

S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001

S3-Guideline “Helicobacter Pylori and Gastroduodenal Ulcer Disease”

Authors

W. Fischbach¹, P. Malfertheiner², J. C. Hoffmann, W. Bolten⁴, J. Bornschein², O. Götze⁵, W. Höhne⁶, M. Kist⁷, S. Koletzko⁸, J. Labenz⁹, P. Layer¹⁰, St. Miehlke¹¹, A. Morgner¹¹, U. Peitz¹², J. C. Preiß⁶, C. Prinz¹³, U. Rosien¹⁰, W. E. Schmidt⁵, A. Schwarzer⁸, S. Suerbaum¹⁴, A. Timmer¹⁵, G. Treiber¹⁶, M. Vieth¹⁷

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Helicobacter pylori
- gastroduodenale Ulzera
- Ulkuskrankheit

Key words

- Helicobacter pylori
- gastroduodenal ulcer
- ulcer disease

Zusammenfassung

Die Leitlinie aktualisiert eine frühere Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aus dem Jahr 1996. Sie wurde interdisziplinär in Zusammenarbeit mit Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erstellt. Die Leitlinie basiert auf den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für eine systematische evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 und hat auch die Bewertungskriterien der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) implementiert. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse und spezifische Gegebenheiten in Deutschland im Hinblick auf Epidemiologie, Resistenzlage, Diagnostik und Therapie wurden berücksichtigt.

Abstract

This guideline updates a prior consensus recommendation of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) from 1996. It was developed by an interdisciplinary cooperation with representatives of the German Society for Microbiology, the Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) and the German Society for Rheumatology. The guideline is methodologically based on recommendations of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) for providing a systematic evidence-based consensus guideline of S3 level and has also implemented grading criteria according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Clinical applicability of study results as well as specifics for Germany in terms of epidemiology, antibiotic resistance status, diagnostics and therapy were taken into account.

Bibliography

DOI 10.1055/s-0028-1109062
Z Gastroenterol 2009; 47:
68–102 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach
Medizinische Klinik II und Klinik
für Palliativmedizin, Klinikum
Aschaffenburg, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Am Hasenkopf
63739 Aschaffenburg
Tel.: ++49/60 21/32 30 10
Fax: 49/60 21/32 30 31
med2-aschaffenburg@t-online.de

Einführung

1983 wurde *Helicobacter pylori*, damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, von den beiden Australiern Robin Warren und Barry Marshall wiederentdeckt. Eine weltweite Erfolgsgeschichte war die Folge, deren Höhepunkt die Nobelpreisverleihung an die beiden australischen Forscher war. In den ersten Jahren konzentrierte sich das Interesse auf die Bedeutung der *Helicobacter-pylori*-Infektion für die gastroduodenale Ulkuskrankheit. Die ganze Tragweite der Infektion wurde erst nach und nach evident, als sich darüber hinaus auch eine ätiopathogenetische Bedeutung des *Helicobacter pylori* für das Magenkarzinom und das gastrale MALT-Lymphom sowie Assoziationen mit wei-

teren gastralen und extragastralen Erkrankungen abzeichneten.

Eine Aktualisierung der früheren Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die in gleicher Weise die neuen Erkenntnisse und Fortschritte der letzten Jahre sowie die Besonderheiten in Deutschland in Bezug auf Epidemiologie, Resistenzlage, Diagnostik und Therapie berücksichtigt, erschien angebracht. Die neue Leitlinie wurde im Auftrag der DGVS und in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erstellt. Zielgruppe der Leitlinie sind alle praktizierenden Ärzte im niedergelassenen Bereich.

senen Bereich und in der Klinik, vorrangig Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen, Rheumatologen, Pädiater und Mikrobiologen.

Methodisches Vorgehen (Leitlinienreport)

Nach Beauftragung durch die Leitlinienkommission der DGVS wurden durch die für die Organisation und Durchführung der Leitlinie Verantwortlichen (W. Fischbach, P. Malfertheiner, zunächst auch W.F. Caspary: Leitlinienleitung/Organisationskomitee) die Expertengruppen zusammengestellt und die Arbeitsgruppenleiter benannt. Grundlage dafür waren 8 zuvor definierte Themenkomplexe (Anhang C). Der zeitliche und organisatorische Ablauf des gesamten Konsensusprozesses ist im Anhang B aufgeführt. Am 1.8.2006 erfolgte die Anmeldung des Leitlinien-Vorhabens bei der AWMF (AWMF-Register-Nr. 021/001).

Themenkomplexe und Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Die Leitlinienleitung hatte zunächst 8 Themenkomplexe definiert (Anhang C). Im späteren Verlauf zeigte sich, dass die beiden Themenkomplexe „Indikationen zur Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Magenkarzinom, MALT-Lymphom)“ und „Prävention Helicobacter-pylori-assoziiierter Erkrankungen“ sinnvollerweise zusammengeführt werden sollten, um so unnötige Redundanzen zu vermeiden. Aus der Synthese dieser beiden Gruppen resultierte dann der Themenkomplex IV, „Prävention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ, Magenkarzinom)“. Nach Festlegung der Themenkomplexe benannte das Organisationskomitee je 2 Arbeitsgruppenleiter. In Absprache mit der Leitlinienleitung haben diese die einzelnen Arbeitsgruppen zusammengestellt (Anhang C). Im späteren Ablauf erwies es sich als notwendig, zusätzlich 1–2 junge Kollegen in den Arbeitsgruppen zu benennen, die die systematische Literatursuche durchführten (Anhang C).

Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses

Nachdem das Erstellen der Suchbegriffe und die systematische Sichtung der Literatur in den einzelnen Arbeitsgruppen wie auch eine externe biometrische Unterstützung zunächst nicht realisierbar waren, konnte mithilfe der ursprünglich im Rahmen des Kompetenznetzes „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ eingerichteten Arbeitsgruppe der Charité (W. Höhne, J. Hoffmann, J. Preiß) das weitere methodische Vorgehen standardisiert werden. Am 30.1.2007 fand ein Treffen in Frankfurt statt, an dem die Arbeitsgruppenleiter und die für die Literatursuche verantwortlichen Teilnehmer der Arbeitsgruppen in der Vorgehensweise der Key-word-Auswahl unterrichtet wurden. Die Recherche erfolgte dann in PubMed und Cochrane, wobei die Suche auf deutsch- und englischsprachige Originalarbeiten ab 2000 beschränkt war. Eine IT-Unterstützung, z.B. zur Erstellung konsentierter Dictionaries, durch W. Höhne stand zur Verfügung. Nach Literatursuche auf der Basis der Key words und Sichtung und Ergänzung der Literatur formulierten die Arbeitsgruppenleiter die Fragen. Nach deren Beantwortung in den Arbeitsgruppen wurde der endgültige Fragenkatalog im Internet

bereitgestellt. Alle Arbeitsgruppenmitglieder wurden per Serien-E-Mail, gegebenenfalls mit Erinnerung, aufgefordert, die Beantwortung der Fragen im Internet vorzunehmen (Delphitechnik). Diejenigen, die dieser Aufgabe nicht nachkamen, wurden vom weiteren Prozess ausgeschlossen und nahmen auch nicht an der abschließenden Konsensuskonferenz teil. Auf der Basis des beantworteten Fragenkatalogs wurde von den Arbeitsgruppenleitern der Leitlinienvorschlag zu den jeweiligen Themenkomplexen fertiggestellt. Die abschließende Konsensuskonferenz fand am 30.11./1.12.2008 in Aschaffenburg statt. Am ersten Tag wurden die Vorschläge zur Konsensusfindung in den einzelnen Arbeitsgruppen formuliert. Am zweiten Tag folgten die Vorstellung der Statements durch die Arbeitsgruppenleiter, die Diskussion und gegebenenfalls Modifikation der Konsensusvorschläge und letztlich die Abstimmung der Empfehlungsgrade und Evidenzstärke mittels TED im Plenum. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz sind im Anhang D aufgelistet. Zwei Statements des Themenkomplexes II (II.7. und II.8.) wurden nach der Konsensuskonferenz nochmals modifiziert und zur nachträglichen Abstimmung ins Internet gestellt.

Klassifikation der Empfehlungsgrade, der Evidenzstärke und der Konsensusstärke

Die Klassifikationen der Evidenzstärke, Empfehlungsgrade und der Konsensusstärke können dem Anhang A (Tab. 1–3) entnommen werden. Die Einteilungen basieren auf dem methodischen Vorgehen der DGVS-Leitlinie zur Colitis ulcerosa und der anerkannten Leitlinienmethodik wie kürzlich publiziert [0]. In der Regel bestimmt die Evidenzstärke den Empfehlungsgrad. In begründeten Einzelfällen wurde davon abgewichen und in der Konsensuskonferenz ein Downgrading oder Upgrading vorgenommen. Die Begründungen für solche Abweichungen finden sich im zugehörigen Kommentar des jeweiligen Statements.

Gültigkeit der Leitlinie

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt. Sollten in dieser Zeit für die Patientenversorgung relevante Änderungen evident werden, wird die Leitlinienleitung darüber entscheiden, ob die gesamte Leitlinie oder einzelne Themenkomplexe zu einem früheren Zeitpunkt überarbeitet werden müssen.

Finanzierung

Die im Rahmen der Leitlinienerstellung angefallenen Kosten wurden durch Mittel der DGVS finanziert. Die Abwicklung erfolgte über die Geschäftsstelle der DGVS. Es wurden keine Industriemittel verwendet. Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz haben schriftlich mögliche finanzielle Interessenkonflikte dargelegt und eine Erklärung zu ihrer Unabhängigkeit unterzeichnet.

Danksagung, Kritik und Anregung

Die Leitlinienleitung dankt allen, die sich als Arbeitsgruppenmitglieder, Arbeitsgruppenleiter, Literatursuchende und Teil-

nehmer der Konsensuskonferenz aktiv in die Erstellung der Leitlinie eingebracht haben. Besonderer Dank gebührt Herrn W. Höhne und Herrn J. Hoffmann, die durch ihre Kompetenz in der Methodik der Leitlinienerstellung und ihr großes Engagement entscheidend an der Realisierung des Projekts beigetragen haben. Solche Hilfe und Unterstützung kann für die Erstellung zukünftiger Leitlinien nicht erwartet werden. Es ist daher zu begrüßen, dass entsprechende Kompetenz und Personal in der Zukunft in der Geschäftsstelle der DGVS zur Verfügung stehen wird. Kritik muss an dem Verhalten einzelner Repräsentanten der deutschen Gastroenterologie und Mitglieder der DGVS geäußert werden. Sie haben schriftlich zugesagt, an der Erstellung der Leitlinien mitzuwirken, im weiteren Verlauf aber (mit wenigen Ausnahmen unentschuldig) keinerlei Beitrag geleistet. Eine „Verantwortungskultur“ zu schaffen und den Umgang mit „Verweigerern“ zu regeln, stellt eine Aufgabe für unsere Fachgesellschaft dar.

