farbumschlag ist als positiver Nachweis einer *H. pylori*-Infektion zu bewerten (Labenz and Boersch 2000; Leodolter and Malfertheiner 2001).

Häufig kommt es innerhalb der ersten Stunde nach Überführen der Biopsieproben in das Testmedium zu einem Farbumschlag. Es wird jedoch empfohlen, eine endgültige Beurteilung nach 24 Stunden durchzuführen (Leodolter and Labenz 2006).

1.8.1.3 Kultur von *H. pylori*

Für die kulturelle Anzucht von *H. pylori* werden die Biopsien in einem sterilen Eppendorfgefäß (1,5ml) mit einem sterilen Pistill homogenisiert. Mit diesem Homogenat wird ein Spezialnährboden beimpft, mit Harnstoffbouillon überstrichen und inkubiert. Meistens sind nach 48 Stunden Kolonien sichtbar, spätestens nach fünf Tagen (Kist et al 2005).

Die kulturelle Anzucht von *H. pylori* ist mit einer Spezifität von 100% der theoretische Goldstandard, um bakterielle Besiedlung nachzuweisen (Fischbach W et al. 2009). Diese ist jedoch sehr arbeitsaufwendig und kostenintensiv (Kist 2010). Eine klassische mikrobielle Anzucht dauert ein bis zwei Wochen, somit ist eine zeitnahe Verfügbarkeit der Ergebnisse nicht möglich (Treiber et al. 2005).

Die Sensitivität ist deutlich geringer als die Spezifität mit 70-90%, da sie durch Kontaminationen oder Überwucherungen beeinflusst werden kann. Die Kultur wird vor allem zur Resistenzbestimmung mittels Antibiogramm verwendet (Fischbach W et al. 2009).

1.8.2 PCR (Polymerase-Chain-Reaction) von *H. pylori*

Der Nachweis einer *H. pylori*-Infektion ist mit molekulargenetischen Methoden mittels einer spezifischen PCR möglich. Dabei kann diese Methode an Biopsien, in Paraffin eingebettetem Gewebe und auch im Stuhl angewendet werden (Leodolter and Labenz 2006).

Durch diese Methode können sowohl Antibiotikaresistenzen bestimmt, als auch Virulenzfaktoren wie *cagA* und *vacA* nachgewiesen werden (Leodolter and Labenz 2006).

Es werden überwiegend Real-Time-PCR-Verfahren eingesetzt. Diese untersuchen DNA-Präparationen auf *H. pylori*-DNA, die mittels DNA-Extraktionskits aus Biopsien hergestellt wurden. Die Spezifität und Sensitivität liegt bei über 95% (Kist et al. 2005).

Laut S3-Leitlinie ist die PCR-Methode zwar ausreichend validiert, jedoch kaum verfügbar (Fischbach W et al. 2009).

Die Ergebnisse des PCR-Verfahrens sind innerhalb von Stunden erhältlich (Treiber et al. 2005).

1.8.3 Nicht-invasive Nachweisverfahren

1.8.3.1 ¹³C-Harnstoff-Atemtest

Der ¹³C-Harnstoff-Atemtest weist ebenfalls, wie der HUT, eine *H. pylori*-Infektion durch die Ureaseaktivität von *H. pylori* nach (Leodolter and Labenz 2006). ¹³C-Harnstoff, ein stabiles Isotop des Kohlenstoffs, wird oral mittels Orangensaft oder Zitronensäure aufgenommen. Es wird im Magen durch die Urease von *H. pylori* hydrolysiert, dabei entsteht Ammoniak (NH₃) und markiertes Kohlendioxid (¹³CO₂), welches über die Lunge abgeatmet wird und in der Atemluft mittels Massenspektrogramm gemessen wird, siehe Abb. 7, S.36 (Leodolter and Labenz 2006).

Die Atemproben werden basal und nach einer halben Stunde entnommen. Nach der basalen Atemprobe wird dem Patienten ein Testgetränk (Orangensaft oder

Zitronensäure) verabreicht, welches eine verzögerte Magenentleerung bewirkt (Leodolter and Labenz 2006).

Der ^{13}C -Harnstoff wird entweder im Testgetränk gelöst oder separat auch in Tablettenform verabreicht (Gisbert and Pajares 2005). Durch die Verwendung des Harnstoffs in Tablettenform soll eine Interaktion mit Urease produzierenden Bakterien im Mundraum vermindert werden (Kist et al. 2005). Es handelt sich dabei z. B. um Bakterien der Gattung Mycoplasmatales (z.B. *Mycoplasma salivarium*, *M. orale*, *M. buccale*, *M. faucium* und *M. lipophilum*), die in der Lage sind, mittels Urease Harnstoff zu spalten (Razin and Herrmann 2002). Des Weiteren bildet z.B. auch das *Corynebacterium Urease*, welches ebenfalls auf der Schleimhaut bzw. Haut des Menschen vorkommt (Madigan et al. 2009).

Die Sensitivität und Spezifität des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests liegen bei 85-95% (Fischbach W et al. 2009).

Der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest kann nur stoffwechselaktive *H. pylori*-Bakterien nachweisen, welche in ausreichender Zahl vorhanden sein müssen, um eine adäquate Ureaseaktivität zu zeigen. Bei einer erfolglos durchgeführten Eradikationstherapie kann es daher zu falsch-negativen Ergebnissen kommen. Des Weiteren kann eine durchgeführte Protonenpumpen-Inhibitor-Therapie die Sensitivität des Testverfahrens auf 60-70% senken, da diese eine hemmende Wirkung auf die Ureaseaktivität von *H. pylori* zeigt (Kist et al. 2005). Überdies ist der Nachweis von *H. pylori* mittels ^{13}C -Harnstoff-Atemtest bei einer akuten Ulkusblutung nicht möglich (Fischbach W et al. 2009).

Eine adäquate Auswertung des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests, im Hinblick auf eine *H. pylori*-Infektion kann 30 Minuten nach Gabe des ^{13}C -Harnstoffs erfolgen (Dzieranowska-Fangrat et al. 2006).

1.8.3.2 Stuhl-Antigentest auf *H. pylori*

In diesem Nachweisverfahren werden mittels enzymatischen Immunoassays (ELISA) *H. pylori*-Antigene, die im Stuhl ausgeschieden werden, nachgewiesen (Logan and Walker 2001).

Testspezifische Behälter, die mit polyklonalen Antikörpern gegen *H. pylori*-Antigene beschichtet sind, werden mit der entnommenen Stuhlprobe befüllt. Die im Stuhl enthaltenen *H. pylori*-Antigene binden sich an die polyklonalen Antikörper im Gefäß. Zusätzlich werden *H. pylori*-Antikörper, die an eine Peroxidase gebunden sind, in den testspezifischen Behälter gegeben. Diese binden sich ebenfalls an die *H. pylori*-Antigene. Nachdem ungebundenes Material ausgewaschen wurde, wird eine Trägerlösung hinzugefügt, die mit der gebundenen Peroxidase reagiert. Durch die Änderung des pH-Wertes der Lösung erfolgt ein gelber Farbumschlag (Logan and Walker 2001).

Die Sensitivität und Spezifität des Stuhl-Antigentests liegen bei 85-95% (Fischbach W et al. 2009). Die Ergebnisse des Testverfahrens können bei vorheriger PPI-Therapie sowie bei Ulkusblutungen falsch-negativ ausfallen (Kist et al. 2005). Die Ergebnisse des Stuhl-Antigentests sind innerhalb von 10 Minuten erhältlich (Dzieranowska-Fangrat et al. 2006).

1.8.3.3 Antikörpernachweis im Serum

Eine Infektion mit *H. pylori* verursacht sowohl eine lokale Reaktion der Magenschleimhaut als auch eine systemische Immunantwort. Immunglobulin der Klasse-G-Antikörper, die gegen *H. pylori* gerichtet sind und im Blut zirkulieren, können mittels ELISA oder eines Latex-Agglutinationstests nachgewiesen werden (Logan and Walker 2001).

Bei einer chronischen Infektion mit *H. pylori* werden spezifische Antikörper gegen *H. pylori*-Antigene gebildet. Während Antikörper der Ig-G-Klasse regelmäßig vorliegen, werden Ig-A-Antikörper zu einem geringeren Teil und Antikörper der Klasse Ig-M eher selten nachgewiesen. Sensitivität und Spezifität des Ig-G-Nachweises im ELISA liegen bei über 90%. Der Nachweis von anti-*H. pylori*-IgA-Antikörpern im ELISA hat eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität mit 39-82% (Kist et al. 2005). Der Ig-G-ELISA kann als Screeningtest verwendet werden. Zur Kontrolle einer erfolgreichen Eradikationstherapie eignet sich die Serodiagnostik auf Grund der Antikörperpersistenz jedoch nicht. Aber sie kann, im Gegensatz zum ¹³C-Harnstoff-Atemtest und Stuhlantigentest, problemlos bei Patienten mit

fortgeschrittener Magenschleimhautatrophie und unter PPI-Therapie verwendet werden (Kist et al. 2005).

1.9 Sensitivität und Spezifität der Nachweisverfahren für eine H. pylori-Infektion

Die Sensitivität und die Spezifität der Testverfahren sind in Tab. 2 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 2: Sensitivität und Spezifität der Testverfahren für H. pylori (in %) (Fischbach W et al. 2009, S.71)

Invasiv		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
	Histologie	80-98	90-98
	HUT	90-95	90-95
	Kultur	70-90	100
	PCR	90-95	90-95
Nicht- invasiv	¹³ C–Harnstoff- Atemtest	85-95	85-95
	Stuhl- Antigentest	85-95	85-95
	Serumantikörper	70-90	70-90

Keine der o.g. Testmethoden ist absolut genau. Die Spezifität der Kultur ist laut Definition mit 100% anzusehen. Es gibt jedoch für jedes Nachweisverfahren mehr oder weniger große Einschränkungen in der Testgenauigkeit (Fischbach W et al. 2009).

Die Histologie hat, im Vergleich mit HUT und ¹³C–Harnstoff-Atemtest, die höchste Sensitivität. Es werden jedoch keine 100% erreicht, da sich H. pylori fleckförmig im Magen ausbreitet und aus diesem Grund bei der Biopsie übersehen werden kann. Des Weiteren ist die Histologie untersucherabhängig (Fischbach W et al. 2009). Ein falsch-positiver Befund in der Histologie ist bei spezialisierten Pathologen kaum festzustellen, sodass unter diesen Bedingungen die Spezifität der Histologie bei

100% liegt (MacOni et al. 1999). Die Sensitivität der Kultur liegt bei optimalen Bedingungen bei 90%. Sie wird durch Transportzeit, Erregerdichte und –vitalität, Qualität der Nährböden, sekundäre Kontamination der Probe sowie die Erfahrung des Laborpersonals beeinflusst und kann aus diesem Grund zwischen 50 und 90% schwanken (Kist et al. 2005). Die Spezifität des Serum-Antikörper-Nachweises liegt bei 79%, bei einer Sensitivität von 85% (Leodolter and Labenz 2006). Die PCR verfügt über eine hohe Sensitivität und Spezifität (>95%) (Kist et al. 2005). Des Weiteren sind die Ergebnisse bei diesem Nachweisverfahren innerhalb weniger Stunden verfügbar (Leodolter and Labenz 2006). Durch vermehrte bakterielle Kolonisierung des Magens kann es zu falsch-positiven Ergebnissen der direkten Nachweisverfahren kommen. Die Nachweisverfahren (HUT, ^{13}C -Harnstoff-Atemtest), die auf der Ureaseaktivität von *H. pylori* beruhen, können zu falsch-positiven Ergebnissen führen, wenn eine bakterielle Kolonisierung des Magens durch andere Urease bildende Bakterien vorliegt (Preiss et al. 2007).

1.10 Einflüsse auf die diagnostischen Testverfahren durch medikamentöse Vorbehandlung

Bedingungen, die die Keimdichte von *H. pylori* im Magen reduzieren, führen bei allen vier Nachweismethoden (Histologie, HUT, ^{13}C -Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigentest) zu einer Verminderung der Sensitivität (Fischbach W et al 2009). Die Therapie mit PPI führt z. B. zur Verringerung der Keimdichte, und es dauert mehrere Tage oder Wochen, in Abhängigkeit von der Intensität der Therapie, bis die ursprüngliche Keimdichte zurückkehrt (Fischbach W et al. 2009). Die Vorbehandlung mit PPI, Antibiotika oder Wismutpräparaten schädigt entweder *H. pylori* direkt, oder das umgebende Milieu und reduziert die Ureaseaktivität von *H. pylori*, und somit die Nachweismöglichkeiten. Beim ^{13}C -Harnstoff-Atemtest z.B. sinkt die Sensitivität in Abhängigkeit von der Dosis der PPI, der säuresupprimierenden Potenz und der Therapiedauer. Nach einer 14-tägigen Behandlung mit einem PPI in Standarddosierung (siehe Tab. 2), ist ein Verlust von 20% der Sensitivität zu erwarten (Labenz and Boersch 2000;Leodolter and Malfertheiner 2001). Der IgG-Nachweis wird durch eine medikamentöse Vorbehandlung wiederum nicht

beeinflusst. Es besteht eine Antikörperpersistenz auch nach einer erfolgreichen Eradikationstherapie (Kist et al. 2005).

1.11 Die Therapie der H. pylori-Infektion

Zu den Indikationen für eine H. pylori-Eradikationstherapie zählen zum einen die Ulkuserkrankungen, bei denen eine erfolgreiche Eradikation zu einer beschleunigten Abheilung und einer niedrigen Rezidiv- und Komplikationsrate führen, sowie die atrophische Gastritis, die als Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms und des MALT-Lymphoms gilt (Treiber et al. 2005). Des Weiteren sollte bei einem bereits bestehenden H. pylori-positiven MALT-Lymphom eine Eradikationstherapie erfolgen (Fischbach W et al. 2009). Gemäß den S3-Leitlinien der DGSV 2009 (Fischbach W et al. 2009) stehen die nachfolgenden Schemata für eine Eradikationstherapie zur Verfügung. Für die Erstbehandlung einer H. pylori-Infektion wird eine mindestens einwöchige Tripel-Therapie, bestehend aus einem PPI (Tab. 3, S.22) und einer Kombination aus zwei verschiedenen Antibiotika, empfohlen. Es gibt zwei mögliche Varianten der Tripel-Therapie, die „italienische“ und die „französische“ Eradikationstherapie (Tab.4, S.23) (Fischbach W et al. 2009).

Des Weiteren steht als alternative Erstbehandlung eine sequenzielle Therapie sowie eine Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau zur Verfügung (Tab. 4, S.23) (Fischbach W et al. 2009).

Die internationalen Empfehlungen bzw. Leitlinien geben als Therapieoption der zweiten Wahl eine Quadrupel-Therapie an. Diese Therapieform ist wirksam, aber häufig mit Nebenwirkungen behaftet und in der Durchführung - auf Grund der großen Tablettenzahl, die auf vier Einnahmezeitpunkte verteilt ist - kompliziert (Fischbach LA et al. 2004; Malfertheiner et al 2007). Darüber hinaus sind etablierte Wismutpräparate in Deutschland nicht mehr im Handel. Diese Therapieform hat noch eine gewisse Berechtigung als Reserveoption bei fehlenden Therapiealternativen (Neville et al. 1999; Treiber et al. 2002; Fischbach LA et al. 2004; Malfertheiner et al. 2007; Vaira et al. 2007; Zullo et al. 2007). Die Kontrolle des Therapieerfolges wird laut S3-Leitlinien in jedem Fall bei der Ulkuserkrankung und dem MALT-Lymphom, aber auch bei anderen Therapieindikationen empfohlen (Fischbach W et al. 2009). Beim MALT-Lymphom, Ulcus duodeni mit Komplikationen und Ulcus ventriculi wird

eine Kontrollendoskopie mit Kombination von HUT und Histologie aus Antrum- und Korpusbereich empfohlen. Besteht keine Indikation zur Kontrollendoskopie, wie z.B. beim unkomplizierten Ulcus duodeni, kann die Kontrolle per ^{13}C -Harnstoff-Atemtest oder Stuhltest erfolgen. Die Serologie ist als Verlaufskontrolle nicht zu empfehlen, da es bis zu einem Jahr dauern kann, bis ein relevanter Titerabfall stattfindet (Fischbach W et al. 2009).

Insgesamt sollten zwischen der Kontrolle eines Therapieerfolges und der PPI-Einnahme zwei Wochen liegen, da diese zur Suppression von *H. pylori* führen und somit falsch-negative Ergebnisse hervorrufen können. Zwischen dem Ende der Antibiotikatherapie und der Kontrolluntersuchung wird ein Zeitabstand von vier Wochen empfohlen (Fischbach W et al. 2009).

Tab. 3: Standarddosierungen der Protonenpumpeninhibitoren (Fischbach W et al. 2009)

Protonenpumpeninhibitoren	Standarddosierung
Omeprazol	20mg
Lansoprazol	30mg
Pantoprazol	40mg
Esomeprazol	20mg
Rabeprazol	20mg

Tab. 4: Eradikationstherapie bei H. pylori-Infektion
(Fischbach W et al. 2009)

Eradikationstherapie	Dosierung
<i>Italienische Tripel-Therapie (für 7 Tage):</i>	
PPI	2x Standarddosis/Tag
Clarithromycin	2x250-500mg/Tag
Metronidazol	2x400mg/Tag
<i>Französische Tripel-Therapie (für 7 Tage):</i>	
PPI	2x Standarddosis/Tag
Clarithromycin	2x500mg/Tag
Amoxicillin	2x1g/Tag
<i>Sequenzialtherapie:</i>	
PPI (1.-10. Tag)	2xStandarddosis/Tag
Amoxicillin (1.-5. Tag)	2x1g/Tag
Clarithromycin (6.-10.Tag)	2x500mg/Tag
Metronidazol (6.-10. Tag)	2x400mg/Tag
<i>Vierfachtherapie (für 7 Tage):</i>	
PPI	2xStandarddosis/Tag
Clarithromycin	2x250-500mg/Tag
Metronidazol	2x400mg/Tag
Amoxicillin	2x1000mg/Tag

1.11.1 Kosten der Eradikationstherapie und der Nachweismethoden

Im folgenden Abschnitt sind die Kosten der Eradikationstherapie (Tabelle 5 bis 8, S.24) sowie der Nachweismethoden (Tab.9, S.25) tabellarisch aufgeführt.

Aktuell diskutiert wird die Kosten-Nutzen-Abwägung einer alleinigen säuresupprimierenden Therapie gegen vorherige Nachweisverfahren für H. pylori und ggf. Eradikationstherapie (Delaney et al. 2008).

Es wurde gezeigt, dass ein Therapieversagen der alleinigen säuresupprimierenden Therapie kostenintensiver ist als ein ÖGD-basiertes Vorgehen (Delaney et al. 2008).

Tab. 5: Kosten der italienischen Tripeltherapie für 7 Tage (Rote Liste® Service GmbH 2011)

Eradikationstherapie	Menge in mg	Packungsgröße	Kosten (in €)
PPI	20-40	15	ca. 12,10
Clarithromycin	500	14	16,39
Metronidazol	400	14	14,01
Gesamt			42,50

Tab. 6: Kosten der französischen Tripeltherapie für 7 Tage (Rote Liste® Service GmbH 2011)

Eradikationstherapie	Menge in mg	Packungsgröße	Kosten (in €)
PPI	20-40	15	ca. 12,10
Clarithromycin	500	14	16,39
Amoxicillin	1000	20	14,68
Gesamt			43,17

Tab. 7: Kosten der Sequenzialtherapie für 10 Tage (Rote Liste® Service GmbH 2011)

Eradikationstherapie	Menge in mg	Packungsgröße	Kosten (in €)
PPI	20-40	30	ca. 14,88
Clarithromycin	500	14	16,39
Metronidazol	400	14	14,01
Amoxicillin	1000	20	14,68
Gesamt			59,98

Tab. 8: Kosten der Vierfachtherapie für 7 Tage (Rote Liste® Service GmbH (2011))

Eradikationstherapie	Menge in mg	Packungsgröße	Kosten (in €)
PPI	20-40	15	ca. 12,10
Clarithromycin	500	14	16,39
Metronidazol	400	14	14,01
Amoxicillin	1000	20	14,68
Gesamt			43,17

Tab. 9: Kostenvergleich der Nachweisverfahren in Euro (Delaney et al. 2008, S.3)

Nachweisverfahren	Kosten (in €)	Quelle
ÖGD	236,85	NHS 2005 Reference cost
Histologie	12,61	NHS 2005 Reference cost
HUT	12,61	NHS 2005 Reference cost
¹³ C–Harnstoff -Atemtest	18,94	Institute of Human Nutrition, University of Southampton
Kultur	12,61	NHS 2005 Reference cost
Stuhltest	7,15	Public Health Laboratory Service
Antikörpernachweis im Serum	17,77	Public Health Laboratory Service

2 Fragestellung

Der routinemäßige Vergleich zwischen histologischer Untersuchung und HUT auf *H. pylori* zeigt immer wieder diskrepante Ergebnisse im klinischen Alltag. In der vorliegenden Arbeit erfolgte daher an einem ambulanten/ stationären Patientengut, das auf Grund unklarer Oberbauchbeschwerden endoskopierte wurde, prospektiv ein Vergleich zwischen histologischer Untersuchung und HUT.

Bei einem Teil der Patienten, die einen positiven HUT aufwiesen, wurde zum Vergleich auch der ¹³C-Harnstoff-Atemtest zum Nachweis einer *H. pylori*-Infektion durchgeführt.

Des Weiteren sollte in der vorliegenden Arbeit zusätzlich untersucht werden, welchen Einfluss eine vorbestehende PPI-Therapie auf die erhobenen Testergebnisse ausübt. Die Beschreibung der erhobenen Befunde ist deskriptiv, auf die statistische Auswertung wurde verzichtet.

3 Material und Methoden

3.1 Charakterisierung des Patientengutes (n=132)

Insgesamt wurden 132 Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von Februar 2006 bis März 2007 entweder ambulant oder stationär in der Universitätsmedizin Göttingen untersucht wurden, in die Auswertung eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden sowohl Biopsien für den HUT als auch für die histologische Untersuchung während einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie entnommen. Die Biopsieentnahmen erfolgten im Antrum- und Korpusbereich des Magens.

Alle Patienten waren für den Eingriff der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie inklusive Biopsieentnahme aufgeklärt und haben in diese Untersuchung schriftlich eingewilligt. Insgesamt bestand das Patientenkollektiv aus 132 Patienten, davon waren 76 weiblich und 56 männlich. Der Altersquerschnitt betrug 54 Jahre, wobei der jüngste Patient 7 Jahre und die älteste Patientin 87 Jahre alt waren.

Die Indikationen zur Ösophago-Gastro-Duodenoskopie werden in Abb.3 aufgeführt.

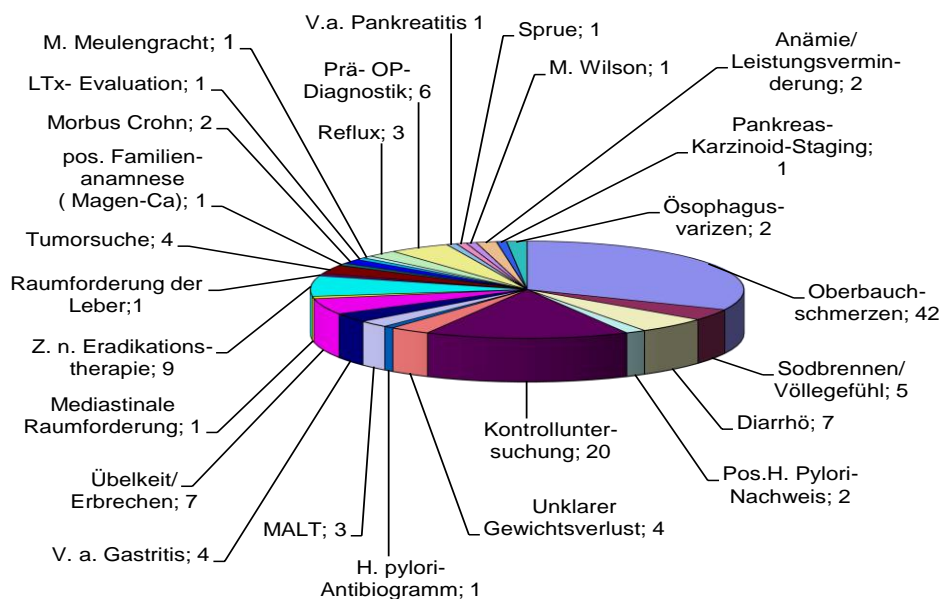


Abb. 3: Indikationen zur ÖGD in absoluten Zahlen (n=132)

3.1.1 Grunderkrankungen der 132 Patienten

Zur weiteren Charakterisierung des Patientengutes (n=132) wurden weitere klinisch relevante Daten erhoben. Die Grunderkrankungen der Patienten wurden unter Oberbegriffen zusammengefasst (Tab. 10, S.29).

Abb. 4 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, die an einer der unter den Oberbegriffen aufgelisteten Grunderkrankungen litten.

Tab. 10: Oberbegriffe der Grunderkrankungen und ihre zugehörigen Diagnosen

Oberbegriffe	Diagnose
Stoffwechselerkrankungen	Hyperthyreose, Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie
Kardiopulmonale Erkrankungen	Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, KHK, Myokardinfarkt, COPD/Asthma
Lebererkrankungen	Zirrhose, Ikterus, Lebermetastasen, Cholestase
Gastrointestinale Erkrankungen	U. ventriculi und duodeni, Gastritis, Pankreatitis, M. Crohn
Nierenerkrankungen	Niereninsuffizienz
Tumorerkrankungen	Karzinome (Magen-Ca, Mamma-Ca, Colon-Ca, Pankreas-Ca, Prostata-Ca, Hirntumore)

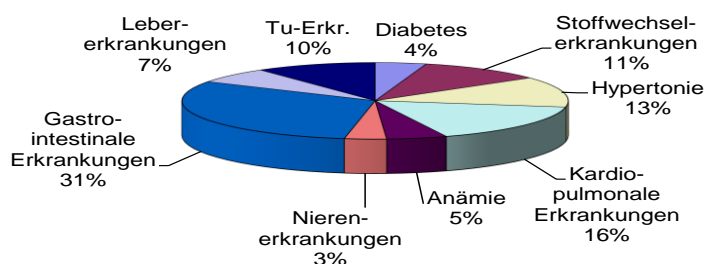


Abb. 4: Grunderkrankungen des Patientenkollektivs (n=132) in %

3.1.2 Medikation der 132 Patienten

Die Medikation der Patienten wurde ebenfalls berücksichtigt. Die Medikamente wurden unter Oberbegriffen den einzelnen Wirkstoffgruppen zugeordnet, es entstanden insgesamt neun Gruppen (Tab.11).