I. Themenkomplex „Epidemiologie“

I.1. Die Prävalenz der *Helicobacter-pylori*-Infektion variiert mit der geografischen Verteilung (Industrienationen und Entwicklungsländer), der ethnischen Zugehörigkeit und dem sozioökonomischen Status. Sie zeigt eine altersabhängige Zunahme.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, keine Abstimmung
 Kommentar: Die Prävalenz der H.-pylori-Infektion variiert stark sowohl zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern als auch innerhalb einzelner Gesellschaften [1–4]. Die Variation zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen ist Folge einer unterschiedlichen Expositionsintensität gegenüber H. pylori (soziale Faktoren, Ernährungs- und Umweltfaktoren) [5–7]. Eine genetisch bedingte erhöhte Suszeptibilität für H. pylori ist nicht bewiesen [8]. Auch nach Immigration in ein Industrieland stellt das Geburtsland einen Risikofaktor für eine Infektion mit H. pylori dar, wobei das Risiko umgekehrt mit der Aufenthaltsdauer im Immigrationsland korreliert [9]. Die Prävalenz der Infektion ist vom sozioökonomischen Status (Beruf, Einkommen, Wohnungssituation) insbesondere während der Kindheit, in der die Übertragung am häufigsten stattfindet, abhängig [10].

Die Prävalenz der H.-pylori-Infektion weist innerhalb einer Population eine altersabhängige Zunahme (ca. 1% pro Lebensjahr in den Industrienationen) auf. Sie wird als Ausdruck eines Geburtskohorteneffekts interpretiert [11, 12]. Die Prävalenz der Infektion in den Entwicklungsländern ist bereits in einem Alter unter 20 Jahren hoch und kulminiert im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, sodass ca. 80% dieser Altersgruppe infiziert sind [13].

I.2. Die Prävalenz der *Helicobacter-pylori*-Infektion in Deutschland liegt zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene). Sie ist deutlich höher bei Immigranten (36–86%).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, keine Abstimmung
 Kommentar: Die Prävalenz der H.-pylori-Infektion beträgt bei deutschen Kindern im Alter zwischen 5 und 7 Jahren 5–7% [14]. Bei Frauen/Männern im Alter unter 30 Jahren liegt sie bei 25/30%, bei den 30- bis 34-Jährigen bei 19/16% und im Alter über 35 Jahre bei 12/24% [15, 16]. Auch in Deutschland besteht eine große Variation der H.-pylori-Prävalenz in Abhängigkeit von der Nationalität und dem Geburtsland. Bei Immigranten und deren Kindern wird die Prävalenz im Alter zwischen 5 und 7 Jahren mit 36–44% und bei Erwachsenen zwischen 25 und 45 Jahren mit 52–86% angegeben [14–16].

I.3. Die Häufigkeit der *Helicobacter-pylori*-Infektion nimmt in vielen Ländern ab.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, keine Abstimmung
 Kommentar: Eine Verbesserung des Lebensstandards führt zu einem Rückgang der Prävalenz der H.-pylori-Infektion [12, 17–19].

I.4. Die Übertragung von *Helicobacter pylori* erfolgt von Mensch zu Mensch. Der genaue Übertragungsmodus (oral-oral, gastral-oral, fäkal-oral bzw. deren Kombinationen) ist unklar.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
 Kommentar: H. pylori kann aus Erbrochenem, Stuhl und Speichel kultiviert werden [20, 21]. Insbesondere der erbrochene Mageninhalt weist eine hohe Bakteriendichte auf [21]. H.-pylori-Übertragungen auf Kontaktpersonen wurden nach Ausbrüchen akuter gastrointestinaler Infektionen beobachtet [22]. Der enge Kontakt mit H.-pylori-kontaminierten Körpersekreten innerhalb von Familien erklärt das intrafamiliär gehäufte Auftreten der Infektion (siehe I.5.). Es bestehen keine eindeutigen Hinweise auf eine zoonotische Übertragung von H. pylori, wobei jedoch der Keim auch in Primaten und, seltener, in anderen Tieren nachgewiesen werden konnte [23–25].

I.5. Der enge Kontakt von Kindern mit *Helicobacter-pylori*-infizierten Familienangehörigen stellt den wichtigsten Übertragungsweg dar.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens
 Kommentar: Die intrafamiliäre Übertragung von H. pylori ist gut belegt [26–29]. Es besteht eine hohe molekularbiologische maternale Übereinstimmung einzelner übertragener H.-pylori-Stämme mit denjenigen der infizierten Kinder [30, 31]. Die Zahl der Familienmitglieder und die Größe des Wohnraums werden als zusätzliche Risikofaktoren aufgeführt [32]. Vor allem ältere infizierte Geschwister stellen einen Prädiktor für eine H.-pylori-Infektion dar [26, 28, 33]. Die Inzidenzrate der H.-pylori-Infektion ist am höchsten bei Kindern unter 3 Jahren und nimmt ab einem Alter von 5 Jahren deutlich ab [34].

I.6. Eine Kontamination von Trinkwasser und Nahrungsmitteln mit *Helicobacter pylori* ist beschrieben. Die Keimübertragung durch Gewässer oder Abwässer wird kontrovers diskutiert.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
 Die Bedeutung von Gewässern und Abwässern als mögliche Infektionsquelle wird kontrovers diskutiert [10, 35–39]. Obwohl der Nachweis von H.-pylori-DNA und in Gewässern und Abwässern geführt wurde, ist ein kultureller Nachweis nur selten beschrieben [38–40]. Aufgrund der eingeschränkten metabolischen und regulatorischen Funktionen von H. pylori außerhalb des Magenmilieus ist ein längerfristiges extragastrales Überleben des Bakteriums kaum möglich [41].

I.7. Die Rate an Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist in Industrieländern niedrig.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens
 Die Rate an Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher H.-pylori-Eradikationstherapie liegt bei ca. 1% pro Jahr in Industrieländern bzw. bei 13–24% in Entwicklungsländern [42]. Die Rezidivinfektionsrate bei Kindern über 5 Jahren beträgt 2% pro Jahr [34, 43].

I.8. Es existieren keine anerkannten Präventionsstrategien zur Verhinderung einer *Helicobacter-pylori*-Infektion. Eine wirksame Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, starker Konsens
 Derzeit steht keine wirksame H.-pylori-Impfung zur Verfügung. Nach Schätzungen könnte eine effiziente Vakzine nach einem 10 Jahre andauernden Impfprogramm eine signifikante Reduk-

tion der H.-pylori-Prävalenz und assoziierter Erkrankungen bewirken und wäre bei einer Effektivität von 55% noch kosteneffektiv [44–58].

I.9. Die gastroduodenale Ulkuserkrankung, das distale Magenkarzinom des Magens und das primäre gastrale B-Zell-Lymphom sind mit der Helicobacter-pylori-Infektion assoziierte Erkrankungen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Die H.-pylori-Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis. Mögliche Komplikationen oder Folgeerkrankungen sind die gastroduodenale Ulkuserkrankung, das distale Adenokarzinom des Magens, das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT (mucosa-associated-lymphoid tissue) und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) des Magens [59–63].

Eine H.-pylori-Infektion erhöht das Risiko, ein distales Magenkarzinom zu entwickeln, um den Faktor 2–3 (OR 1,92–2,56) im Vergleich zu nicht infizierten Individuen. Die Odds Ratio (OR) für das Auftreten eines Nicht-Kardiakarzinoms beträgt je nach Metaanalyse 2,97–3,08 und für das Auftreten eines Kardiakarzinoms 0,99–1,23 (kein Risiko). Die Assoziation der H.-pylori-Infektion mit den unterschiedlichen Typen des Magenkarzinoms ist ähnlich hoch: intestinaler Typ: OR 2,49–4,45; diffuser Typ OR 2,58–3,39 [65–70]. Die relativen Risiken sind höher, wenn zeitlich weit vor der Karzinomdiagnose zurückliegende Serumproben zur Diagnose einer H.-pylori-Infektion herangezogen werden (OR 5,9), da die Assoziation zwischen H. pylori und Magenkarzinom aufgrund eines möglichen Verlusts des Erregers im Verlauf der Karzinomerkrankung und auch abhängig von anderen Seromarkern der Infektion erheblich unterschätzt werden kann [70, 71]. Unter den H.-pylori-Infizierten erhöht eine Seropositivität für das Zytotoxin-assoziierte Gen A (CagA) das Risiko für ein Magenkarzinom bzw. ein Nicht-Kardiakarzinom zusätzlich um den Faktor 1,64 bzw. 2,01 [69].

Die Inzidenz des MALT-Lymphoms korreliert mit der Prävalenz des H. pylori. Das relative Risiko, ein primäres Magenlymphom zu entwickeln, ist bei serologisch nachgewiesener H.-pylori-Infektion in großen Fallkontrollstudien um den Faktor 6 erhöht [72]. Die Rolle des JHP 950 als genetischer Marker für ein gastrales MALT-Lymphom wird diskutiert, nachdem es in einer Studie das Risiko für ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT um den Faktor 3 erhöht hat [73]. Das überwiegend zoonotisch vorkommende Bakterium Helicobacter heilmannii weist beim Menschen eine Prävalenz von ca. 0,5% auf und ist ebenfalls mit einem MALT-Lymphom des Magens assoziiert [74, 75].

I.10. Es besteht ein berufsbezogenes Risiko für eine Infektion mit Helicobacter pylori.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, Konsens
Der direkte ärztliche oder pflegerische Patientenkontakt stellt einen Risikofaktor für eine H.-pylori-Infektion dar [76–80]. Inwieweit spezifische medizinische Tätigkeiten mit hoher Expo-

sition gegenüber oralen, gastralen oder fäkalen Sekreten (z.B. Endoskopie, Zahnmedizin) ein zusätzliches Risiko darstellen, ist nicht eindeutig belegt.