Abb. 5, S.31 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung ein Medikament der aufgelisteten Wirkstoffgruppen eingenommen haben.

Tab. 11: Wirkstoffgruppen und zugeordnete Medikamente

Wirkstoffgruppe	Medikamente
ACE-Hemmer, ATII-Blocker	z.B. Ramipril und Valsartan + Hydrochlorothiazid
β-Blocker	z.B. Metroprololtartrat
Diuretika	z.B. Hydrochlorothiazid
PPI	z.B. Pantoprazol
Kortikoidsteroid	z.B. Prednisolon
Lipidsenker	z.B. Simvastatin
Antibiotika	z.B. Amoxicillin
Antidiabetika	z.B. Metformin
Antiarrhythmika und Calcium-Antagonisten	z.B. Amiodaron und Amlodipin

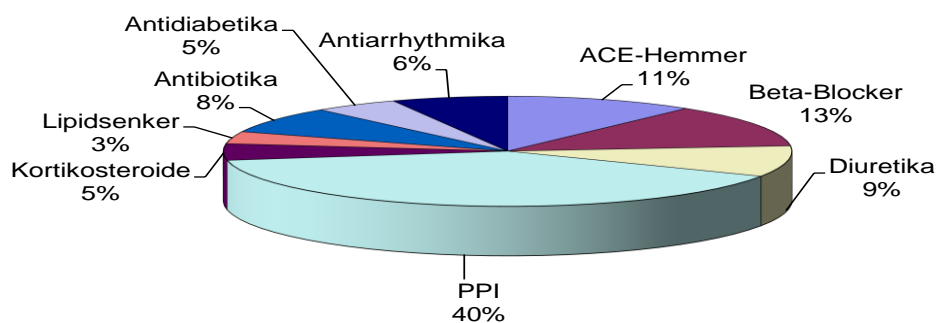


Abb. 5: Medikation des Patientenkollektivs (n=132)

3.2 Ablauf der Datenerhebung

Allen Patienten (n=132), die sich im Zeitraum von Februar 2006 bis März 2007 aus unterschiedlichen Gründen (siehe Abb. 3, S.28) einer ÖGD unterzogen und in dieser Auswertung erfasst wurden, wurde während der Untersuchung jeweils eine Biopsie aus dem Antrum und dem Corpus für den H. pylori-Ureasetest, wie auch für die histologische Untersuchung, entnommen.

Von den 57 Patienten deren HUT positiv (57/132) ausfiel, wurden 27 Patienten (27/132) zusätzlich einem ¹³C-Harnstoff-Atemtest unterzogen.

Es erfolgte eine Datenerfassung mittels Exel zur Erhebung der vorhandenen Daten. Die Daten wurden auf Übereinstimmung der Testverfahren überprüft und in Beziehung mit PPI-Therapie und Ulkuserkrankung gesetzt.

3.3 Durchführung der Nachweisverfahren

3.3.1 Ösophago-, Gastro-, Duodenoskopie

Für die durchgeführten Endoskopien wurde den Patienten ein Bolus Midazolam 1-5 mg und Propofol 0,5-1 mg/kg KG i.v. zur Einleitung der Sedierung verabreicht. Es wurden Wiederholungsdosen von Propofol (10-40 mg i. v.) gegeben, um die Sedierung aufrecht zu erhalten. Die Patienten erhielten während der Untersuchung eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr per Nasensonde. Die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden währenddessen überwacht.

Im Zuge der Untersuchung wurden mit der Biopsiezange Proben aus dem Bereich des Antrums und des Corpus des Magens entnommen. Diese Proben sind jeweils für die histologische Aufarbeitung und für den HUT verwendet worden. Bei jeder Entnahme wurde eine neue Biopsiezange verwendet, um einen Formalinkontakt zu vermeiden.

3.3.2 Histologie

Die während der endoskopischen Untersuchung entnommenen Biopsien wurden für die histologische Aufarbeitung direkt in 4%-ige Formalinlösung eingebracht. Die Proben wurden in der Abteilung Pathologie (Universitätsmedizin Göttingen) aufgearbeitet und nach Giemsa angefärbt. Mit einer adäquaten Vergrößerung (40-fach) konnte dann, wenn vorhanden, eine H. pylori-Infektion nachgewiesen werden
Abb. 6, S.33.

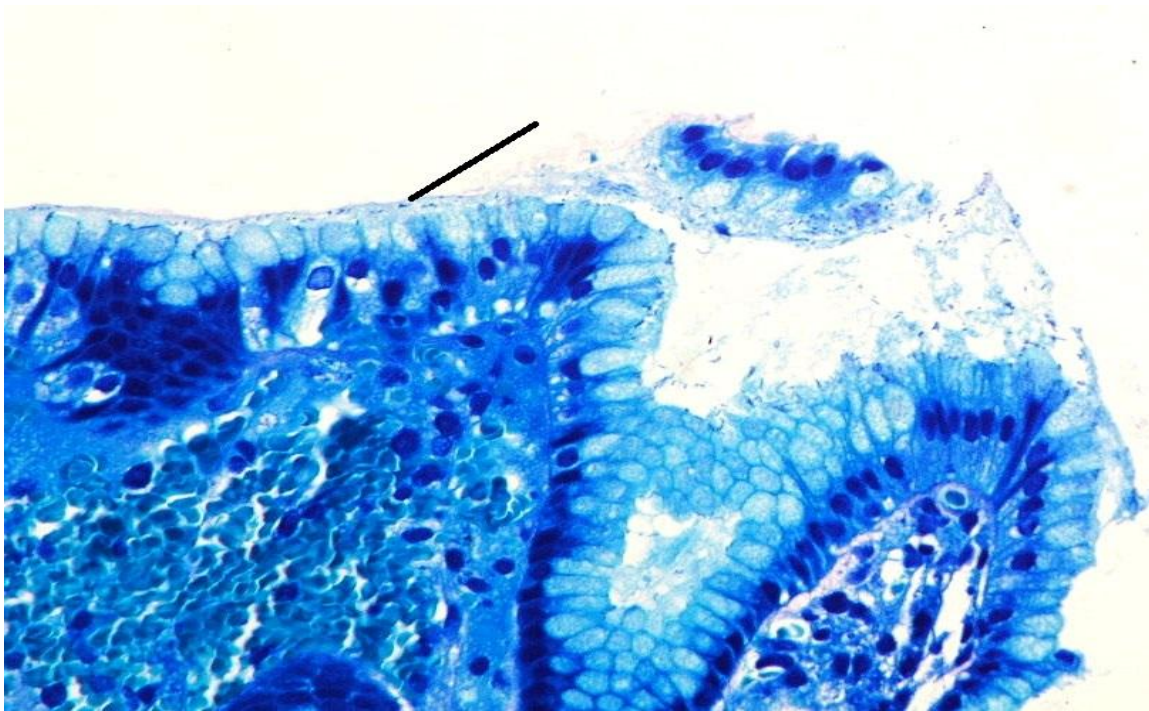


Abb. 6: *H. pylori* im Antrum des Magens bei Typ-B-Gastritis; Giemsa-Färbung bei 200-facher Auflösung. Der Pfeil zeigt auf *H. pylori*-Bakterien (Universitätsmedizin Göttingen, Dr. med. M. Schäfer, Abteilung Pathologie, 2011).

3.3.3 Helicobacter-Urease-Schnelltest (HUT®, AstraZeneca GmbH)

Es sind verschiedene kommerzielle Helicobacter-Urease-Schnelltests erhältlich, unter anderem der HUT®, der CLO-Test® und der Pylori-Tek-Test®.

Das Testgefäß des HUT® besteht jeweils aus einem Anteil für die Probe aus dem Antrum bzw. Corpus. Die jeweiligen Biopsieproben, die während der Endoskopie entnommen wurden, wurden auf dem Test-Träger in den entsprechenden Testbereich überführt und in das Testgel eingebracht (Leodolter and Labenz 2006). Bei jeder neuen Probe wurden neue Pinzetten verwendet, um einen Kontakt mit der Formalinlösung zu vermeiden.

Das Testmedium besteht aus Agar, Phenolrot (34,64µg/Testbereich), Harnstoff (11,55mg/Testbereich) und einer Pufferlösung (Leodolter and Labenz 2006). Bei diesem Verfahren wird, bei *H. pylori*-Befall, in der Biopsieprobe das Enzym Urease durch das Bakterium freigesetzt. Dieses hydrolysiert den Harnstoff im Testmedium zu Ammoniak. Der im Testmedium enthaltene Indikator registriert die pH-Verschiebung

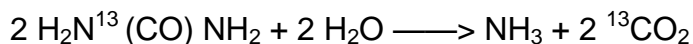
in den alkalischen Bereich und es kommt zum Farbumschlag von Gelb nach Rosa/Rot (Leodolter and Labenz 2006).

Die Ablesung des Tests kann frühestens nach 30 Minuten und sollte spätestens nach 24 Stunden erfolgen (Malfertheiner et al. 1996).

3.3.4 ¹³C-Harnstoff-Atemtest

Bei 27 Patienten, deren HUT positiv ausfiel, wurde zusätzlich ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest durchgeführt.

Das Prinzip des ¹³C-Harnstoff-Atemtest beruht auf der Ureaseaktivität von *H. pylori*. Der Patient erhält oral (in Orangensaft gelöst) ¹³C-markierten Harnstoff, ein stabiles, nicht-radioaktives Isotop. Dieses wird, sollte eine *H. pylori*-Infektion vorliegen, durch die Urease im Magen hydrolysiert. Bei diesem Vorgang entsteht Ammoniak (NH₃) und markiertes Kohlendioxid (¹³CO₂), welches von der Magenmukosa resorbiert in die Blutbahn gelangt und über die Lunge abgeatmet wird (Gisbert and Pajares 2004).



Mit Hilfe eines Massenspektrometers wird das in der Atemluftprobe enthaltene ¹³CO₂ bestimmt (Gisbert and Pajares 2004).

Testdurchführung:

Die Patienten müssen zur Durchführung des ¹³C-Harnstoff-Atemtests mindestens vier Stunden nüchtern sein.

Zu Beginn des Tests wurden zwei Basalwerte mit alveolarer Atemluft in zwei Spezialbeuteln abgenommen. Im Anschluss daran hat der Patient 75 mg ¹³C-Harnstoff in 200 ml Orangensaft aufgelöst getrunken.

Dreißig Minuten später wurden die Stimulationswerte abgenommen. Der Patient atmet die Ausatemluft in den Beutel und wiederholt den Schritt einige Minuten später für den zweiten Stimulationswert.

Die Untersuchung der in den Atembeuteln gesammelten Atemproben erfolgt mittels nicht-dispersivem IR-Spektroskop (NDIR). Zur Analyse des Kohlendioxids im Atemgas wird die mit dem Strahler erzeugte breitbandige Infrarot-Strahlung als Strahlenbündel mittels Blendenrad abwechselnd durch die Mess- bzw. Vergleichskammer der Messküvette gesandt und tritt dann in Form der beiden modulierten Strahlenbündel in die Infrarotdetektoren ein. Bei den Infrarotdetektoren handelt es sich um Zweischicht-Durchstrahldetektoren mit vorderer und hinterer Kammer, von denen beide mit je einem der zu messenden isotopisch reinen Gase ($^{13}\text{CO}_2$ bzw. $^{12}\text{CO}_2$) gefüllt sind. Die Infrarot-Strahlung im Detektor registriert die gegenüber einem in der Vergleichskammer der Küvette enthaltenen nicht infrarotabsorbierenden Gas (N_2) eintretende, von der Konzentration des Messgases abhängige Energiedifferenz in Form einer Kapazitätsänderung (Gisbert and Pajares 2004).

Bewertung:

Eine H. pylori-Infektion ist nachgewiesen, wenn die Differenz von $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ des Basalwertes (00-Minuten-Wertes) und des 30-Minuten-Wertes den so genannten Cutt-off-Wert von 4‰ übersteigt (Abb. 7 und 8, S.36) (Gisbert and Pajares 2004).



Abb. 7: Links im Bild das Massenspektrometer mit Spezialbeuteln zur Bestimmung des $^{13}\text{C}\text{O}_2$, rechts das Computerprogramm zur Auswertung (Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen)



Abb. 8: Spezialbeutel für die Atemproben, Orangensaft als Trägerlösung des ^{13}C -Harnstoff (Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen)

4 Ergebnisse

4.1 Nachweis von *H. pylori* im HUT und in der histologischen Gewebeuntersuchung

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv (n= 132) wurden im Rahmen einer ÖGD, Proben für die Durchführung des HUTs sowie für die histopathologische Untersuchung entnommen. Bei 42,4% (56/132) der Patienten des gesamten Kollektivs fiel der HUT (Biopsie aus Antrum oder Corpus) positiv aus. In der histopathologischen Untersuchung zeigten 18,2% (24/132) der Patienten des Gesamtkollektivs eine Infektion mit *H. pylori*. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 anschaulich dargestellt.

Tab. 12: Ergebnisse von HUT und Histologie bzgl. *H. pylori*

	HUT positiv	negativ	Histologie positiv	negativ
Absolut (n=132)	56	76	24	108
Prozent (in %, n= 132)	42,4	57,6	18,2	81,8

4.2 Ergebnisse HUT und Histologie im Antrum und Corpus

Bei den meisten Patienten wurde für die Durchführung des HUTs bei der ÖGD jeweils eine Biopsie aus dem Antrum und eine aus dem Corpus entnommen (Antrum 132 und Corpus 116 von insgesamt 132 Proben). Für die histopathologische Untersuchung wurde jeweils Biopsien aus beiden Bereichen entnommen.