II. Themenkomplex „Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung“



II.1. Die folgenden Methoden stehen zur Verfügung und sind so weit evaluiert, dass sie zur Infektionsdiagnostik eingesetzt werden können:

- ▶ invasive Methoden, d.h. unter Verwendung von bei der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie entnommenen Biopsien:
 - ▶ Urease-Schnelltest
 - ▶ Histologie
 - ▶ Kultur
 - ▶ PCR bzw. RealTime PCR zum Nachweis des Erregers
 - ▶ PCR bzw. RealTime PCR zum Nachweis von resistenzassoziierten Mutationen des Erregers
- ▶ nicht invasive Methoden:
 - ▶ Harnstoff-Atemtest (¹³C oder ¹⁴C markiert)
 - ▶ Stuhl-Antigentest (auf Basis monoklonaler Antikörper)
 - ▶ Antikörpernachweis im Serum

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Für Sensitivität und Spezifität der Tests gelten folgende Anzahlzahlen unter der Voraussetzung des Fehlens von Störfaktoren (► Tab. 1 siehe Kommentar zu II.3.).

Keine Testmethode ist für sich allein absolut genau. Mit Ausnahme der Spezifität der Kultur, die definitionsgemäß als 100% anzusehen ist, gibt es für jede Methode mehr oder weniger große Einschränkungen in der Testgenauigkeit. In Studien zur Validierung neuer Testmethoden werden daher übereinstimmende Ergebnisse mehrerer etablierter Testmethoden als Referenz herangezogen [81–83].

Bei den invasiven Methoden sind Biopsien sowohl aus dem Magenantrum wie auch dem Magenkorpus zu entnehmen. Da die H.-pylori-Dichte fleckförmig verteilt ist, steigt die Sensitivität mit der Anzahl der Biopsien [91]. Die Biopsieentnahmestellen für die Histologie sollten der updated Sydney-Empfehlung entsprechen [92], d.h. 2 Biopsien im Magenantrum, 2–3 cm vor dem Pylorus, je eine an der großen und kleinen Kurvatur; 2 Biopsien im Magenkorpus, eine an der kleinen Kurvatur ca. 4 cm oral der Angulusfalte, eine an der großen Kurvatur ca. 8 cm distal der Kardialia. Die Empfehlungen haben zum Ziel, sowohl Biopsiestellen mit höherer Keimdichte zu erfassen, d.h. Magenantrum und große Kurvatur, als auch Biopsiestellen mit höherer Prävalenz prä-maligner Läsionen (kleine Kurvatur, Magenkorpus). Wenn speziell die Fragestellung nach prä-malignen Läsionen ansteht, sollte auch eine Biopsie von der Angulusfalte erfolgen [92, 93]. Für die anderen Methoden ist man nur an Biopsiestellen mit zu erwartender höherer Keimdichte inte-

Tab. 1

		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
invasive Methoden	Kultur [81–83]	70–90	100
	Histologie [81–83]	80–98	90–98
	Urease-Schnelltest [81–83]	90–95	90–95
	PCR [84, 85]	90–95	90–95
nicht invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest [86, 87]	85–95	85–95
	Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper [88]	85–95	85–95
	IgG-Antikörpernachweis im Serum [83, 89, 90]	70–90	70–90

ressiert, also je eine Biopsie im Magenantrum und Korpus von der großen Kurvatur [94, 95]. Zwar ist die größere Keimdichte häufiger im Magenantrum als im Magenkorpus anzutreffen, doch kann *H. pylori* insbesondere bei Hypoazidität allein im Magenkorpus nachweisbar sein [96–98].

PCR-Methoden zum Nachweis von *H. pylori* und von resistenz-assoziierten Mutationen des Erregers sind zwar ausreichend validiert [84, 85], jedoch bisher kaum verfügbar.

Als nicht ausreichend validiert für den Nachweis einer Immunantwort gegen *H. pylori* sind derzeit der Antikörpernachweis im Urin [99] oder Speichel und auch Schnelltests zum Antikörpernachweis im Vollblut [100, 101] anzusehen.

Testkits zum Nachweis von *H.-pylori*-IgG-Antikörpern im Serum sollten für den Gebrauch in Europa validiert sein, da *H. pylori* eine große genetische Variabilität besitzt, die insbesondere beim Vergleich zwischen Menschen aus unterschiedlichen Kontinenten zutage tritt [89, 102, 103].

II.2. Zur Diagnostik einer bestehenden *Helicobacter-pylori*-Infektion sind vor allem direkte Testverfahren geeignet, die das Bakterium als Ganzes (Histologie, Erregeranzucht), als repräsentatives Antigen (Stuhl-Antigentest) oder als spezifische Stoffwechselprodukte (Ammoniak beim Urease-Schnelltest, Kohlendioxid beim Harnstoff-Atemtest) nachweisen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, Konsens

Neben der Invasivität lassen sich die Tests in direkte und indirekte Nachweisverfahren des Erregers unterteilen. Direkte Tests weisen eine aktuelle Infektion nach, während indirekte Tests auf der Detektion von Antikörpern beruhen und daher sowohl eine aktuelle als auch eine zurückliegende *H.-pylori*-Infektion anzeigen können. Abgesehen von epidemiologischen Studien, in denen man auch an einer zurückliegenden Infektion interessiert sein kann [104], würde man in der klinischen Situation jedoch einen positiven Serumtest, der nur Folge einer zurückliegenden, nicht aber aktuellen Infektion ist, als falsch positiv zu bewerten haben [94, 95]. Ein weiterer Grund für einen falsch positiven Serumtest können kreuzreagierende Antikörper sein. Falsch negative Serumtests sind durch fehlende Immunantwort oder unter-schwellige Antikörper-Titer bedingt.

II.3. Die Auswahl des zur Anwendung kommenden Tests hängt von der Fragestellung und besonderen individuellen Gegebenheiten ab.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2, Konsens

Neben der Invasivität ist die geforderte Testgenauigkeit der wesentliche Gesichtspunkt bei der Auswahl. So werden für epidemiologische Fragestellungen in der Regel nicht invasive Tests heranzuziehen sein. In der klinischen Situation dagegen kann sich die Indikation für ein invasives Vorgehen sowohl aus der geforderten *H.-pylori*-Diagnostik als auch aus der klinischen Indikation zur Endoskopie des oberen Verdauungstrakts ergeben, z. B. bei der Fragestellung nach einer organischen Ursache einer Dyspepsie oder bei der Verlaufskontrolle eines *Ulcus ventriculi*. Neben der oben genannten Sensitivität und Spezifität hat die Prävalenz der Infektion einen wesentlichen Einfluss auf die Vorhersagewerte eines positiven oder negativen Testergebnisses. So errechnet sich beispielweise der positive prädiktive Wert eines positiven Testergebnisses nur mit 50%, wenn trotz einer Sensitivität von 90% die Prävalenz der Infektion nur bei 10% liegt.

Für die Auswahl und Bewertung der Tests sollten auch die wesentlichen Störfaktoren Berücksichtigung finden, die zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen führen können. Falsch negative Ergebnisse von direkten Tests können durch eine geringe Kolonisationsdichte des Bakteriums bedingt sein [94, 95, 105].

Die Kolonisationsdichte unterliegt stark der interindividuellen Variabilität, ist aber zudem typischerweise vermindert bei vorangegangener Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder *H.-pylori*-wirksamen Antibiotika, bei Magenschleimhautatrophie [105–108] oder bei MALT-Lymphom [109].

Die Histologie hat in der Regel die höchste Sensitivität. Auch sie erreicht aber keine 100%, da die Kolonisation mit *H. pylori* fleckförmig verteilt ist und deshalb der Biopsie entgehen kann. Zudem ist die Histologie untersucherabhängig. Die Sensitivität des Harnstoff-Atemtests ist nach Magenteilresektion beeinträchtigt, wozu die verminderte Fläche der Magenschleimhaut beiträgt [110]. Die reduzierte Sensitivität des Urease-Schnelltests bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung ist eine Beobachtung, deren Ursache bisher nicht vollständig erklärt ist [111–115].

Falsch positive Ergebnisse bei bestimmten direkten Testverfahren können durch eine bakterielle Überwucherung des Magens verursacht sein [116, 117]. Allerdings ist die Kultur von *H. pylori* mit entsprechenden Stoffwechseltests als 100% spezifisch anzusehen. Ein falsch positiver Histologiebefund ist bei spezialisierten Pathologen sehr selten, sodass die Spezifität der Histologie unter dieser Bedingung als nahezu 100% anzunehmen ist [118]. Ein weiterer Vorteil der Histologie ist die Möglichkeit, auch die wesentlich seltenere Infektion mit *Helicobacter heilmannii* zu detektieren [119]. Für die auf der Urease-Aktivität von *H.-pylori*-beruhenden Tests hingegen, d. h. Urease-Schnelltest und Harnstoff-Atemtest, ist die Überwucherung des Magens mit Urease-bildenden Bakterien eine bedeutsame Ursache falsch positiver Testergebnisse [116, 117].

II.4. Für eine zuverlässige *Helicobacter-pylori*-Diagnostik sollten folgende Mindestzeitintervalle ohne *H.-pylori*-suppressive Therapie eingehalten werden: 2 Wochen nach Ende einer Protonenpumpenhemmer-Therapie und 4 Wochen nach vorangegangener Eradikationstherapie oder sonstiger Antibiotikatherapie.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens

Die Sensitivität aller direkten Tests wird durch Bedingungen reduziert, die zu einer verminderten Keimdichte führen. Eine geringere Keimdichte wird unter einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren [120–126] oder *H.-pylori*-wirksamen Antibiotika beobachtet. Es ist umstritten, ob auch H_2 -Rezeptor-antagonisten die Sensitivität reduzieren [120].

Nach Beendigung einer solchen Therapie nimmt die Rückkehr zur ursprünglichen Keimdichte mehrere Tage oder Wochen in Anspruch, selbstverständlich auch in Abhängigkeit von Intensität und Dauer der vorangegangenen Therapie. In der klinischen Praxis stellt dies ein bedeutsames Problem dar, da bei Dyspepsie häufig erst mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt und erst dann die Indikation zu einer *H.-pylori*-Diagnostik oder Endoskopie gestellt wird. Um zu häufige falsch negative Testergebnisse zu vermeiden, sollte daher diese Empfehlung Berücksichtigung finden [43].

II.5. Für eine zuverlässige *Helicobacter-pylori*-Diagnostik sollten 2 positive Testergebnisse vorliegen. Bei diskrepanten Befunden ist ein weiteres Diagnoseverfahren hinzuzuziehen. Bei bestehendem *Ulcus duodeni* ist bereits ein (einziges) positives Testergebnis für die Therapieentscheidung ausreichend.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

Dieses Statement weicht teilweise von früheren Empfehlungen und auch von aktuellen Empfehlungen anderer Länder ab, in denen ein positives Ergebnis einer geeigneten Testmethode als ausreichend angesehen wurde [47]. Die jetzige Forderung von übereinstimmend positiven Ergebnissen in mindestens 2 Tests für eine zuverlässige positive Diagnose begründet sich in der

niedrigen und weiter sinkenden Prävalenz der H.-pylori-Infektion in industrialisierten Ländern. Bei sinkender Prävalenz fällt auch der positive prädiktive Wert, wie im Kommentar zu II.3. beispielhaft berechnet. Insbesondere bei jüngeren Patienten sind niedrige Prävalenzen zu erwarten.

Bei Patienten, die anlässlich einer Endoskopie eine H.-pylori-Diagnostik erhalten sollen, ist die Kombination von Urease-Schnelltest und Histologie geeignet, um den Erreger nachzuweisen. Eine Kultur ist nur angezeigt, wenn eine Resistenzbestimmung notwendig ist. Sind Urease-Schnelltest und Histologie diskrepant, wäre ein nicht invasiver Test hinzuzuziehen. Allerdings wird weitläufig die histologische Kombination von H.-pylori-Nachweis und einer typischen H.-pylori-Gastritis als ausreichend spezifisch angesehen, eine spezialisierte histopathologische Beurteilung vorausgesetzt [41, 128].

II.6. Pathogenitätsfaktoren von *Helicobacter pylori* bestimmen als Teilursache die Entwicklung von Folgeerkrankungen der H.-pylori-Gastritis wie das gastroduodenale Ulkus oder das Magenkarzinom.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1, starker Konsens

Die routinemäßige Untersuchung auf entsprechende Virulenzfaktoren sollte nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2, starker Konsens

Bestimmte Erregereigenschaften wie das Cytotoxin-assoziierte Antigen CagA, spezielle Allele des vakuolisierenden Zytotoxins VacA sowie die entzündungsassoziierten Oberflächenproteine IceA, BabA und OipA sind verschiedentlich mit bestimmten Krankheitsbildern wie Ulkus oder Karzinom in Verbindung gebracht worden [129–133]. Ein gemeinsames Merkmal dieser Faktoren ist, dass alle mit einer verstärkten Entzündungsreaktion der Magenschleimhaut einhergehen. Die genannten Proteine sind entweder nicht bei allen H.-pylori-Stämmen vorhanden oder liegen, wie im Falle von VacA, in unterschiedlichen Varianten (Allelen) vor. Sie sind bei H.-pylori-Isolaten in der Regel mit molekulargenetischen Methoden nachweisbar, die Präsenz von CagA kann auch indirekt über entsprechende spezifische Serumantikörper bestimmt werden. Obwohl gezeigt wurde, dass Virulenzfaktoren signifikant mit bestimmten Komplikationen assoziiert sind, ist dennoch nicht der Umkehrschluss zulässig, dass in jedem Einzelfall tatsächlich mit der entsprechenden Komplikation zu rechnen ist. Hinzu kommt, dass praktisch für alle Komplikationen sowohl erregerbedingte als auch wirtsabhängige Ursachen beschrieben wurden und außerdem anscheinend regionale Unterschiede, insbesondere zwischen Asien und dem Rest der Welt, bestehen [134]. Die Kenntnis von Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren des Erregers hat deshalb zurzeit noch keine gesicherten Konsequenzen für das klinische Management der H.-pylori-Infektion. Die routinemäßige Untersuchung auf Virulenzfaktoren ist deshalb nicht angezeigt.

II.7. Eine Resistenztestung nach erstmaligem Therapieversagen und eine auf die Empfindlichkeitstestung gestützte Zweitlinientherapie sind geeignet, eine Resistenzentwicklung bei Reserveantibiotika zu minimieren. Sie werden deshalb immer dann bereits nach dem ersten Therapieversagen empfohlen, wenn eine erneute Endoskopie erfolgt.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2, mehrheitliche Zustimmung (nachträgliche elektronische Abstimmung)

Jede Antibiotikatherapie geht mit der Entstehung bzw. Selektion von antimikrobiellen Resistenzen sowohl beim Erreger als auch in der physiologischen Flora einher. Eine empirische Therapie ist deshalb nur zu rechtfertigen, wenn aufgrund der vermuteten Resistenzlage des Erregers eine sehr gute Wirksamkeit (>90%)

zu erwarten ist. Dies ist aufgrund der günstigen primären Resistenzsituation für H. pylori in Deutschland in der Regel für nicht vorbehandelte Patienten gegeben. Nach einmaligem Therapieversagen sind aber z. B. in mehr als 50% Resistenzen gegen Metronidazol und Clarithromycin zu beobachten. Erfolgreiche Vorbehandlungen sind bei H. pylori zudem signifikante Risikofaktoren für die Ausbildung und Selektion entsprechender Resistenzen. Dies konnte durch das Nationale Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* in einer prospektiven, noch laufenden Studie an bisher über 1000 komplett auswertbaren Patienten eindeutig gezeigt werden (Publikation in Vorbereitung). Sind aber Resistenzen zu erwarten, verbessert eine gezielte, auf das Antibiotogramm gestützte Therapie nach allgemeiner Erfahrung die Erfolgsrate [135, 136]. Hinzu kommt, dass der ungezielte Einsatz von Zweitlinienantibiotika mit einem Risiko der Ausbildung von Resistenzen gegen diese Zweitlinienantibiotika einhergeht, das bei gezieltem Einsatz ebenfalls minimiert werden kann [137]. Eine mikrobiologische Untersuchung mit Anzucht und Antibiotogramm des Erregers ermöglicht bei unklarer Resistenzlage (z. B. nach einem ersten Therapieversagen) eine gezielte Therapie. Dieses Vorgehen bereits nach dem ersten Therapieversagen wurde deshalb für Deutschland schon 2004 empfohlen [138].

II.8. Sofern keine Endoskopie nach dem erstmaligen Therapieversagen erfolgte, sollte bei erneutem Therapieversagen regelhaft eine Endoskopie mit Biopsieentnahme für Kultur und Empfindlichkeitstestung durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens (nachträgliche elektronische Abstimmung)

Nach mehr als einmaligem Therapieversagen werden in über 80% H.-pylori-Isolate angezüchtet, die Resistenzen gegen die wichtigsten keimwirksamen Antimikrobiotika Clarithromycin und Metronidazol aufweisen (ResiNet, laufende Studie). Daneben sind zunehmende Resistenzquoten vor allem gegen Chinolone, seltener auch gegen Rifabutin und Tetracyclin zu beobachten (ResiNet, laufende Studie). Die Möglichkeiten, weitere empirische Therapieschemata mit Erfolg einzusetzen, sind dadurch stark eingeschränkt. In dieser Situation ermöglicht die Anzucht und Empfindlichkeitstestung des Erregers eine gezielte Therapie auch unter erschwerten Bedingungen.

II.9. Der E-Test sollte in der Routinediagnostik zur Sensibilitäts-testung von *Helicobacter pylori* eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens

Der Agardilutionstest gilt als Goldstandard zur Bestimmung der antimikrobiellen Empfindlichkeit langsam wachsender Bakterien. In der Routinediagnostik ist der Agardilutionstest jedoch durch die unterschiedliche Stabilität der verwendeten Antibiotika, die Varianz der Kulturmedien sowie durch den Inokulumseffekt der Einsaat schwierig zu standardisieren. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der E-Test in der praktischen Anwendung die Agardilution ohne nennenswerten Qualitätsverlust ersetzen kann [95, 139–141].

Für die eradikationsrelevanten Antibiotika Clarithromycin, Rifabutin, Levofloxacin, Tetracyclin und Amoxicillin sind die jeweiligen molekularen Mechanismen der antimikrobiellen Resistenzentwicklung bekannt. Sie basieren in der Regel auf Mutationen der entsprechenden mikrobiellen Rezeptormoleküle und erlauben somit im Einzelfall die molekulargenetische Bestätigung der phänotypischen Resistenz [95]. Für die Resistenz gegen Metronidazol ist kein einzelner generell wirksamer molekularer Mechanismus bekannt [95]. Somit bleibt die phänotypische Testung (E-Test oder Agardilutionstest) zurzeit die einzige Möglich-

keit, um eine Resistenz von *H. pylori* gegen Metronidazol zu erkennen.

Für die resistenzbasierte antimikrobielle Therapie der *H.-pylori*-Infektion gilt zudem, dass die Sensibilitätsstestung von *H. pylori* zwar wie bei anderen Bakterien Auskunft über eine In-vitro-Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum gibt. Die tatsächliche klinische Bedeutung einer In-vitro-Resistenz bedarf aber erfahrungsgemäß wegen der besonderen pharmakokinetischen Verhältnisse im sauren Magenschleim der Absicherung durch klinische Studien. Antibiotika für die Eradikationsbehandlung sollten deshalb nicht nur basierend auf der antimikrobiellen Empfindlichkeitstestung, sondern immer auch basierend auf den Erfahrungen klinischer Studien kombiniert werden.

III. Themenkomplex „Indikationen zur Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion bei benignen Erkrankungen“



III.1. Peptisches Ulkus:

Die Helicobacter-pylori-Infektion bei einem peptischen Ulcus ventriculi oder duodeni ist eine obligate Behandlungsindikation mit dem Ziel der Keimeradikation. Die Indikation besteht auch bei einem abgeheilten oder anamnestischen Ulkus.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Es liegen mehrere homogene Metaanalysen hierzu vor [142–148].

III.2. Dyspeptischer Symptomenkomplex bei negativer Endoskopie („funktionelle Dyspepsie“):

Die Beseitigung der Helicobacter-pylori-Infektion bei Patienten mit länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem endoskopischen Befund führt bei einer Minderheit (5–10%) zu einer anhaltenden Symptombesserung.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
Die *H.-pylori*-Infektion bei länger bestehenden (≥ 4 Wochen) dyspeptischen Beschwerden ist eine fakultative Behandlungsindikation. Die Entscheidung ist individuell zu treffen. Zu berücksichtigen sind u. a. subjektiver Leidensdruck, therapeutische Alternativen, bisherige therapeutische Fehlschläge, Kriterien der Karzinomprävention (siehe Themenkomplex IV), Patientenwunsch nach angemessener Aufklärung über Chancen und Risiken. Die Wahrscheinlichkeit eines längerfristigen symptomatischen Therapieerfolgs liegt bei 5–10% [149–157]. Umgekehrt beträgt die Wahrscheinlichkeit relevanter gastrointestinaler Nebenwirkungen (insbesondere der Antibiotika-assoziierten Diarrhö) etwa 10–25% [158–161].