Eine *H. pylori*-Infektion zeigte sich bei der separaten Betrachtung für den Antrumbereich bei 37,9% (50/132) der Patienten im HUT und bei 17,4% (23/132) der Patienten in der histopathologischen Untersuchung.

Im Corpus zeigte sich im HUT bei 31,9% (37/116) der Patienten eine *H. pylori*-Infektion und in der histopathologischen Untersuchung bei 15,9% (21/132) der Patienten. Die Ergebnisse sind in Tab.13 anschaulich dargestellt.

Tab. 13: Ergebnisse HUT und Histologie für Antrum und Corpus bzgl. *H. pylori*

	HUT		Histologie	
	Antrum (n=132)	Corpus (n=116)	Antrum (n=132)	Corpus (n=132)
Positiv (Absolutzahl)	50	37	23	21
Positiv (in %)	37,9	31,9	17,4	15,9
Negativ (Absolutzahl)	82	79	109	111
Negativ (in %)	62,1	68,1	82,6	84,1

4.3 Vergleich der Ergebnisse im Antrum und Corpus im HUT

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des HUTs im Antrum und Corpus miteinander verglichen.

Bei 132 Patienten wurden Biopsieproben aus dem Antrum für den HUT entnommen. Hierbei waren 37,9% (50/132) positiv. Bei 116 Patienten wurden Biopsieproben aus dem Corpus entnommen, hierbei waren 31,9% (37/116) positiv.

Bei 116 Patienten wurden sowohl Biopsien aus dem Antrum- wie auch aus dem Corpus entnommen. Hierbei waren 26,7% (31/116) in beiden Biopsien positiv. Von diesen 116 Biopsien waren 14,7% (17/116) nur im Antrum positiv und 5,2%

(6/116) nur im Corpus positiv. Bei 19,8% (23/116) differierten somit die Ergebnisse in beiden entnommen Proben für den Nachweis von *H. pylori* im HUT. Anschauliche Darstellung in Abb. 9.

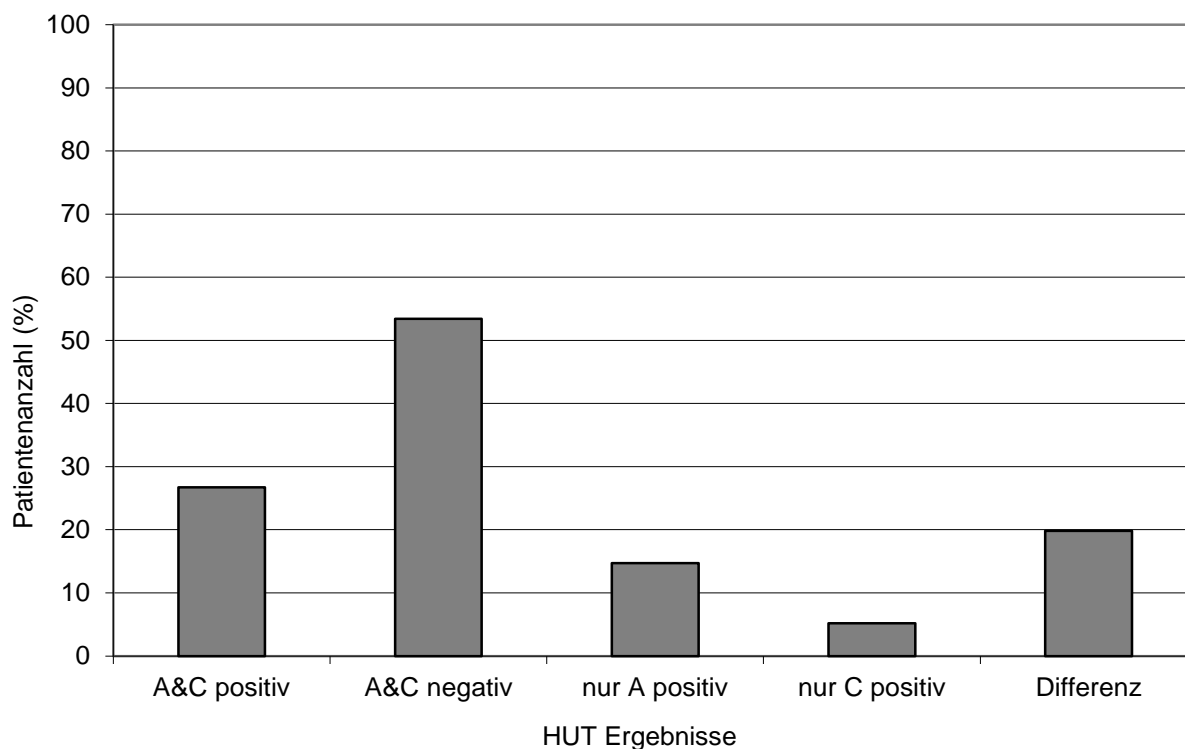


Abb. 9: Graphische Darstellung der Ergebnisse im Antrum und Corpus im HUT bzgl. *H. pylori*

Ordinate: Prozentangaben bezogen auf 116 Biopsien

Abszisse: Ergebnisse von A (= Antrum) und C (= Corpus) im HUT (n=116)

4.4 Vergleich der Ergebnisse im Antrum und Corpus in der histopathologischen Untersuchung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Histologie im Antrum und Corpus miteinander verglichen. Für die histopathologische Untersuchung auf *H. pylori* wurden Biopsien sowohl aus dem Antrum als auch aus dem Corpus bei 132 Patienten entnommen.

Insgesamt hatten 18,2% (24/132) der Patienten, laut histopathologischer Untersuchung, eine *H. pylori*-Infektion. Bei 17,4% (23/132) der Patienten zeigte sich ein

positives Ergebnis im Antrum und bei 15,9% (21/132) im Corpus. Bei 3% (4/132) der Patienten zeigte sich nur im Antrum ein positives Ergebnis und bei 1,5% (2/132) nur im Corpus. Bei 4,5% (6/132) differierten somit die Ergebnisse in beiden entnommenen Proben für den Nachweis von *H. pylori* in der Histologie. Anschauliche Darstellung der Ergebnisse in Abb. 10.

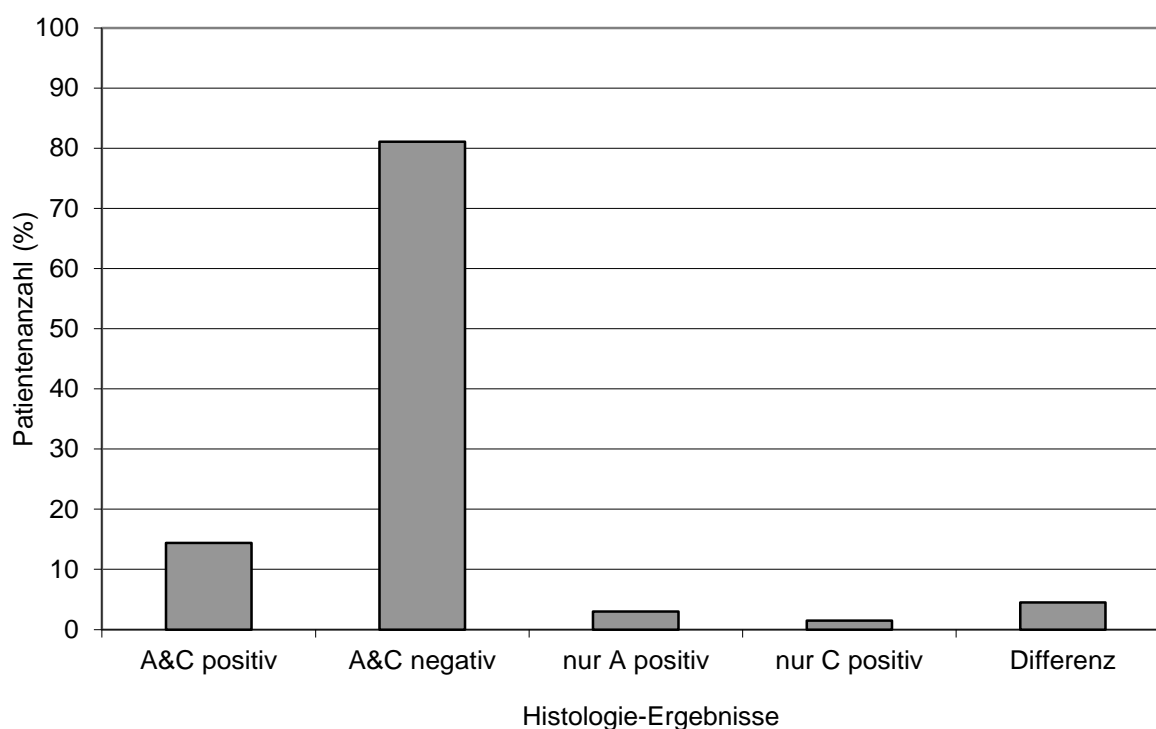


Abb. 10: Graphische Darstellung der Ergebnisse in der Histologie für Antrum und Corpus bzgl. *H. pylori*

Ordinate: Prozentangaben bezogen auf 132 Biopsien

Abszisse: Ergebnisse der Histologie in A (=Antrum) und C (=Corpus) (n=132)

4.5 Vergleich der Gesamtergebnisse HUT und Histologie

Im folgenden Abschnitt werden die Gesamtergebnisse im HUT und in der histopathologischen Untersuchung der gleichen Patienten miteinander ins Verhältnis gesetzt, um darzustellen, inwieweit die gleichen Ergebnisse zum Nachweis einer *H. pylori*-Infektion erbracht wurden.

Es zeigte sich, dass bei 18,2% (24/132) der Patienten sowohl im HUT als auch in der Histologie eine H. pylori-Infektion nachgewiesen wurde. Das heißt, dass diese Patienten entweder ein positives Ergebnis im Antrum oder Corpus oder im Antrum und Corpus hatten. Bei 24,2% (32/132) differierten die Ergebnisse zum Nachweis von H. pylori im HUT und der histopathologischen Untersuchung. Anschauliche Darstellung in Tab. 14.

Tab. 14: Vergleich der Ergebnisse von HUT und Histologie bzgl. H. pylori

	HUT und Histologie
Positiv (Absolut, n=132)	24
(in %, n=132)	18,2
Negativ (Absolut, n=132)	76
(in %, n=132)	57,6
Differenz (Absolut, n=132)	32
(in %, n=132)	24,2

4.6 Vergleich HUT -und histologische Ergebnisse im Antrum und Corpus

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse von HUT und histopathologischer Untersuchung getrennt für Antrum und Corpus verglichen, um darzustellen in wie weit bei jedem einzelnen Patienten die Ergebnisse der Testverfahren in den getrennten Bereichen übereinstimmten.

Insgesamt war bei 37,9% (50/132) der Patienten des Kollektivs im HUT im Antrumbereich eine H. pylori-Infektion festzustellen und bei 17,4% (23/132) der Patienten in der histopathologischen Untersuchung.

Beim Vergleich der Ergebnisse zeigte sich, dass bei insgesamt 15,9% (21/132) der Patienten im Antrumbereich eine H. pylori-Infektion sowohl im HUT als auch in der Histologie nachgewiesen wurde. Bei 23,5% (32/132) der Patienten differierten die

Ergebnisse im Antrumbereich im HUT und in der Histologie zum Nachweis von *H. pylori*.

Bei 116 Patienten konnte der HUT aus der Biopsie im Corpus mit der entsprechenden histopathologischen Biopsieuntersuchung verglichen werden. Bei insgesamt 31,3% (36/116) der Patienten war im HUT und bei 15,9% (21/116) der Patienten in der histopathologischen Untersuchung im Corpus eine *H. pylori*-Infektion nachgewiesen worden.

Beim Vergleich der Ergebnisse zeigte sich, dass eine *H. pylori*-Infektion im Corpus bei 15,5% (18/116) der Patienten sowohl im HUT als auch in der Histologie festgestellt wurde. Bei 19% (22/116) der Patienten differierten die Ergebnisse im HUT und in der Histologie im Corpus zum Nachweis einer *H. pylori*-Infektion. Anschauliche Darstellung in Abb. 11 und 12.

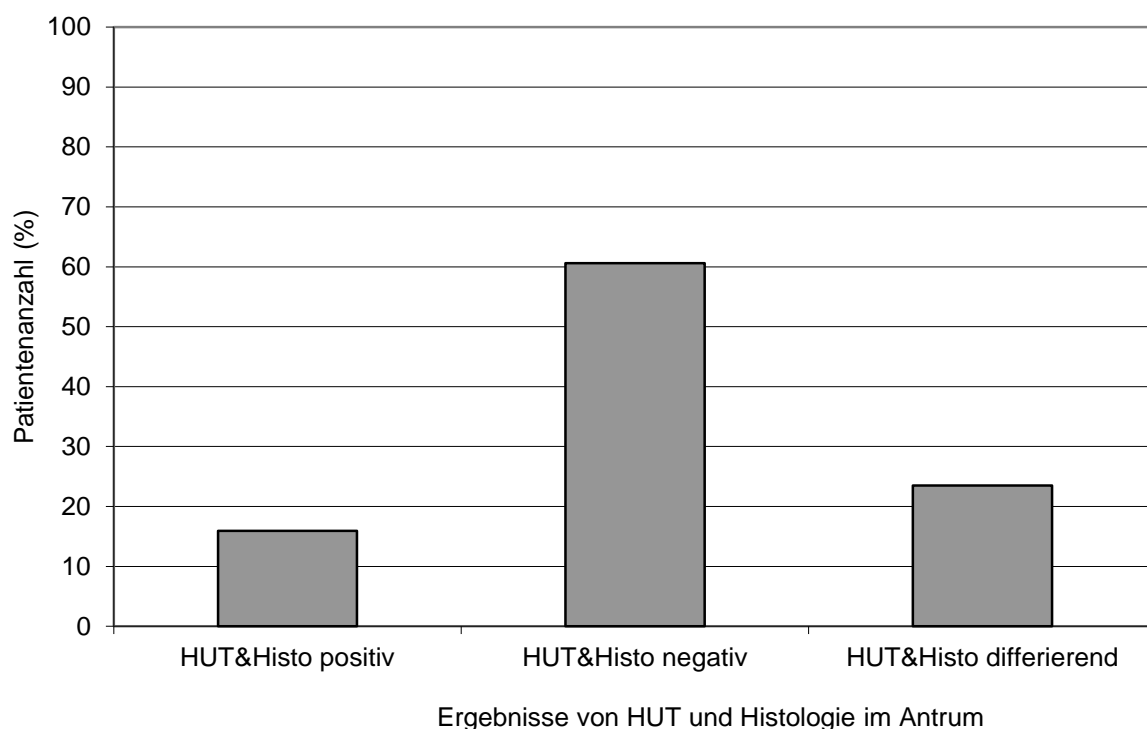


Abb. 11: Graphische Darstellung des Ergebnisvergleiches von HUT und Histologie im Antrum bzgl. *H. pylori*

Ordinate: Prozentangabe bezogen auf n=132

Abszisse: Ergebnisse HUT/Histologie im Antrum

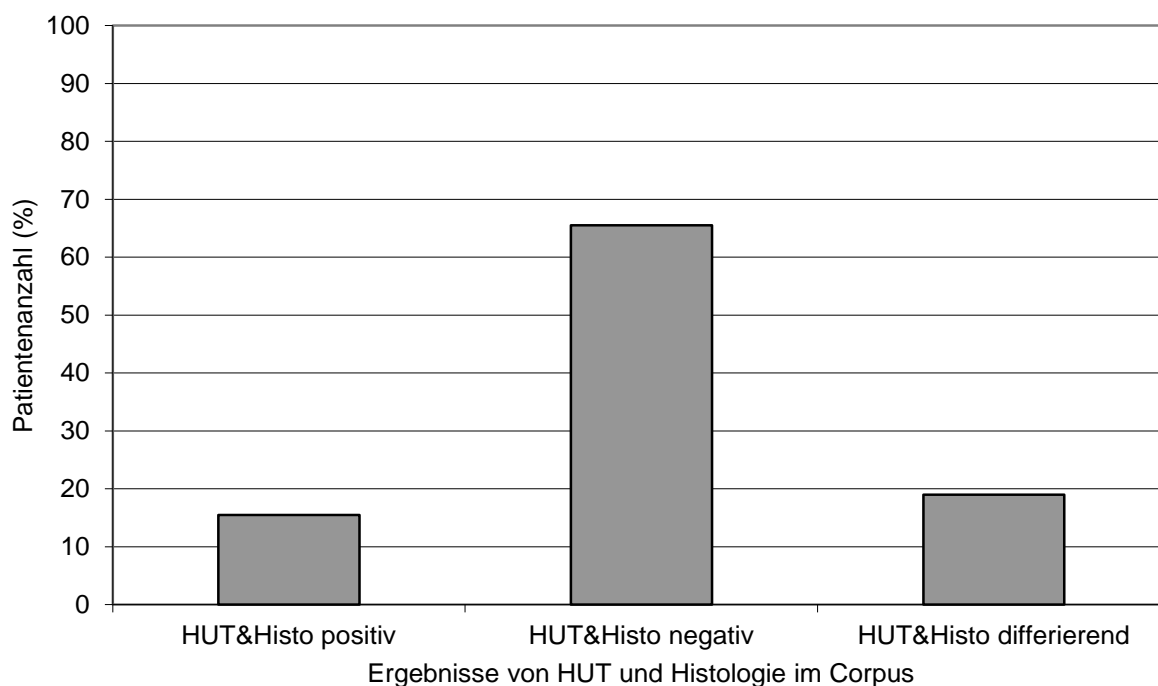


Abb. 12: Graphische Darstellung des Ergebnisvergleiches von HUT und Histologie im Corpus bzgl. H. pylori

Ordinate: Prozentangaben bezogen auf n=116

Abszisse: Ergebnisse HUT/Histologie im Corpus

4.7 Vergleich der Ergebnisse HUT, Histologie und ¹³C-Harnstoff-Atemtest

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse von HUT, Histologie und ¹³C-Harnstoff-Atemtest miteinander verglichen. Es soll dargestellt werden, in wie weit die drei durchgeführten Testverfahren das gleiche Ergebnis erbrachten. Da der ¹³C-Harnstoff-Atemtest nur bei den 27 Patienten zusätzlich durchgeführt wurde, deren HUT positiv war, wird im Folgenden nur auf diese Patientengruppe eingegangen. Insgesamt zeigte sich, dass bei den 27 Patienten (27/132), bei denen zusätzlich ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest durchgeführt wurde, bei 55,6% (15/27) eine H. pylori-Infektion im Atemtest nachgewiesen werden konnte, während bei 44,4% (12/27) der Patienten keine Infektion nachgewiesen werden konnte. Bei diesen 27 zusätzlich im ¹³C-Harnstoff-Atemtest untersuchten Patienten lag im HUT bei 81,5% (22/27) eine H. pylori-Infektion im Antrum, bei 63% (17/27) im Corpus und bei 48,1%

(13/27) im Antrum und Corpus vor. In der histopathologischen Untersuchung wurde *H. pylori* bei 33,3% (9/27) der Patienten im Antrum nachgewiesen und bei 33,3% (9/27) der Patienten im Corpus. Bei 30% (8/27) der Patienten lag sowohl im Antrum als auch im Corpus eine *H. pylori*-Infektion vor. Anschauliche Darstellung in Tab. 15. Jeder dieser 27 Patienten (27/132) hatte zuvor im HUT einen positiven Nachweis für *H. pylori*. Das heißt, dass im Vergleich 55,6% (15/27) der Patienten sowohl im ¹³C–Harnstoff-Atemtest als auch im HUT ein positives Ergebnis zeigten. Von diesen 55,6% (15/27) der Patienten, deren HUT und ¹³C–Harnstoff-Atemtest eine *H. pylori*-Infektion nachwies, zeigte bei 40% (6/15) der Patienten auch die histopathologische Untersuchung eine *H. pylori*-Infektion an. Bei diesen 40% (6/15) der Patienten wurde in der histopathologischen Untersuchung bei 100% (6/6) der Patienten eine *H. pylori*-Infektion im Antrum, bei 83,3% (5/6) der Patienten im Corpus und bei 83,3% (5/6) der Patienten im Antrum und Corpus festgestellt. Im HUT zeigte sich bei diesen 40% (6/15) der Patienten eine *H. pylori*-Infektion, bei 83,3% (5/6) im Antrum, bei 83,3% (5/6) im Corpus und bei 66,7% (4/6) der Patienten im Antrum und Corpus. Anschauliche Darstellung in Tab. 16.

Insgesamt ist festzuhalten, dass bei 6 der 27 Patienten das Ergebnis einer *H. pylori*-Infektion in allen drei Nachweismethoden übereinstimmte.

Tab. 15: Charakterisierung der 27 HUT-positiven Patienten

	HUT (Absolut, n=27)	(in %, n=27)	Histologie (Absolut, n=27)	(in %, n=27)
Antrum positiv	22	81,5	9	33,3
Corpus positiv	17	63	9	33,3
Antrum und Corpus positiv	13	48,1	8	30

Tab. 16: Charakterisierung der 6 in allen Nachweisverfahren positiven Patienten

	HUT (Absolut, n=6)	(in %, n=6)	Histologie (Absolut, n=6)	(in %, n=6)	¹³C- Harnstoff- Atemtest (n=6)
Antrum	5	83,3	6	100	-
Corpus	5	83,3	5	83,3	-
Antrum und Corpus	4	66,7	5	83,3	-
Insgesamt	6	-	6	-	6

4.8 Vergleich der Testergebnisse im Hinblick auf eine PPI-Therapie

Im nachfolgenden Abschnitt wird dargestellt, wie die einzelnen Testergebnisse in Beziehung zu einer vorangegangenen PPI-Therapie stehen.

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung 64,4% (85/132) der Patienten des Kollektivs mit einem PPI behandelt, während bei 35,6% (47/132) der Patienten keine PPI-Therapie durchgeführt wurde.

Eine *H. pylori*-Infektion wurde im HUT bei insgesamt 42,4% (56/132) der Patienten festgestellt. Von diesen 42,4% (56/132) der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung 66,1% (37/56) der Patienten einen PPI ein und 33,9% (19/56) nicht.

In der histopathologischen Untersuchung hatten insgesamt 18,2% (24/132) Patienten des Kollektivs eine *H. pylori*-Infektion. Von diesen 18,2% (24/132) wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung 54,2% (13/24) der Patienten mit einem PPI behandelt und 45,8% (11/24) nicht. Anschauliche Darstellung in Tab 17.

Tab. 17: PPI-Therapie bei HUT und Histologie von H. pylori-positiven Patienten

	HUT-positiv		Histologie-positiv	
	Absolut (n=56)	In % (n=56)	Absolut (n=24)	In % (n=24)
Mit PPI-Therapie	37	66,1	13	54,2
Ohne PPI-Therapie	19	33,9	11	45,8

4.8.1 Charakterisierung der HUT-positiven Patienten in Hinblick auf eine PPI-Therapie

Bei den 66,1% (37/56) der Patienten, deren HUT positiv unter PPI-Therapie ausfiel, wurde bei 86,5% (32/37) eine H. pylori-Infektion im Antrum, bei 67,7% (25/37) eine Infektion im Corpus und bei 54,1% (20/37) eine Infektion im Antrum und Corpus festgestellt.

Von den 86,5% (32/37) im HUT im Antrumbereich positiv getesteten Patienten unter PPI-Therapie, hatten 31% (10/32) ebenfalls einen positiven Nachweis im Antrumbereich in der Histologie. Von den 67,7% (25/37) der Patienten, bei denen der HUT eine H. pylori-Infektion unter PPI-Therapie im Corpus nachwies, hatten 44% (7/25) ebenfalls ein positives Ergebnis in der Histologie im Corpus. Von den 54,1 % (20/37) der Patienten, die im HUT sowohl im Antrum als auch im Corpus unter PPI-Therapie ein positives Ergebnis hatten, lag in der Histologie bei 50% (10/20) ebenfalls im Antrum und Corpus ein positives Ergebnis vor. Anschauliche Darstellung in Tab. 18.

Tab. 18: Charakterisierung der HUT-positiven Patienten mit PPI-Therapie

	HUT-positiv n= 37/56 (in %)	Histologie-positiv n=37/56 (in %)
Antrum	32/37 (86,5)	10/32 (31)
Corpus	25/37 (67,7)	7/25 (44)
Antrum und Corpus	20/37 (54,1)	10/20 (50)

Von den 33,9% (19/56) der Patienten, deren HUT ohne PPI-Therapie positiv ausfiel, hatten 94,7% (18/19) eine H. pylori-Infektion im Antrum, 63,2% (12/19) eine Infektion im Corpus und 57,9% (11/19) eine Infektion im Antrum und Corpus.

Von den 94,7% (18/19) der Patienten die einen positiven HUT im Antrumbereich ohne PPI-Therapie hatten, hatten 61,1% (11/19) ebenfalls ein positives Ergebnis in der Histologie im Antrumbereich. Von den 63,2% (12/19) der Patienten, die einen positiven HUT im Corpus ohne PPI-Therapie hatten, hatten 58,3% (7/12) ebenfalls einen positiven Befund in der Histologie im Corpus. Von den 57,9% (11/19) der Patienten, die im HUT ein positives Ergebnis ohne PPI-Therapie sowohl im Antrum als auch im Corpus hatten, zeigten ebenfalls 63,3% (7/11) ein positives Ergebnis in der Histologie im Antrum und Corpus. Anschauliche Darstellung der Ergebnisse in Tab 19.

Tab. 19: Charakterisierung der HUT-positiven Patienten ohne PPI-Therapie

	HUT-positiv n=19/56 (in %)	Histologie-positiv n=19/56
Antrum	18/19 (94,7)	11/19 (61,1)
Corpus	12/19 (63,2)	7/12 (58,3)
Antrum und Corpus	11/19 (57,9)	7/11 (63,3)

4.8.2 Charakterisierung der Patienten mit histologisch nachgewiesener H. pylori-Infektion im Hinblick auf eine PPI-Therapie

Von den 54,2% (13/24) der Patienten, deren histopathologische Untersuchung eine H. pylori-Infektion unter PPI-Therapie anzeigte, hatten 92,3% (12/13) eine H. pylori-Infektion im Antrum, 92,3% (12/13) eine Infektion im Corpus und 76,9% (10/13) eine Infektion im Antrum und Corpus.

Bei diesen 92,3% (12/13), bei denen eine H. pylori-Infektion in der Histologie im Antrum unter PPI-Therapie nachgewiesen wurde, lag ebenfalls bei 83,3% (10/12) ein positives Ergebnis für H. pylori im HUT im Antrum vor. Von den 92,3% (12/13) der Patienten, die ein positives Ergebnis in der Histologie im Corpus hatten, hatten ebenfalls 91,6% (11/12) ein positives Ergebnis für H. pylori im HUT im Corpus. Bei den 76,9% (10/13) der Patienten, bei denen in der Histologie im Antrum und Corpus eine H. pylori-Infektion nachgewiesen wurde, lag im HUT ebenfalls bei 100% (10/10) ein positives Ergebnis im Antrum und Corpus vor. Anschauliche Darstellung in Tab. 20.