III.3. Nicht untersuchte Dyspepsie:

Bei Patienten mit nicht untersuchten anhaltenden dyspeptischen Beschwerden wird die alleinige (nicht invasive) Helicobacter-pylori-Testung mit anschließender Eradikationsbehandlung („test & treat“) nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens
Diese Empfehlung wurde trotz publizierter Studien (mit Evidenzstärken bis 1b) formuliert, deren Ergebnisse einen Test-und-Treat-Ansatz rechtfertigen könnten [151, 155, 157, 163]. Diese Untersuchungen wurden aber in Populationen und unter gesundheitsökonomischen Bedingungen durchgeführt, die mit der Situation in Deutschland nur unzulängliche Analogien aufweisen. Demzufolge hat sich das „Test-und-Treat“-Konzept in bestimmten Konstellationen als vor allem ökonomisch tragfähig erwiesen, nämlich bei:

- ▶ hoher *H.-pylori*-Durchseuchungsrate und hoher Wahrscheinlichkeit für *H.-pylori*-assoziierte Läsionen,
- ▶ hohen Kosten (insbesondere) für die Endoskopie,
- ▶ limitierten Endoskopiekapazitäten und entsprechend langen Wartezeiten.

Zum klinischen Nutzen eines Test-und-Treat-Vorgehens liegen allerdings auch kontroverse Daten vor.

In Deutschland bestehen – teilweise grundsätzlich – andere Konstellationen:

- ▶ niedrigere und weiter abnehmende *H.-pylori*-Prävalenz und damit geringe Wahrscheinlichkeit für *H.-pylori*-assoziierte Läsionen in der potenziellen Test-und-Treat-Zielpopulation,
- ▶ hohe Verfügbarkeit und niedrige Kosten der endoskopischen Diagnostik,
- ▶ nur die Serologie ist als nicht invasives Verfahren in der Primärdiagnostik zugelassen (Atem- und Stuhltest nur bei Kindern sowie zur Beurteilung des Therapieerfolgs oder bei Verdacht auf eine Reinfektion).

Hinzu kommt, dass eine diagnostische Abklärung ohnehin bei allen Patienten > 55 Jahren sowie bei Vorliegen sogenannter Alarmsymptome obligat ist (progredientes Beschwerdebild, Blutung, Anämie, frühe Sättigung, unerklärter Gewichtsverlust $> 10\%$, Dysphagie, Odynophagie, anhaltendes Erbrechen, Familien- oder Eigenanamnese mit gastrointestinalen Tumoren, frühere peptische Ulzera, Lymphknotenvergrößerungen, tastbare Resistenzen) [164].

Die Test-und-Treat-Strategie erfordert also in jedem Fall eine sorgfältige Patientenselektion mit eingehender anamnestischer Evaluation und körperlicher Untersuchung. Andererseits besteht selbst bei einem derart „korrekten“ Vorgehen eine beträchtliche, über 50%ige Fehlerrate mit falsch negativer klinischer Evaluation. Ursache hierfür ist die bekannte niedrige Sensitivität der o. g. „Alarmsymptome“ bei dyspeptischen Beschwerden [165, 166].

III.4. Asymptomatische Helicobacter-pylori-Gastritis:

Die asymptomatische chronische Helicobacter-pylori-assoziierte Gastritis kann einer Eradikationsbehandlung unterzogen werden. Dies kann unter den Aspekten einer zukünftigen NSAR- oder ASS-Medikation oder der Karzinomprävention bei gleichzeitiger angemessener Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungsrate erfolgen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens
Die Begründungen hierfür finden sich in den Themenkomplexen IV und VII.

III.5. Refluxkrankheit:

Eine koexistente (oder anamnestische) Refluxkrankheit hat keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Helicobacter-pylori-Eradikation aus anderer Indikation.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
Eine *H.-pylori*-Eradikation verursacht keine Refluxkrankheit, sie kann sie aber demaskieren und klinisch manifest werden lassen [167–169]. Dies trifft vor allem für Patienten mit einer Korpus-dominanten Gastritis zu, demgegenüber ist bei Patienten mit einer Antrum-dominanten Gastritis eher eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zu erwarten [170, 171]. Insgesamt sprechen die vorliegenden Studien nicht dafür, dass eine *H.-pylori*-Eradikation eine Verschlechterung einer GERD auslöst, sie bewirkt im Gegenteil häufig eine klinische Verbesserung [172–177]. Darüber hinaus ist bei *H.-pylori*-Gastritis eine verstärkte Atrophieentwicklung unter einer PPI-Langzeittherapie nicht belegt [178].

III.6. Sonstige Indikationen:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP):

Die *Helicobacter-pylori*-Infektion bei ITP kann einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1b, Konsens
Eine Metaanalyse zeigt einen Vorteil der Eradikationsbehandlung bei allerdings insgesamt spärlicher Datenlage (kleine, heterogene, meist unkontrollierte Studien). Es liegen 2 randomisierte Studien mit kontroversen Ergebnissen vor [179–184].

Morbus Ménétrier:

Die *Helicobacter-pylori*-Infektion bei Morbus Ménétrier kann einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Hierzu liegen lediglich unkontrollierte Fallbeschreibungen vor [185–188].

Lymphozytäre Gastritis:

Die *Helicobacter-pylori*-Infektion bei lymphozytärer Gastritis kann einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 1b
Diese Fragestellung wurde nicht im Rahmen der Konferenz abgestimmt, die Zustimmung erfolgte in einer späteren Umlauf-Mail.

Eine placebokontrollierte Studie zeigt einen signifikanten Therapieeffekt der H.-*pylori*-Eradikation [189].

Eisenmangelanämie:

Eine *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie bei – nach adäquater Diagnostik ungeklärter – Eisenmangelanämie kann beim Erwachsenen erwogen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 2b, Konsens
Der Nutzen einer *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie bei – nach adäquater Diagnostik ungeklärter – Eisenmangelanämie ist beim Erwachsenen bei kontroverser Datenlage (siehe auch Themenkomplex VI) nicht ausreichend belegt [190, 191].

IV. Themenkomplex „Prävention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom [MZBL] vom MALT-Typ, Magenkarzinom)



Vorbemerkung: Im Folgenden geht es um die Indikation zur Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion bei Patienten mit gastralem Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBL) vom MALT-Typ. Hierbei sollen auch die Kriterien für die Diagnose und die als notwendig erachteten Staginguntersuchungen aufgezeigt werden. Anschließend wird die Rolle der Keimeradikation für die Prävention H.-*pylori*-assoziiertes, präneoplastischer Läsionen und des Magenkarzinoms beschrieben.

IV.1. *Helicobacter pylori* ist entscheidend an der Entstehung und Progression von gastralen Marginalzonen-B-Zell-Lymphomen (MZBL) vom MALT-Typ (Mucosa-associated-lymphoid tissue-Typ) beteiligt.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
Die Rolle der chronischen H.-*pylori*-Infektion in der Genese gastraler MZBL vom MALT-Typ ist mittlerweile weltweit wissenschaftlich akzeptiert. Eine H.-*pylori*-Gastritis kann bei mehr als 95% aller Patienten mit gastralem MZBL vom MALT-Typ diagnostiziert werden [192–194]. Zudem korreliert die Inzidenz des Lymphoms mit der H.-*pylori*-Prävalenz. Im oberitalienischen Venetien, wo die Inzidenz des gastralen MZBL vom MALT-Typ außergewöhnlich hoch ist (13,2/100 000/Jahr), beträgt die H.-*pylori*-Prävalenz 87% [195]. Im Vergleich hierzu weist England,

wo die Prävalenz der Infektion nur bei 50–60% liegt, eine weit aus niedrigere Inzidenz des gastralen MZBL vom MALT-Typ auf [195]. In den USA wurde die Inzidenz auf 1/30 000 bis 1/80 000 in der H.-*pylori*-infizierten Population geschätzt [196].

Zellbiologische In-vitro-Untersuchungen erbrachten weitere Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen der H.-*pylori*-Infektion und der Entstehung eines gastralen MZBL vom MALT-Typ. In Zellkultur gebrachte Lymphomzellen von Gastrektomie-Präparaten operierter Patienten wurden durch Zugabe von H. *pylori* aktiviert und exprimierten als Zeichen der Aktivierung Interleukin-2-Rezeptoren (IL-2-Rezeptoren) (CD25) [197]. Dieser Effekt war spezifisch für den jeweiligen H.-*pylori*-Stamm des Patienten und abhängig von der Anwesenheit normaler T-Zellen in der Kultur. Zudem haben serologische Untersuchungen gezeigt, dass eine chronische H.-*pylori*-Infektion das Risiko für die spätere Entwicklung eines Magenlymphoms um den Faktor 4,0 erhöht [198].

IV.2. Die Diagnose der gastralen MZBL vom MALT-Typ erfolgt histomorphologisch gemäß der WHO-Klassifikation. Sie sollte durch eines der bestehenden pathologischen Referenzinstitute bestätigt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Ein zentrales Charakteristikum dieser Lymphome ist ein diffuses Infiltrat von kleinen bis mittelgroßen B-Lymphozyten, die Zentrozyten ähneln („zentrozytoid“). Dieses Infiltrat führt zu den typischen lymphoepithelialen Läsionen mit Rarefizierung der Magendrüsen [199–201]. Immunphänotypisch exprimieren diese Zellen pan-B-Zell-Marker. Sie zeigen keine Immunreaktivität für die „Cluster of Differentiation“-Oberflächenmerkmale (CD-Oberflächenmerkmale) 5, 10 und 11c, sind aber positiv für CD20, 21 und CD35. In der revidierten europäisch-amerikanischen Klassifikation lymphatischer Neoplasmen (REAL) [202] sowie in der aktuellen WHO-Klassifikation der neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes [203] wurden diese Lymphome als extranodale MZBL vom MALT-Typ definiert. Im Rahmen des sogenannten „Lymphoma Classification Project“ zur Evaluierung der klinischen Signifikanz der REAL-Klassifikation ergab sich, bezogen auf eine Anzahl von etwa 1400 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, eine relative Inzidenz der MZBL von 7,6% [204].

IV.3. Basis für die histomorphologische Diagnose stellt eine ausreichende Anzahl von Biopsien aus makroskopisch sichtbaren Läsionen und unauffälliger Schleimhaut dar („Mapping“).

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens
Die Mindestzahl der zu entnehmenden Proben aus makroskopisch sichtbaren Läsionen sollte n = 10 betragen. Zusätzlich sollten aus unauffälliger Schleimhaut Quadrantenbiopsien entnommen (je n = 4 aus Antrum und Korpus sowie n = 2 aus dem Fundus) und ein Urease-Schnelltest angelegt werden. Dies wird in der Regel nicht im Rahmen der initialen Endoskopie erfolgt sein, sodass nach Erhalt der histologischen (Verdachts-)Diagnose eines MALT-Lymphoms eine zweite Endoskopie erforderlich sein wird. Eine Eradikationstherapie sollte bis zum Vorliegen der Referenzhistologie (siehe IV.2.) zurückgestellt werden.

IV.4. Die Stadieneinteilung der gastralen MZBL vom MALT-Typ sollte entsprechend der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation mit Differenzierung des Stadiums EI nach Radaszkiewicz erfolgen und kann zusätzlich nach der Paris-Klassifikation (entsprechend TNM) vorgenommen werden (► Tab. 2).

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens
Die auf der Ann-Arbor-Klassifikation beruhende Stadieneinteilung der extranodalen Lymphome hat über die Zeit viele Modi-

Ann-Arbor-System (Musshoff [205], Radaskiewicz [206])	TNM-Klassifikation (Paris [207–210])	Ausbreitung des Lymphoms
E I 1	T1 N0 M0	Mukosa, Submukosa
E I 2	T2 N0 M0	Muscularis propria, Subserosa
E I 2	T3 N0 M0	Serosapenetration
E I 2	T4 N0 M0	per continuitatem Infiltration benachbarter Organe
E II 1	T1–4 N1 M0	Befall regionaler Lymphknoten (Kompartiment I + II)
E II 2	T1–4 N2 M0	Befall entfernter Lymphknoten (Kompartiment III einschließlich retroperitoneale, mesenteriale und paraaortale Lymphknoten)
E III	T1–4 N3 M0	Befall von Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells
E IV	T1–4 N0–3 M1	diffuser oder disseminierter Befall extragastrointestinaler Organe

Tab. 2 Stadieneinteilung der Magenlymphome.

fikationen erfahren, um ihre Anwendung für Lymphome des Gastrointestinaltrakts zu ermöglichen. Musshoff stellte 1977 eine erste Modifikation vor, in der bei Lymphomen im Stadium II zwischen dem Befall benachbarter Lymphknoten (II₁) und entfernter Lymphknoten (II₂) unterschieden wurde [205]. Es folgte eine zusätzliche Differenzierung des Stadiums I: Befall von Mukosa und Submukosa (I₁) und Infiltration der M. propria bis zur Serosa (I₂) [206]. Das TNM-System für epitheliale Tumoren war bereits als neues Staging-System für gastrointestinale Lymphome in Erwägung gezogen worden [207, 208]. Für die speziellen diagnostischen Ansprüche gastrointestinaler Lymphome erfolgte daher durch die Europäische Lymphomgruppe EGILS eine Modifikation des bestehenden TNM-Systems [209, 210]. Mit dieser Paris-Klassifikation (TNMB) lassen sich sicher und adäquat die 3 wichtigsten Eigenschaften gastrointestinaler Lymphome reproduzierbar beschreiben: 1. die Tiefe der Lymphominfiltration, 2. der Lymphknotenbefall und 3. die Lymphomausdehnung.

IV.5. Notwendige (obligate) Untersuchungen zur Festlegung des Lymphomstadiums umfassen: körperlicher Untersuchungsbefund, Routinelabor, Lymphknoten-Sonografie, CT-Abdomen und Endosonografie. Fakultativ können durchgeführt werden: Ileokoloskopie, Bildgebung Dünndarm, Röntgen/CT-Thorax, Abdomen-Sonografie, Knochenmarkbiopsie.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens
Der körperliche Untersuchungsbefund sollte in jedem Fall Allgemein- und Ernährungszustand beurteilen und ein besonderes Augenmerk auf den peripheren Lymphknotenstatus richten. Das Routinelabor sollte Blutbild und LDH einschließen. Die Lymphknoten-Sonografie sollte folgende Lymphknotenstationen beinhalten: zervikal, supraklavikulär, axillär und inguinal. Eine Abdomen-Sonografie erscheint bei Vorliegen eines CT-Abdomens entbehrlich. Mehrere gut geplante kontrollierte Studien haben das notwendige Ausmaß der initialen Staging-Untersuchungen analysiert. Gastrale MZBZL vom MALT-Typ präsentieren sich demnach in mehr als 87% in einem Stadium I oder II, in etwa 6% sind sie multifokal im Gastrointestinaltrakt lokalisiert [211–217]. Systematische Daten zum Dünndarmbefall sind kaum vorhanden [218], eine generelle Empfehlung zur Dünndarmdiagnostik kann daher nicht gegeben werden. Das eingeschränkte Staging (obligate und fakultative Untersuchungen) gilt nicht für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome des Magens oder die MZBZL vom MALT-Typ mit blastären Anteilen.

IV.6. Bei *Helicobacter-pylori*-positiven gastralen MZBZL vom MALT-Typ muss eine Keimeradikation durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Wie bereits erläutert haben experimentelle Daten und epidemiologische Untersuchungen die Assoziation gastraler MZBZL

vom MALT-Typ mit der H.-pylori-Infektion gezeigt. Die Erkenntnis, dass die Lymphomproliferation in vitro durch H.-pylori-abhängige Faktoren moduliert wird und die Eradikation der Infektion zur Lymphomremission führt, festigte sich 1992 [194, 195, 197]. Die Eradikationstherapie sollte entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Wahl des Therapieregimes (siehe V.) durchgeführt werden. In jedem Fall ist nach antibiotischer Therapie des Lymphoms ein konsequentes und langes Follow-up geboten. Wird die Eradikation nicht in kurativer Intention durchgeführt (siehe auch IV.7.), so kann sie doch der Rezidivprophylaxe nach Strahlen- oder Chemotherapie in allen Stadien dienen [219–222].

IV.7. Bei gastralen MZBZL vom MALT-Typ im Stadium I ist die alleinige *Helicobacter-pylori*-Eradikation die Therapie der ersten Wahl mit kurativer Intention.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Eine Vielzahl an klinischen Studien hat gezeigt, dass die H.-pylori-Eradikation bei H.-pylori-positiven Patienten mit gastralem MZBZL vom MALT-Typ im Stadium I in etwa 80% der Fälle zu einer kompletten Lymphomremission führt [223–236]. Diese Remissionen sind auch im Langzeitverlauf stabil, die Rezidivrate liegt bei ca. 3% [234, 235]. Anhand dieser Daten kann angenommen werden, dass zumindest ein Teil der Patienten durch eine alleinige antibiotische Therapie geheilt werden kann. Die Eradikationstherapie muss daher heute in dieser Indikation als kurative Therapie der ersten Wahl angesehen werden. Ihr Stellenwert für höhergradige Stadien wird kontrovers diskutiert. Die Rate an kompletten Remissionen liegt mit maximal 40% im Stadium II 1 deutlich niedriger [230, 235]. Legt man allerdings die endosonografisch ermittelte Probabilität des Ansprechens zugrunde, so geht diese für Lymphome mit nodalem Lymphknotenbefall gegen 0% [231, 237]. Andererseits konnte auch bei Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit/ohne MALT-Komponente eine komplette Remission nach erfolgreicher H.-pylori-Eradikation beobachtet werden [219–221].

IV.8. Bei histologisch minimalen Residuen (hMR=histological minimal residuals oder MRD=minimal residual disease) eines MZBZL nach erfolgreicher *Helicobacter-pylori*-Eradikation ist eine Watch-and-Wait-Strategie das Vorgehen der Wahl.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens
Etwa 20% der Patienten mit H.-pylori-positivem MZBZL vom MALT-Typ im Stadium I zeigen auch Monate nach erfolgreicher Eradikationstherapie keine komplette Lymphomremission. Der Nachweis histologisch minimaler Restinfiltrate und einer persistenten B-Zell-Monoklonalität bei unauffälliger Endoskopie definiert für diese Patienten den Terminus „histologisch minimale Residuen“ (hMR) oder „Minimal Residual Disease“ (MRD) [238, 239]. Fischbach und Mitarbeiter haben kürzlich über ein Kollektiv von Patienten mit

minimalen histologischen Residuen berichtet, bei denen keine weitere Therapie durchgeführt, jedoch regelmäßig endoskopisch-biopsisch kontrolliert wurde. In 94% zeigte sich ein günstiger Krankheitsverlauf. Nur 6% der Patienten entwickelten ein Rezidiv oder eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom während einer Nachbeobachtung von 34 Monaten im Median (Spanne: 22–44) [240]. Aufgrund dieser günstigen Datenlage und der indolenten Natur dieser Lymphome stellt die sogenannte Watch-and-Wait-Strategie bei hMR/MRD eine gute Option dar. Ein solches Vorgehen setzt eine engmaschige Nachsorge dieser Patienten und eine gute Compliance voraus.

IV.9. Der Nachweis der Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ ist außerhalb von Studien nicht zwingend erforderlich.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

Die Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ stellt die häufigste zytogenetische Aberration von MZBZL vom MALT-Typ dar [241] und ist in 20–60% der Fälle nachweisbar [242–245]. Ihre klinische Signifikanz wurde deutlich, als in einer ersten Analyse gezeigt werden konnte, dass bei 18 Patienten, die auf eine Eradikationstherapie im Stadium I mit einer kompletten Lymphomremission angesprochen hatten, in keinem Fall die Translokation $t(11;18)$ nachgewiesen werden konnte [246]. Bei den Patienten hingegen, die nicht mit einer CR auf die Eradikationstherapie reagiert hatten, war in der Mehrzahl der Fälle $t(11;18)$ positiv [244, 247]. Die Translokation $t(11;18)$ stellt nach Datenlage einen prädiktiven Marker für ein Nicht-Ansprechen auf die H.-pylori-Eradikationstherapie, ein höheres Lymphomstadium und ein erhöhtes Rezidivrisiko dar [245, 248, 249]. Der Nachweis der Translokation außerhalb von Studien ist jedoch nicht zwingend erforderlich, denn auch $t(11;18)$ positive Patienten sollten in jedem Fall zunächst eine Eradikationstherapie erhalten.

IV.10. Bei *Helicobacter-pylori*-negativen gastralen MZBZL vom MALT-Typ oder bei Therapieversagen einer Eradikationstherapie im Stadium I und II (ausbleibende komplette Lymphomremission) sollte eine Strahlentherapie mit kurativer Intention durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens

Etwa 5–10% der gastralen MZBZL vom MALT-Typ sind H.-pylori-negativ und zeigen auch serologisch keine Antikörper. Die Rolle der Eradikationstherapie bei diesen H.-pylori-negativen Lymphomen wird derzeit kontrovers diskutiert. In zwei großen Studien stellte sich in der Analyse der prädiktiven Faktoren für ein Ansprechen auf die Eradikationstherapie heraus, dass H.-pylori-Negativität ein negativer Prädiktor ist [227, 230]. Eine kleine Fallserie aus einem Zentrum berichtete kürzlich über 5 komplette Remissionen nach Eradikationstherapie bei 6 Patienten, bei denen vorab eine Infektion mit H. pylori sicher (auch serologisch) ausgeschlossen worden war [250]. Eine generelle Empfehlung kann aufgrund der kontroversen und zugleich spärlichen Datenlage nicht gegeben werden, die Eradikationstherapie bei H.-pylori-negativen gastralen MZBZL vom MALT-Typ kann aber im individuellen Fall durchgeführt werden.