Tab. 20: Charakterisierung der Patienten mit histologisch nachgewiesener H. pylori-Infektion unter PPI-Therapie

	Histologie-positiv 13/24 (in %)	HUT-positiv 13/24 (in %)
Antrum	12/13 (92,3%)	10/12 (83,3%)
Corpus	12/13 (92,3%)	11/12 (91,6%)
Antrum und Corpus	10/13 (76,9%)	10/10 (100%)

Bei den 45,8% (11/24) der Patienten ohne PPI-Therapie, bei denen in der histologischen Untersuchung eine H. pylori-Infektion nachgewiesen wurde, lag bei 100% (11/11) ebenfalls eine Infektion im Antrum, bei 81,8% (9/11) eine Infektion im Corpus und bei 81,3% (9/11) eine Infektion im Antrum und Corpus vor.

Von diesen 100% (11/11) der Patienten ohne PPI-Therapie mit einem positiven H. pylori-Nachweis in der Histologie im Antrum hatten 100% (11/11) ebenfalls ein positives Ergebnis im HUT im Antrum. Bei 81,3% (9/11) der Patienten ohne PPI-

Therapie, die einen positiven H. pylori-Nachweis in der Histologie im Corpus hatten, lag ferner bei 77,7% (7/9) der Patienten ein positives Ergebnis im HUT im Corpus vor. Von den 81,3% (9/11) der Patienten ohne PPI-Therapie, die einen positiven H. pylori-Nachweis in der Histologie sowohl im Antrum als auch im Corpus hatten, hatten ebenfalls 77,7% (7/9) der Patienten dieses Ergebnis im HUT. Anschauliche Darstellung in Tab. 21.

Tab. 21: Charakterisierung der Patienten mit histologisch nachgewiesener H. pylori-Infektion ohne PPI-Therapie

	Histologie-positiv 11/24 (in %)	HUT-positiv 11/24 (in %)
Antrum	11/11 (100%)	11/11 (100%)
Corpus	9/11 (81,3%)	7/9 (77,7%)
Antrum und Corpus	9/11 (81,3%)	7/9 (77,7%)

4.8.3 Charakterisierung der 27 Patienten, die HUT-positiv waren und einen ¹³C–Harnstoff-Atemtest erhielten, im Hinblick auf eine PPI-Therapie

Von den 27 Patienten, deren HUT positiv ausfiel und bei denen zusätzlich ein ¹³C–Harnstoff-Atemtest durchgeführt wurde, hatten 77,8% (21/27) der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen PPI eingenommen und 22,2% (6/27) der Patienten nicht.

Bei diesen 27 Patienten, bei denen zusätzlich ein Atemtest durchgeführt wurde, lag bei 33,3% (9/27) ein positives Ergebnis für H. pylori in der Histologie vor. Von diesen 33,3% (9/27) hatten insgesamt 67% (6/9) einen PPI eingenommen. Bei 56% (15/27) der Patienten, bei denen im ¹³C–Harnstoff-Atemtest eine H. pylori-Infektion nachgewiesen wurde, hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 60% (9/15) einen PPI eingenommen.

Von den 77,8% (21/27) der Patienten, die einen PPI eingenommen hatten, hatten 81% (17/21) einen positiven Nachweis für H. pylori im Antrum im HUT und 67% (6/9) in der Histologie. Im Corpus hatten 62% (13/21) der Patienten, die einen PPI

eingekommen hatten, einen positiven Nachweis für *H. pylori* im HUT und 67% (6/9) in der Histologie. Im Antrum- und Korpusbereich hatten 47,6% (10/21) der Patienten, die einen PPI eingenommen hatten, einen positiven Nachweis für *H. pylori* im HUT und 56% (5/9) in der Histologie. Anschauliche Darstellung in Tab. 22.

Tab. 22: Charakterisierung der 27 Patienten die HUT-positiv waren und einen ¹³C–Harnstoff-Atemtest erhielten und unter PPI-Therapie standen

	HUT-positiv n=21/27	Histologie n=21/27 positiv 9/21	¹³C–Harnstoff- Atemtest n=21/27 positiv 15/21
Antrum	17/21 (81%)	6/9 (67%)	-
Corpus	13/21 (62%)	6/9 (67%)	-
Antrum und Corpus	10/21 (47,6%)	5/9 (56%)	-
Gesamt	21/21 (100%)	6/9 (67%)	9/15 (60%%)

Von den 27 Patienten, deren HUT positiv ausfiel und bei denen zusätzlich ein ¹³C–Harnstoff-Atemtest durchgeführt wurde, haben 22,2% (6/27) keinen PPI eingenommen.

Bei 33,3% (9/27) der Patienten lag ein positives Ergebnis für *H. pylori* in der Histologie vor. Von diesen 33,3% (9/27) haben 33,3% (3/9) keinen PPI eingenommen. Bei 56% (15/27) der Patienten ist im ¹³C–Harnstoff-Atemtest eine *H. pylori*-Infektion nachgewiesen worden. Von diesen 56% (15/27) haben 40% (6/15) der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung keinen PPI eingenommen. Von den 22,2% (6/27) der Patienten, die keinen PPI eingenommen hatten, hatten 83,3% (5/6) im Antrum einen positiven HUT und 100% (3/3) einen positiven Nachweis in der Histologie. Im Corpus hatten 67% (4/6) der Patienten, die keinen PPI einnahmen, einen positiven HUT und 100% (3/3) einen positiven *H. pylori*-Nachweis in der Histologie. Im Antrum und im Corpus hatten 50% (3/6) der Patienten, die keinen PPI bekommen hatten, einen positiven Nachweis für *H. pylori* im HUT und 100% (3/3) in der Histologie. Anschauliche Darstellung in Tab. 23.

Von den 22,2% (6/27) der Patienten, bei denen in allen drei Nachweisverfahren (HUT, Histologie und ^{13}C -Harnstoff-Atemtest) eine *H. pylori*-Infektion festgestellt wurde, hatten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50% (3/6) einen PPI eingenommen und 50% (3/6) nicht.

Tab. 23: Charakterisierung der 27 Patienten die HUT-positiv waren, einen ^{13}C -Harnstoff-Atemtest erhielten und keine PPI-Therapie erhielten

	HUT-positiv n= 6/27 (in %)	Histologie n= 6/27 positiv 3/6	^{13}C-Harnstoff- Atemtest n= 6/27 positiv 6/6
Antrum	5/6 (83,3)	3/3 (100)	3/6 (50)
Corpus	4/6 (67)	3/3 (100)	„
Antrum und Corpus	3/6 (50)	3/3 (100)	„

4.9 Ulcus ventriculi/duodeni und *H. pylori*-Nachweisverfahren

Im folgenden Abschnitt wird dargestellt, bei wie vielen Patienten des Kollektivs (n=132) in der ÖGD ein Ulcus festgestellt wurde und in welchem Verhältnis Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, beide Ulzera oder kein Ulcus vorkamen. Des Weiteren wird die Präsenz von Ulzera mit den Ergebnissen von HUT, histopathologischer Untersuchung und ^{13}C -Harnstoff-Atemtest verglichen.

Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass bei 59,1% (78/132) der Patienten ein Ulcus ventriculi und bei 11,4% (15/132) ein Ulcus duodeni vorlag. Bei 8,3% (11/132) der Patienten wurden beide Ulzera festgestellt und bei den übrigen Patienten lag kein Ulcus vor (Tab. 24).

Tab. 24: Verteilung der Ulzera bei dem vorliegenden Patientenkollektiv

	Absolut (n=132)	In % (n=132)
U. ventriculi	78	59,1
U. duodeni	15	11,4
U. ventriculi und duodeni	11	8,3
Kein Ulcus	50	37,9

4.9.1 Endoskopisch makroskopische Präsenz von Ulcera ventriculi/duodeni

Im folgenden Abschnitt wird aufgezeigt, bei wie vielen der Patienten, die ein Ulcus hatten, auch eine makroskopisch erkennbare Entzündung sichtbar war.

Bei 53% (70/132) der Patienten war makroskopisch in der ÖGD eine Entzündung zu sehen. 60% (42/70) dieser Patienten hatten einen Ulcus ventriculi, 7,1% (5/70) einen Ulcus duodeni und 5,7% (4/70) der Patienten hatten sowohl einen Ulcus ventriculi als auch duodeni (Tab. 25).

Tab. 25: Makroskopische Präsenz von U. ventriculi/duodeni

	Makroskopische Präsenz Absolut (n=70/132)	Makroskopische Präsenz In % (n=70/132)
U. ventriculi	42	60
U. duodeni	5	7,1
U. ventriculi und duodeni	4	5,7
Kein Ulcus	27	38,6

4.9.2 Ulcus ventriculi und H. pylori-Nachweisverfahren

Im folgenden Abschnitt wird das Vorliegen eines Ulcus ventriculi mit den Ergebnissen der H. pylori-Nachweisverfahren verglichen.

Von den insgesamt 59,1% (78/132) der Patienten, die ein Ulcus ventriculi hatten, hatten 35,9% (28/78) einen positiven H. pylori-Nachweis im HUT, 15,4% (12/78) einen positiven Nachweis in der Histologie und 12,8% (10/78) einen positiven ¹³C-Harnstoff-Atemtest (Tab. 26).

Tab. 26: Patienten mit U. ventriculi und positiven Nachweis für H. pylori

H. pylori-positiv	U. ventriculi Absolut (n=78/132)	U. ventriculi In % (n= 78/132)
HUT	28	35,9
Histologie	12	15,4
¹³C-Harnstoff-Atemtest	10	12,8

Bei 35,9 (28/78) der Patienten, die ein Ulcus ventriculi hatten, lag auch ein positiver H. pylori-Nachweis im HUT vor. Von diesen 35,9% der Patienten hatten 82,1% (23/28) im HUT einen positiven Nachweis im Antrum sowie im Corpus und 64,3% (18/28) einen positiven Nachweis im Antrum und Corpus. Anschauliche Darstellung in Tab. 27.

Tab. 27: Patienten mit U. ventriculi und positiven H. pylori-Nachweis im HUT

HUT-positiv	U. ventriculi Absolut (n=28/78)	U. ventriculi In % (n=28/78)
Antrum	23	82,1
Corpus	23	82,1
Antrum & Corpus	18	64,3

Bei 15,4% (12/78) der Patienten, die ein Ulcus ventriculi hatten, lag auch ein positiver H. pylori-Nachweis in der histopathologischen Untersuchung vor. Von diesen 15,4% (12/78) der Patienten hatten 100% (12/12) einen positiven Nachweis im Antrum, 91,6% (11/12) einen positiven Nachweis im Corpus und 83,3% (10/12) einen positiven Nachweis im Antrum und Corpus. Anschauliche Darstellung in Tab. 28.

Tab. 28: Patienten mit U. ventriculi und positivem Nachweis für H. pylori in der Histologie

Histologie-positiv	U. ventriculi Absolut (n=12/78)	U. ventriculi In % (n=12/78)
Antrum	12	100
Corpus	11	91,6
Antrum & Corpus	10	83,3

4.9.3 Ulcus duodeni und H. pylori-Nachweisverfahren

Im folgenden Abschnitt wird das Vorliegen eines Ulcus duodeni mit den Ergebnissen der H. pylori-Nachweisverfahren verglichen.

Insgesamt lag bei 11,4% (15/132) der Patienten ein Ulcus duodeni vor. Von diesen 11,4% der Patienten (15/132) hatten 26,6% (4/15) einen positiven H. pylori-Nachweis im HUT, 6,6% (1/15) in der Histologie und 13,3% (2/15) der Patienten im ¹³C-Harnstoff-Atemtest. Anschauliche Darstellung in Tab. 29.

Tab. 29: Patienten mit U. duodeni und positiven Nachweis für H. pylori

H. pylori-positiv	U. duodeni Absolut (n=15/132)	U. duodeni In % (n=15/132)
HUT	4	26,6
Histologie	1	6,6
¹³C-Harnstoff- Atemtest	2	13,3

Bei 26,6% (4/15) der Patienten, die ein Ulcus duodeni hatten, lag auch ein positiver H. pylori-Nachweis im HUT vor. Von diesen 26,6% (4/15) der Patienten, hatten 100% (4/4) einen positiven H. pylori-Nachweis im Antrum, 25% (1/4) einen positiven Nachweis im Corpus sowie ebenfalls 25% (1/4) einen positiven H. pylori-Nachweis im Antrum und Corpus. Anschauliche Darstellung in Tab. 30.

Tab. 30: Patienten mit U. duodeni und positivem H. pylori-Nachweis im HUT

HUT-positiv	U. duodeni Absolut (n=4/15)	U. duodeni In % (4/15)
Antrum	4	100
Corpus	1	25
Antrum & Corpus	1	25

Bei 6,6% (1/15) der Patienten, die ein Ulcus duodeni hatten, lag ein positiver H. pylori-Nachweis in der Histologie vor. Dieser Patient hatte sowohl im Antrum als auch im Corpus einen positiven Nachweis für H. pylori in der histopathologischen Untersuchung.