Grundsätzlich sind gastrale MZBZL vom MALT-Typ strahlensensibel und die Strahlentherapie sollte unter kurativer Intention in den Stadien I und II mit einer Dosis von 30–35 Gy (Involved-Field) durchgeführt werden [214–216, 251–254]. Trotz häufig auftretender therapiebedingter Übelkeit ist die Strahlentherapie gut verträglich und signifikante Komplikationen wie Ulzera oder Blutungen sind sehr selten [255]. Außerdem ist das Risiko, allein auf dem Boden der Strahlentherapie ein Zweitmalignom zu entwickeln, als sehr gering einzustufen [256, 257]. Die Strahlentherapie stellt somit eine sehr gute kurative Option für gas-

trale MZBZL vom MALT-Typ im Stadium I und II, allein oder auch im multimodalen Therapieansatz, dar.

IV.11. Die chirurgische Therapie gastraler MZBZL vom MALT-Typ sollte auf die Behandlung von Komplikationen beschränkt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens
Trotz der exzellenten Datenlage bzgl. des Gesamtüberlebens im Lymphomstadium I ist die chirurgische Therapie mit einer hohen Morbidität verbunden [258–260]. Mehrere große Multicenterstudien konnten zudem klar zeigen, dass ein konservativer, organerhaltender Therapieansatz dem chirurgischen Vorgehen nicht unterlegen ist [214, 215, 261, 262]. Dies erklärt, warum trotz fehlender prospektiver randomisierter Studien die neueren Therapiealgorithmen die chirurgische Therapie im primären Management der Erkrankung nicht mehr berücksichtigen und lediglich die Rolle der Chirurgie in der Behandlung von Komplikationen (z.B. Perforation oder endoskopisch nicht beherrschbare Blutung) betonen.

IV.12. Bei gastralen MZBZL vom MALT-Typ im Stadium > II 2 sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens

Bis heute ist kein Chemotherapiestandard für Patienten mit gastralem MZBZL vom MALT-Typ etabliert und Daten zu kurativen Therapien sind rar. Orale Monotherapien mit Cyclophosphamid oder Chlorambucil zeigen komplette Remissionsraten von 82–100%, für Stadium IV liegen diese immerhin noch bei 50–57% [263, 264], wobei der Nachweis der Translokation $t(11;18)$ einen negativen Prädiktor für ein Ansprechen auf die Therapie darstellt [265]. Cladribine oder 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) zeigte in einer Phase-II-Studie ein sehr gutes Ansprechen der Patienten mit einer CR-Rate von 84% [266]. Der $t(11;18)$ Status beeinflusste dieses Therapieergebnis nicht [267]. Auch die Effizienz von Oxaliplatin wurde evaluiert. Es zeigte eine objektive Ansprechrate von 94% sowie eine CR-Rate von 54% bei MZBZL vom MALT-Typ unterschiedlicher Lokalisationen [268]. Auch hier hatte das Vorliegen der Translokation $t(11;18)$ keinen Einfluss auf das Therapieergebnis. Die Datenlage bzgl. der Effizienz von Rituximab bei gastralen MZBZL vom MALT-Typ ist kontrovers. Die erste Phase-II-Studie [269] sowie eine weitere retrospektive Arbeit [270] zeigten eine ORR von 64 bzw. 50% mit einer CR von 29 bzw. 33%. Die niedrige Rate an kompletten Remissionen lag nach Ansicht der Autoren in der schlechten Mukosapenetranz des Antikörpers. In einer weniger heterogenen Kohorte, d.h. H.-pylori-negative gastrale MZBZL vom MALT-Typ, konnten die Ergebnisse leicht gebessert werden: die ORR lag bei 70% mit einer CR-Rate von fast 45% [271, 272]. Die dokumentierte Effizienz der Rituximabtherapie war dabei unabhängig vom Translokationsstatus $t(11;18)$ [271, 273].

IV.13. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) des Magens mit oder ohne MALT-Komponente sollten primär mit dem Standard (R)-CHOP ± Bestrahlung behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens

Eine H.-pylori-Infektion findet sich bei 35% aller DLBCL des Magens [274, 275]. Die Rolle der Eradikationstherapie als kurative Option ist kontrovers. Einige retrospektive Studien und kleinere Fallserien zeigen im Frühstadium komplette Remissionsraten zwischen 50 und 63% [219–222]. Die etablierte Standardtherapie ist die Antrazyklin-haltige Polychemotherapie vorzugsweise in Kombination mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab ([R]-CHOP-Schema) [215, 276, 277].

Bei nachgewiesener H.-pylori-Infektion sollte begleitend eine Keimeradikation durchgeführt werden.

IV.14. *Helicobacter pylori* ist ein wesentlicher Risikofaktor für das distale (Nichtkardia-)Magenkarzinom.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Der Zusammenhang zwischen einer H.-pylori-Infektion des Magens und dem Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms konnte durch Tierversuche aufgezeigt werden [278]. Dabei ist das Risiko für den intestinalen und diffusen Typ vergleichbar [279]. Schon 1994 wurde H. pylori von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft [280]. Das Risiko der Karzinomentstehung hängt aber auch von Wirts- [281], Umwelt- [282] und bakteriellen Virulenz-Faktoren [283] ab. Auch Ernährungsgewohnheiten tragen zum Risiko der Karzinomentwicklung bei [284, 285]. Eine H.-pylori-Eradikation verhindert auch die Progression bzw. das Neuauftreten von prä-/parakanzerösen Veränderungen wie intestinaler Metaplasie und Atrophie [286]. Das proximale Magenkarzinom unterliegt einer anderen Ätiologie als das distale Magenkarzinom [287–289].

IV.15. Die *Helicobacter-pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe kann bei Risikopersonen durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Die Häufigkeit der Pan-Gastritis und/oder der korpusdominanten H.-pylori-Gastritis innerhalb einer Population korreliert mit dem Magenkarzinomrisiko [290] und dem Status einer Hochrisikopopulation [291]. Die Pan-Gastritis und die korpusdominante H.-pylori-Gastritis weisen dabei im Vergleich zu intestinaler Metaplasie und Atrophie ein höheres Risiko für die Magenkarzinomentstehung auf [292]. Die korpusdominante H.-pylori-Gastritis kommt signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten [293], bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom [294] sowie bei Patienten mit Adenomen [295] und hyperplastischen Polypen [296] vor. Die Eradikation von H. pylori hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern [297]. Entscheidend für die Effizienz der H.-pylori-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [298]. Sie ist vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinaler Metaplasie vorliegen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der H.-pylori-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland vermutlich nicht kosteneffektiv [299]. Die Kosteneffizienz der prophylaktischen H.-pylori-Eradikation erhöht sich, wenn die gleichzeitige Prävention weiterer H.-pylori-assoziiierter Erkrankungen (Ulcus ventriculi/duodeni, MALT-Lymphom) berücksichtigt wird.

IV.16. Die fokale Atrophie und die intestinale Metaplasie müssen nicht endoskopisch überwacht werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens
Fokale Atrophie und intestinale Metaplasie sind histologische Diagnosen. Sie müssen nicht endoskopisch überwacht werden, da das Risiko der Karzinomentstehung im Vergleich zur Pan-Gastritis und/oder der korpusdominanten H.-pylori-Gastritis nur wenig erhöht ist [300].

V. Themenkomplex „Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion“

▼
V.1. Vor Einleitung einer Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion muss neben einer allgemein akzeptierten Indikation (siehe dort) der Nachweis der Infektion geführt worden sein.
Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens

Keine gastroduodenale Erkrankung ist in einem so hohen Prozentsatz mit H. pylori assoziiert, dass auf einen Nachweis der Infektion verzichtet werden kann. Dies gilt mittlerweile auch für das Ulcus duodeni [62, 63]. Ausgenommen von dieser Empfehlung ist das H.-pylori-negative MALT-Lymphom des Magens im Frühstadium, da hier in Einzelfällen eine Eradikation auch bei negativem Ausfall aller H.-pylori-Tests zu einer Lymphomregression führen kann (siehe IV.10.).

V.2. Im Falle eines endoskopisch nachgewiesenen Ulcus duodeni genügt ein eindeutig positiver Urease-Schnelltest für die Einleitung einer Eradikationstherapie.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens
Da bei Ulkuskranken eine H.-pylori-Infektion häufig ist, liegt ein hoher positiver prädiktiver Wert des Urease-Tests mit entsprechend geringer Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse vor. Bei funktioneller Dyspepsie dagegen sollte die Infektion durch eine validierte komplementäre Methode bestätigt werden, da ansonsten aufgrund einer niedrigen H.-pylori-Prävalenz, insbesondere bei jungen Patienten, mit einer inakzeptabel hohen Rate falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist.

V.3. Der alleinige serologische Nachweis von Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* oder seine Virulenzfaktoren genügt zur Therapieentscheidung nicht.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens
Es ist im Einzelfall zu berücksichtigen, dass bei geringer A-priori-Wahrscheinlichkeit einer H.-pylori-Infektion, wie sie z.B. in Deutschland bei Kindern und jungen Erwachsenen vorliegt, mit einer hohen Rate falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist (siehe II.1.–5.). Die Serologie ist häufig nicht validiert und lässt keine Aussage darüber zu, ob noch eine aktive Infektion vorliegt oder nicht.

V.4. Die prätherapeutische Resistenzlage von *Helicobacter pylori* ist von großer therapeutischer Relevanz.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, Konsens
Dementsprechend sollten Vorbehandlungen mit Antibiotika – auch aus anderer Indikation – bei der Auswahl des Therapieregimes berücksichtigt werden. Eine Resistenz gegen Metronidazol senkt die Erfolgsaussichten einer Metronidazol-haltigen Tripel-Therapie signifikant. Auf der Basis einer Metaanalyse bleibt dennoch die italienische Tripel-Therapie (PPI, Clarithromycin, Imidazol) aber bei mehr als 70% der damit behandelten Patienten wirksam. Eine Clarithromycin-Resistenz ist dagegen mit einem fast vollständigen Wirkungsverlust der italienischen und französischen (PPI, Amoxicillin, Clarithromycin) Tripel-Therapie verbunden. Eine prätherapeutische Resistenz gegen Amoxicillin ist extrem selten. Bei Resistenz gegen sogenannte Reserveantibiotika (Levofloxacin, Moxifloxacin, Tetrazyklin, Rifabutin) ist mit einem Wirkungsverlust zu rechnen [300–304].