Anschauliche Darstellung in Tab. 31

Tab. 31: Patienten mit U. duodeni und positivem H. pylori-Nachweis in der Histologie

Histologie-positiv	U. duodeni Absolut (n=1/15)	U. duodeni In % (n=1/15)
Antrum	1	100
Corpus	1	100
Antrum und Corpus	1	100

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein qualitativer Testvergleich von HUT und histologischem Nachweis von *H. pylori*. Bei einem Teil der Patienten mit positivem Urease-Test wurde zusätzlich ein ^{13}C -Harnstoff-Atemtest zum Vergleich durchgeführt. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv im Zeitraum von Februar 2006 bis März 2007 ausgewertet, das entweder ambulant oder stationär in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurde. In die Auswertung wurden insgesamt 132 Patienten und Patientinnen eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden sowohl Biopsien für den HUT als auch für die histologische Untersuchung während einer ÖGD entnommen. Die Biopsieentnahme erfolgte im Antrum- und Korpusbereich des Magens.

Des Weiteren wurde in die Auswertung eine medikamentöse Therapie mit PPI bei einem Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einbezogen. Darüber hinaus wurde bei *H. pylori*-positiv getesteten Patienten ebenfalls das Vorliegen eines *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* oder von beiden in die Auswertung mit aufgenommen.

Die S3-Leitlinie 2009 empfiehlt für eine zuverlässige Diagnosestellung einer *H. pylori*-Infektion die Durchführung von zwei Testverfahren. Dies wird durch die sinkende Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in den Industriestaaten begründet (Fischbach W et al. 2009). Bei diskrepanten Ergebnissen sollte zusätzlich eine dritte Nachweismethode durchgeführt werden (Fischbach W et al. 2009). Ferner wird bei ohnehin gegebener Indikation zur Endoskopie die Kombination aus histologischem *H. pylori*-Nachweis und Urease-Schnelltest empfohlen. Wenn Histologie und HUT kein übereinstimmendes Ergebnis zeigen, sollte eine nicht-invasive Testmethode hinzugezogen werden (Fischbach W et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit lagen bei den entnommenen Proben aus dem Antrumbereich für den HUT bei 132 Patienten ($n=132$) Biopsien vor und aus dem Korpusbereich bei 116 Patienten ($n=132$). Zum Vergleich wurde bei 27 Patienten zusätzlich ein nicht-invasives Testverfahren, der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest bei vorliegendem positivem HUT, durchgeführt. Im Vergleich der Ergebnisse von HUT und Histologie fiel insgesamt auf, dass bei 24,2% (32/132) der Patienten die Ergebnisse differierten. Dabei ist zu beachten, dass bei diesen Patienten im HUT ein

positiver Nachweis für *H. pylori* und in der Histologie ein negativer Nachweis vorlag. Es käme also ein falsch-positives Ergebnis des HUTs oder ein falsch-negatives Ergebnis der Histologie in Betracht.

Laut Literatur zu existieren unterschiedliche Ursachen, die jeweils falsch-positive bzw. falsch-negative Ergebnisse der Testmethoden verursachen können. Insgesamt sollte bei der Auswahl der Nachweismethoden berücksichtigt werden, welche bzw. ob Faktoren vorliegen, die zu Veränderungen des Ergebnisses führen können (Fischbach W et al. 2009). Falsch-negative Ergebnisse der direkten Testverfahren (Histologie, HUT, Kultur, PCR) können, laut Vaira et al. (2002) unter anderem entstehen, wenn die Ausprägung der *H. pylori*-Infektion in den einzelnen Abschnitten des Magens unterschiedlich stark ausfällt. Um die Möglichkeit eines Stichprobenfehlers zu minimieren, empfehlen Kist et al. (2005) die Entnahme von jeweils zwei Biopsien aus Antrum- und Korpusbereich. In der vorliegenden Untersuchung wurden jeweils nur eine Probe aus Antrum und Corpus entnommen. Leodolter und Labenz (2006) sprechen von einer Erhöhung der diagnostischen Wertigkeit des HUTs, wenn jeweils Probenentnahmen im Antrum und Corpus erfolgen. In der vorliegenden Arbeit fehlen jedoch für den HUT bei 16 Patienten (n=132) Proben aus dem Korpusbereich. Zusammenfassend betrachtet, könnte die Ursache der falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnisse also ein Stichprobenfehler auf Grund einer zu geringen Anzahl von Biopsien sein.

Getrennt betrachtet, differierten die Ergebnisse von Histologie und HUT bei 23,5% (32/132) der Patienten im Antrumbereich und bei 15,5% (18/116) im Korpusbereich. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse kann, wie bereits oben erwähnt, durch die unterschiedliche Kolonisationsdichte von *H. pylori* im Magen bedingt sein. Die Sensitivität beider Testverfahren wird laut Kist et al. (2005) stark durch die Ausprägung der Infektion in den einzelnen Bereichen des Magens beeinflusst.

Falsch-negative Ergebnisse in der Histologie können bei zu geringer Kolonisationsdichte von *H. pylori* entstehen, da das typische Bild einer *H. pylori*-Infektion weniger ausgeprägt ist (Vaira et al. 2002). Hier spielt vor allem eine vorherige Therapie mit einem PPI eine Rolle. In der vorliegenden Untersuchung erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 64,4% (85/132) der Patienten des Kollektivs eine PPI-Therapie. Von den 18,2% (24/132) der *H. pylori*-positiven Patienten in der Histologie, wurden 54,2% (13/24) der Patienten mit einem PPI behandelt. Es wurde also mehr als die Hälfte der Patienten während der

Untersuchung mit einem PPI behandelt. Die vorliegende Arbeit scheint somit das Ergebnis von Vaira et al (2002) zu bestätigen, dass eine vorherige PPI-Therapie zu falsch-negativen Ergebnissen der Histologie führen kann. Aus diesem Grund empfiehlt die S3-Leitlinie 2009 einen zweiwöchigen Abstand zwischen einer PPI-Therapie und der H. pylori-Diagnostik und einen vierwöchigen Abstand bei einer Eradikationstherapie (Fischbach W et al. 2009).

Die Sensitivität der Histologie wird weiterhin durch die Erfahrung und die Gewissenhaftigkeit des untersuchenden Pathologen sowie des Laborpersonals beeinflusst (Vaira et al. 2002). Es ist z. B. keine eindeutige Aussage im Hinblick auf eine H. pylori-Infektion zu treffen, wenn ein Flachanschnitt der Biopsie ohne Foveolen erfolgt ist (Kist et al. 2005). Die Biopsien, die in dieser Untersuchung verwendet wurden, wurden von erfahrenen Pathologen und erfahrener Laborpersonal der Universitätsmedizin Göttingen bearbeitet. Deshalb dürften die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Sensitivität der Histologie durch das Untersuchungspersonal nicht verzerrt worden sein. Erhärtet wird diese Bewertung durch die Studie von El-Zimaity et al. (1996), in der festgestellt wurde, dass bei einem Vergleich von Befundergebnissen der gleichen Proben bei unterschiedlichen und erfahrenen Pathologen hohe Übereinstimmung in der Diagnosestellung „H. pylori-positiv oder negativ“ herrschte. Eine wichtige Ursache der Sensitivitätsminderung ist weiterhin die Anfärbemethode und somit ebenso die Ursache von falsch-negativen Ergebnissen im H. pylori-Nachweis in der Histologie. Es wird eine modifizierte Giemsa-Färbung empfohlen, da die Hämatoxylin & Eosin-Färbung, die häufig in der Routineuntersuchung verwendet wird, bei geringer H. pylori-Infektion keine ausreichende Aussagekraft besitzt. Als weitere Methoden stehen noch die Warthin-Starry, Gimenez, Genta und die immunhistochemische Antikörperfärbung zur Verfügung (Vaira et al. 2002). In dieser Arbeit wurden alle histologischen Präparate nach Giemsa angefärbt, welche als Standardanfärbemethode der Universitätsmedizin Göttingen zur Detektion von H. pylori verwendet wird.

Geht man davon aus, dass der HUT in dieser Untersuchung ein falsches Ergebnis anzeigt, gäbe es nur die Möglichkeit eines falsch-positiven Ergebnisses, da der HUT bei den diskrepanten Ergebnissen von HUT und Histologie positiv ausfiel. Da die Sensitivität des HUTs von der Stoffwechselaktivität des H. pylori Bakteriums abhängig ist (Kist et al. 2005), könnte es z.B. durch die Besiedlung des Magens

durch andere Urease bildende Bakterien zu falsch-positiven Ergebnissen gekommen sein (Fischbach W et al. 2009).

In der vorliegenden Untersuchung war bei 27 Patienten (n=132) zusätzlich ein ^{13}C -Harnstoff-Atemtest durchgeführt worden. Beim Vergleich der Ergebnisse hatte sich gezeigt, dass bei 55,6% (15/27) der Patienten, sowohl im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest als auch im HUT, ein positives Ergebnis für *H. pylori* vorlag. Von diesen 55,6% (15/27) der Patienten zeigte bei 40% (6/15) auch die histopathologische Untersuchung eine *H. pylori*-Infektion an. Aufgrund der Ergebnislage sind sowohl ein falsch-positives als auch ein falsch-negatives Ergebnis des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests möglich.

Falsch-negative Ergebnisse im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest können verschiedene Ursachen haben. Zum Beispiel eine niedrige intragastrale Bakterienkonzentration, eine schnelle Magenentleerung, z.B. nach vorangegangener Magenoperation, welche zu einem kurzen Kontakt zwischen verabreichtem Harnstoff und der Magenschleimhaut führt oder auch die oben beschriebene Einnahme Urease inhibitorischer Medikamente (Gisbert and Pajares 2004). In dieser Untersuchung haben 77,8% (21/27) der Patienten, die zusätzlich einen ^{13}C -Harnstoff-Atemtest erhielten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen PPI eingenommen. Aufgrund dieser Ergebnislage ist es sehr wahrscheinlich, dass der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest ein falsch-negatives Ergebnis angezeigt hat. Diese Bewertung wird durch die Studie von Kist et al. (2005), die eine Sensitivitätsabnahme des ^{13}C -Harnstoff-Atemtest bei vorheriger PPI-Therapie von 30-60% beschreibt, erhärtet.

Des Weiteren könnte eine beschleunigte Magenentleerung die Ursache eines falsch-negativen Ergebnisses des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests sein. Zur Verlangsamung der Magenentleerung wird der Harnstoff mit einer Testmahlzeit verabreicht. In unserer Untersuchung wurde zu diesem Zweck Orangensaft eingesetzt. Verschiedene Studien verglichen die Genauigkeit des ^{13}C Harnstoff-Atemtests bei der Verwendung von Orangensaft oder Zitronensäure als Testmahlzeit. Dabei zeigte sich eine stärker verlangsamte Magenentleerung unter Zitronensäure als unter Orangensaft und somit eine verlängerte Kontaktzeit zwischen Harnstoff und Magenschleimhaut (Gisbert and Pajares 2004). Laut Leodolter und Labenz (2006) soll Zitronensäure zusätzlich die Ureaseaktivität anregen und somit zu verbesserten Testergebnissen führen. In einer anderen Studie wurde Apfelsäure mit Zitronensäure als Testmahlzeit verglichen und

zeigte ebenfalls eine fördernde Wirkung auf die Ureaseaktivität (Dzieranowska-Fangrat et al. 2006).

Falsch-positive Ergebnisse des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests können des Weiteren durch andere Urease produzierende Bakterien im Mundraum oder im Magen verursacht werden. Wenn die Atemproben, wie in unserer Untersuchung, jedoch 20-30 Minuten nach Harnstoffgabe abgenommen werden, scheinen Urease produzierende oropharyngeale Bakterien, laut Gisbert und Pajares (2004) eher selten falsch-positive Ergebnisse zu verursachen. Um dieses Problem grundsätzlich auszuschließen, wird von Gisbert und Pajares (2004) und Kist et al. (2005) die Möglichkeit der Harnstoffgabe in Tablettenform beschrieben.

Die *H. pylori*-Infektion verursacht eine chronische Gastritis und eine mögliche Komplikation bzw. Folgekrankheit stellt z.B. die gastroduodenale Ulkuskrankheit dar (Fischbach W et al. 2009). Bei ungefähr 70-80% aller Patienten mit einem *Ulcus ventriculi* lässt sich eine *H. pylori*-Infektion nachweisen (Bohr and Malfertheiner 2006). In der vorliegenden Arbeit ließ sich bei 35,9% (28/78) der Patienten, die einen *Ulcus ventriculi* hatten, eine *H. pylori*-Infektion im HUT, sowie bei 15,4% (12/78) in der Histologie und bei 12,8% (10/78) im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest nachweisen. Die Anzahl der Patienten mit einem *Ulcus ventriculi*, die *H. pylori*-positiv waren, liegt in dieser Arbeit also deutlich unter der in der Literatur angegebenen Prozentzahl von 70-80%.

Für die Entstehung eines *Ulcus duodeni* gilt die *H. pylori*-Infektion als wichtigste Ursache. Bei mehr als 90% der Patienten, die an einem *Ulcus duodeni* leiden, liegt eine *H. pylori*-Infektion vor (Bohr and Malfertheiner 2006). In dieser Untersuchung lag bei 11,4% der Patienten (15/132) ein *Ulcus duodeni* vor. Von diesen 11,4% der Patienten (15/132) hatten 26,6% (4/15) einen positiven *H. pylori*-Nachweis im HUT, 6,6% (1/15) in der Histologie und 13,3% (2/15) im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest. Somit liegt die Anzahl der Patienten, die einen *H. pylori*-positiven Nachweis bei einem *Ulcus duodeni* hatten, in dieser Arbeit ebenfalls klar unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt von mehr als 90%.

Vermutlich lassen sich die in dieser Arbeit deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Prozentzahlen durch eine vorherige PPI-Therapie und damit eine herabgesetzte Sensitivität der direkten Testverfahren erklären. Diese Vermutung wird durch Fischbach W et al. (2009), der häufige falsch-negative Ergebnisse der Testverfahren durch eine vorherige PPI-Therapie beschreibt, erhärtet.

Weitere Folgekrankheiten der *H. pylori*-Infektion sind das distale Adenokarzinom des Magens, das MALT und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des Magens (Fischbach W et al. 2009). Um die genannten Folgeerkrankungen zu vermeiden, ist eine sichere Diagnosestellung der *H. pylori*-Infektion und Indikationsstellung zur Eradikationstherapie essentiell. Wie eingangs erwähnt, fordern die S3-Leitlinien 2009 für eine sichere Diagnosestellung die Kombination von mindestens zwei Testverfahren (Fischbach W et al. 2009). Dies hat auch ökonomische Gründe. Ein Therapieversagen der alleinigen säuresupprimierenden Therapie ist kostenintensiver als ein ÖGD basiertes Vorgehen (Delaney et al. 2008). Wenn eine Indikation zur ÖGD vorliegt, sollte, laut S3-Leitlinie 2009 die Kombination von Histologie und HUT gewählt werden (Fischbach W et al. 2009). Die Kosten einer ÖGD mit Kombination von Histologie und HUT belaufen sich auf insgesamt 262,07£ (300,31€) pro Patient (Delaney et al. 2008). Die Eradikationstherapie kostet zwischen 42,50€ und 59,98€ (Rote Liste® Service GmbH 2011). Hierbei sollten die Kosten eventueller Folgekrankheiten einer unbehandelten *H. pylori*-Infektion in die Betrachtung mit einbezogen werden.

Die vorgestellten Daten dieser Arbeit zeigen, dass analog zu den S3-Leitlinien ein einziges Testverfahren zur *H. pylori*-Diagnostik nicht ausreicht. Insofern entspricht die in der Göttinger Universitätsmedizin praktizierte Diagnostik der in der S3-Leitlinie geforderten Vorgehensweise.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse von drei möglichen Testmethoden (HUT, Histologie und ^{13}C -Harnstoff-Atemtest) zum Nachweis einer *H. pylori*-Infektion verglichen. Das Patientenkollektiv umfasste 132 Patienten, bei denen im Rahmen einer ÖGD Biopsien für den HUT und die histopathologische Untersuchung entnommen wurden. Bei 132 Patienten wurden jeweils Proben aus dem Antrumbereich des Magens und bei 116 Patienten Proben aus dem Korpusbereich entnommen. Bei 27 Patienten, deren HUT positiv ausfiel, wurde zusätzlich ein ^{13}C -Harnstoff-Atemtest durchgeführt. Die Auswertung zeigte, dass die jeweiligen Testergebnisse zum Teil stark differierten. Der HUT zeigte bei 42,4% (57/132) der Patienten, die histopathologische Untersuchung bei 18,2% (24/132) der Patienten und der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest bei 55,6% (15/27) eine *H. pylori*-Infektion an.

Bei der Gegenüberstellung der Testergebnisse wurde festgestellt, dass bei 18,2% (24/132) der Patienten sowohl im HUT als auch in der Histologie eine *H. pylori*-Infektion nachgewiesen werden konnte und bei 24,2% (32/132) das Ergebnis der beiden Methoden differierte. Beim Gesamtvergleich der drei durchgeführten Methoden zeigte sich bei 55,6% (15/27) der Patienten eine Übereinstimmung des positiven *H. pylori*-Nachweises von ^{13}C -Harnstoff-Atemtest und HUT sowie bei 40% (6/15) der Patienten bei allen drei Nachweismethoden.

In dieser Untersuchung wurden die Ursachen für falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse beleuchtet und verglichen. In Anlehnung an die S3-Leitlinie (Fischbach W et al. 2009) sollten zur Verbesserung der Validität der Nachweismethoden von *H. pylori* jeweils zwei Biopsien aus Antrum und Corpus entnommen werden und die PPI-Therapie mindestens zwei Wochen vor der geplanten Untersuchung abgesetzt werden. Zusätzlich könnte man über die Verwendung von Zitronensäure bzw. Apfelsäure statt Orangensaft als Testmahlzeit beim ^{13}C -Harnstoff-Atemtest nachdenken, um die Testgenauigkeit zu erhöhen. Um die Verfälschung des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests durch andere Urease produzierende Bakterien im Mundraum oder im Magen zu vermeiden, könnte des Weiteren die Möglichkeit einer Harnstoffgabe in Tablettenform in Betracht gezogen werden. Zusätzlich wäre es auch möglich, an Stelle des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests zukünftig einen Stuhltest durchzuführen, dessen Sensitivität ebenfalls bei 85-95% liegt und dessen Ergebnis

innerhalb von 10 Minuten vorliegt. Für die sichere Diagnosestellung einer H. pylori-Infektion sollte die Kombination von zwei Testverfahren gewählt werden. Beim Vorliegen einer Indikation zur ÖGD bietet sich die Kombination von Histologie und HUT an.

7 Literaturverzeichnis

Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M (1989): Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation

J Clin Pathol 42, 834-839

Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M (1992): Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body
Gastroenterology 102, 1575-1582

Bohr URM, Malfertheiner P (2006): Indikation zur *Helicobacter pylori*-Eradikation
Der Gastroenterologe 4, 259-265

Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P (1996): Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western part of Germany
Eur J Gastroenterol Hepatol 8, 47-52

Bühling KJ, Lепенies J, Witt K: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Auflage; Urban&Fischer, München 2004, 222

Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, et al. (1996): Diagnosis and therapy of *Helicobacter pylori* infection. Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases

Z Gastroenterol 34, 392-401

Cats A, Meuwissen SG, Forman D, Craanen ME, Kuipers EJ (1998): *Helicobacter pylori*: a true carcinogen?

Eur J Gastroenterol Hepatol 10, 447-450

Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RFA, Ford AC, Elliott C, McNulty C, Wilson S, Hobbs RFD (2008): *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial)

BMJ 336, 651-654

Delchier JC, Ebert M, Malfertheiner P (1998): *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma and carcinoma

Curr Opin Gastroenterol 14, 41-45

D'Elios MM, Andersen LP, Del Prete G (1998): Inflammation and host response

Curr Opin Gastroenterol 14, 15-19

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P (1996): Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994

Am J Surg Pathol 20, 1161-1181

Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ (1997): Helicobacter pylori

Clin Microbiol Rev 10, 720-741

Dzierenowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierenowska D (2006): Diagnosis of Helicobacter pylori Infection

Helicobacter 11 Suppl 1, 6–13

el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, Malaty H, Karttunen TJ, Graham DP, Huberman RM, Genta RM (1996): Interobserver variation in the histopathological assessment of Helicobacter pylori gastritis

Hum Pathol 27, 35-41

Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J (2004): Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies

Aliment Pharmacol Ther 20, 1071-1082

Fischbach W (1998): Helicobacter and lymphoma

Chirurg 69, 249-251

Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, Böhm S, Verreet P, Horstmann O, Busch M, et al. (2000): Primary gastric B cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group

Gastroenterology 119, 1191-1202

Fischbach W, Goebeler-Kolve, Dragosics B, Greiner A, Stolte M (2004): Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series

Gut 53, 34-37

Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, et al. (2009): S3-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease

Z Gastroenterol 47, 68-102

Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F (1991): Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation

BMJ 302, 1302-1305

Gisbert JP, Pajares JM (2004): Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review

Aliment Pharmacol Ther 20, 1001-1017

Gisbert JP, Pajares JM (2005): *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments

Helicobacter 10, 363-372

Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers TL, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES (1989): Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively

Int J Syst Bacteriol 39, 397-405

Hobsley M, Tovey FI (2001): *Helicobacter pylori*: the primary cause of duodenal ulceration or a secondary infection?

World J Gastroenterol 7, 149-151

Huang JQ, Hunt RH (2000): Review article: *Helicobacter pylori* and gastric cancer--the clinicians' point of view

Aliment Pharmacol Ther 14, 48-54

IARC W (1994): Infection with *Helicobacter pylori*

IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum 61, 177-240

Josenhans C, Suerbaum S (2002): The role of motility as a virulence factor in bacteria

Int J Med Microbiol 291, 605-614

Kist M (2010): S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit--eine neue Herausforderung für die mikrobiologische Diagnostik

Mikrobiologie 20, 41-46

Kist M, Glocker E, Suerbaum S (2005): Pathogenesis, diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 48, 669-678

Labenz J, Boersch G.: Therapie der Helicobacter pylori Infektion In: Malfertheiner P. (Hg.) Helicobacter pylori-Von der Grundlage zur Therapie
3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2000, 157-172

Leodolter A, Labenz, J (2006): Diagnostik der Helicobacter pylori Infektion
Der Gastroenterologe 4, 253-258

Leodolter A, Malfertheiner P (2001): Current diagnostic methods for detection of Helicobacter pylori infection
Dtsch Med Wochenschr 126, 207-209

Logan RP, Walker MM (2001): ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection
BMJ 323, 920-922

MacOni G, Vago L, Galletta G, Imbesi V, Sangaletti O, Parente F, Cucino C, Bonetto S, Bianchi Porro G (1999): Is routine histological evaluation an accurate test for Helicobacter pylori infection?
Aliment Pharmacol Ther 13, 327-331

Madigan MT, Martinko JM, Parker J: Brock - Mikrobiologie
11. Auflage; Pearson Studium, München 2009

Malfertheiner P, Enrique Domínguez-Muñoz J, Heckenmüller H, Neubrand M, Fischer HP, Sauerbruch T (1996): Modified rapid urease test for detektion of Helicobacter pylori infection
Eur J Gastroenterol Hepatol 8, 53-6

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG) (2007): Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report
Gut 56, 772-781

Mönkemüller K, Fry LC, Malfertheiner P (2006): Magenkarzinom-eine Infektionskrankheit
Der Gastroenterologe 4, 272-278

Neville PM, Everett S, Langworthy H, Tompkins D, Mapstone NP, Axon AT, Moayyedi P (1999): The optimal antibiotic combination in a 5-day Helicobacter pylori eradication regimen
Aliment Pharmacol Ther 13, 497-501

Nilius M, Malfertheiner P (1996): Helicobacter pylori enzymes
Aliment Pharmacol Ther 10, 65-71

Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK (1991): Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma
N Engl J Med 325, 1127-1131

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD (1994): Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma
N Engl J Med 330, 1267-1271

Preiss JC, Timmer A, Zeitz M, Hoffmann JC (2007): Emerging concepts in clinical practice guidelines
Z Gastroenterol 45, 1075-1081

Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch 2012
263. Auflage; de Gruyter, Berlin-New York 2011, 1596

Razin S, Herrmann R: Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas
1. Auflage, Springer Verlag, New York 2002

Rote Liste® Service GmbH: Rote Liste 2011 - Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA), des Bundesfachverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und des Verbandes aktiver Pharmaunternehmen e.V. (VAP)
ECV Editor Cantor, Aulendorf/Württ 2011

Stolte M, Heilmann KL (1989): A new classification and grading of gastritis Leber Magen Darm 19, 220-226

Stolte M, Meining A (1998): Helicobacter '98-epidemiology and significance in carcinogenesis
Chirurg 69, 234-238

Stolte M, Eidt S, Ritter M, Bethke B (1989): Campylobacter pylori and gastritis. Association or induction?

Pathologe 10, 21-26

Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdörffer E, Bethke B (1997): A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients

Scand J Gastroenterol 32, 28-33

Stolte M, Seitter V, Müller H (2001): Improvement in the quality of the endoscopic/bioptic diagnosis of gastric ulcers between 1990 and 1997 an analysis of 1,658 patients

Z Gastroenterol 39, 349-355

Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U (2002): Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadrupel therapy of Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial

Arch Intern Med 162, 153-60

Treiber G, Kist M, Klotz U, Peitz U, Malfertheiner P (2005): Therapie der Helicobacter pylori Infektion

Dtsch Arztebl 26, 1883–1888

Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M (2002): Review article: diagnosis of Helicobacter pylori infection

Aliment Pharmacol Ther 16, 16-23

Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S (2007): Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial

Ann Intern Med 146, 556-563

Wang KX, Wang XF, Peng JL, Cui YB, Wang J, Li CP (2003): Detection of serum anti-Helicobacter pylori immunoglobulin G in patients with different digestive malignant tumors

World J Gastroenterol 9, 2501-2504

Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, Zhu YM, Zhang WM, Cao YX, Zhu CW et al. (2002): Helicobacter pylori infection and gastric cancer: evidence from a retrospective cohort study in china

World J Gastroenterol 8, 1103-1107

Warren JR, Marshall B (1983): Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis

Lancet 183,1, 1273-1275

Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, Forman D (1994): Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life

BMJ 308, 750-753

Xia H (1998): Association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current knowledge and future research

World J Gastroenterol 4, 93-96

Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D (2007): The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis

Gut 56, 1353-1357

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Schwörer für die Vergabe dieses Themas sowie für die freundliche und engagierte Unterstützung bei dieser Dissertation.

Frau Jutta Otto danke ich besonders für die Hilfe bei der Zusammentragung des Patientengutes und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Ein Dankeschön auch an Frau Eisenmann, die einen stetigen Kontakt über die Ferne möglich gemacht hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Mutter Marie-Luise Baumann und an meine Freundinnen Mirja Haß, Charlotte Donner und Dorothea Willige sowie Frank Gerlach für die Hilfe beim Korrekturlesen und Formatieren dieser Arbeit und darüber hinaus für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.