V.5. Beeinflussbare Faktoren für die Wirksamkeit einer *Helicobacter-pylori*-Therapie sind Therapietreue (Compliance), Rauchen und das Ausmaß der Säurehemmung.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
Die Aussage beruht auf explorativen Analysen klinischer Studien. Korrekte Verordnung, Motivation zur Therapietreue im Rahmen einer möglichst einfach durchzuführenden Therapie sowie Rauchstopp sind Maßnahmen, die den Behandlungserfolg verbessern können. Die Säuresuppression ist ausreichend hoch zu wählen. Das Ausmaß der Säurehemmung ist für die Wirksamkeit von Amoxicillin und Clarithromycin entscheidend, die Kombinationstherapie mit Clarithromycin und Metronidazol ist dagegen weniger säuresensitiv. Weitere, nicht

beeinflussbare Faktoren sind z.B. Indikation zur H.-pylori-Therapie und Alter des Patienten [305–319].

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

V.6. Eine *Helicobacter-pylori*-Testung sollte nur dann erfolgen, wenn ein positives Testergebnis auch zu therapeutischen Konsequenzen führt.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

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

V.7. Absolute Kontraindikationen gegen eine *Helicobacter-pylori*-Therapie sind nicht bekannt.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens

Eine relative Kontraindikation für eine Therapie besteht immer dann, wenn keine ausreichende Nutzen-Risiko-Relation vorliegt. Dies gilt beispielsweise bei nachgewiesener oder vermuteter Medikamentenunverträglichkeit oder Allergie mit entsprechend erhöhtem Therapierisiko. Eine abgelaufene pseudomembranöse Kolitis stellt keine Kontraindikation dar.

Kontraindiziert ist hingegen die bloße Wiederholung eines bereits in der Vergangenheit korrekt durchgeführten, aber erfolglosen Therapieregimes. Hinsichtlich der Indikationen besteht eine Diskrepanz zwischen medizinischen Empfehlungen in Leitlinien und dem offiziellen Zulassungsstatus von Medikamenten, die in der Eradikationstherapie Anwendung finden (z.B. PPI nur zugelassen zur H.-pylori-Eradikation bei Ulkuskrankheit) [314, 320].

V.8. Es sollten solche Therapieschemata angewendet werden, die in randomisierten, kontrollierten Therapiestudien bei Intention-to-Treat-Analyse (ITT-Analyse) eine Eradikationsrate von mindestens 80% erreicht haben.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

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

Diese Empfehlung wurde erstmals in den Maastricht-Empfehlungen gegeben, wobei die 80%-Grenze artefiziell ist. Zulassungsbehörden (z.B. FDA) wenden z.T. andere Maßstäbe an. Von wissenschaftlicher Seite wird in jüngster Zeit die Forderung erhoben, dass nur noch Schemata mit Eradikationsraten von >90% (ITT) verordnet werden sollten. Dieses Ziel ist wünschenswert, vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehen-

den Medikamente, des behördlichen Zulassungsstatus und der in der Praxis häufig anzutreffenden schlechteren Bedingungen hinsichtlich der Therapietreue aber derzeit nicht realistisch [314, 319–321].

V.9. Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen eines Regimes sollte unter 5% liegen.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens

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

V.10. Für die Erstbehandlung einer H.-pylori-Infektion sollte eine mindestens einwöchige Tripel-Therapie bestehend aus einem PPI und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin eingesetzt werden (☉ Tab. 3).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

Eine Therapieverkürzung unter 7 Tage kann nicht empfohlen werden. Der klinisch relevante Nutzen einer längeren Therapiedauer ist für Europa nicht schlüssig belegt [302, 305, 316, 319, 322–329].

V.11. Aus Gründen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit kann die Therapie mit Clarithromycin und Metronidazol vorgezogen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, mehrheitliche Zustimmung

Diese Empfehlung gilt, solange die Wahrscheinlichkeit einer Metronidazol-Resistenz von H. pylori unter 40% liegt. Bei einer höheren Resistenzrate ist die Kombination aus Clarithromycin und Amoxicillin wirksamer.

Die Therapie bestehend aus PPI, Clarithromycin, Metronidazol (Italienische Therapie) ist besser verträglich als das französische Regime (PPI, Clarithromycin, Amoxicillin). Die primäre Resistenzrate von H. pylori gegen Metronidazol liegt in Deutschland unter 30% (Datenlage des deutschen Resinet-Programms). Dementsprechend sollte dem Italienischen Regime der Vorzug gegeben werden. Frühere Vorbehalte gegen die Italienische Therapie als Erstoption begründeten sich durch das hohe Risiko einer Doppelresistenzinduktion gegen Clarithromycin und Metronidazol bei Therapieversagern (unter Metronidazol finden sich im Verlauf der Therapie generell hohe Mutationsraten). Dieses Argument ist unverändert richtig, wird indessen durch die Option einer auf einer Empfindlichkeitstestung beruhenden Zweitlinientherapie und durch wirksame Reservetherapieschemata relativiert. Ausnahmen von der Empfehlung sind Patienten, die eine Vorbehandlung mit Imidazol-Derivaten aus anderer Indikation sicher oder wahrscheinlich hatten (siehe auch V.4.) [314, 316, 327, 330–334].

V.12. Als alternative Erstlinienprotokolle können eine sequenzielle Therapie (PPI plus Amoxicillin Tag 1–5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat Tag 6–10) ebenso wie andere Vierfachtherapien ohne Sequenzaufbau berücksichtigt werden (☉ Tab. 3).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, mehrheitliche Zustimmung

Die bisherigen Daten, die allesamt in Italien und zu einem geringen Teil in Spanien erhoben worden sind, lassen eine etwa 10%ige Wirkungssteigerung (ITT) der Sequenztherapie gegenüber einer Standard-Tripel-Therapie bestehend aus PPI, Clarithromycin und

Tab. 3 Geeignete Therapieschemata zur Erstlinientherapie der H.-pylori-Infektion.

Name	Tag	Schema	Dosierung
Italienische TT	1 – 7	PPI ¹	1 – 0 - 1
	1 – 7	Clarithromycin 250 – 500 mg	1 – 0 - 1
	1 – 7	Metronidazol 400 – 500 mg	1 – 0 - 1
Französische TT	1 – 7	PPI ¹	1 – 0 - 1
	1 – 7	Clarithromycin 500 mg	1 – 0 - 1
	1 – 7	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 - 1
Sequenzialtherapie	1 – 5	PPI ¹	1 – 0 - 1
	1 – 5	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 - 1
	6 – 10	PPI ¹	1 – 0 - 1
	6 – 10	Clarithromycin 500 mg	1 – 0 - 1
	6 – 10	Metronidazol 500 mg	1 – 0 - 1
Vierfachtherapie	1 – 7	PPI ¹	1 – 0 - 1
	1 – 7	Clarithromycin 250 – 500 mg	1 – 0 - 1
	1 – 7	Metronidazol 400 mg	1 – 0 - 1
	1 – 7	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 - 1

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

Amoxicillin erkennen. Dieser Wirkungsgewinn betrifft in erster Linie Patienten, die mit Clarithromycin-resistenten *H. pylori* infiziert sind. Da diese Resistenz im Vergleich z. B. zu Südeuropa in Deutschland (noch) selten ist, wäre vor einer allgemeinen Empfehlung auch noch der Nachweis einer Überlegenheit unter den hiesigen Bedingungen zu erbringen. Eine aussagekräftige, randomisierte Vergleichsstudie dieser neuen Therapieoption zur italienischen Tripeltherapie liegt bisher nicht vor. Die Datenlage reicht somit noch nicht aus, diese Therapieformen als Standard für die Primärbehandlung zu empfehlen. Eine Reevaluation des Stellenwerts dieser neuen Option im Vergleich zur etablierten Tripeltherapie als Erstlinientherapie ist im Verlauf anhand weiterer Daten zu prüfen.

Internationale Empfehlungen bzw. Leitlinien geben als weitere Option eine Quadrupel-Therapie bestehend aus einem PPI, einem Wismutsalz, Metronidazol und Tetracyclin an. Diese Therapieform ist wirksam, aber häufig mit Nebenwirkungen behaftet und in der Durchführung aufgrund der großen Tablettenzahl verteilt auf 4 Einnahmezeitpunkte kompliziert. Darüber hinaus sind wissenschaftlich etablierte Wismutpräparate in Deutschland nicht mehr im Handel. Diese Therapieform hat noch eine gewisse Berechtigung als Reserveoption bei fehlenden Therapiealternativen [314, 335 – 339].

V.13. Die Medikamente sollten vor einer Mahlzeit genommen werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens
Formale Endpunkt-Studien (Eradikationserfolg) zu dieser Frage gibt es für die empfohlenen Therapieschemata nicht. Die Empfehlung gründet einerseits auf der verbesserten Wirksamkeit von PPI bei Einnahme vor einer Mahlzeit und andererseits auf den reduzierten Anforderungen an die Compliance, wenn die Medikamente (PPI und Antibiotika) zusammen und nicht gesplittet (z. B. PPI vor und Antibiotika nach den Mahlzeiten) eingenommen werden [340]. Pharmakokinetische Studien zeigen weiterhin eine zum Teil verbesserte Resorption von Antibiotika, wenn diese nüchtern eingenommen werden.

V.14. Eine vorgeschaltete säurehemmende Therapie mit einem PPI gefährdet den Therapieerfolg nicht.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
Eine frühere explorative Studie mit einer dualen Therapie bestehend aus Omeprazol und Amoxicillin ergab nach Vorbehandlung mit Omeprazol über 1 Woche eine schlechte Eradikations-

rate. Eine nachfolgende randomisierte und kontrollierte Studie schloss dann eine PPI-Vorbehandlung als signifikanten negativen Einflussfaktor aus [340 – 342].

Das Ausmaß der Säuresektionshemmung insgesamt beeinflusst die Wirksamkeit einer H.-pylori-Therapie signifikant und klinisch relevant.

V.15. Probiotika allein führen nicht zu einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation. Eine zusätzliche Probiotikagabe zu einer wirksamen *Helicobacter-pylori*-Therapie muss nicht erfolgen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, Konsens
Probiotika können jedoch neben einer Verminderung der H.-pylori-Kolonisation die Nebenwirkungsrate der Eradikationstherapie senken. Eine Steigerung der Eradikationsrate ist möglich. Insbesondere bei Patienten mit vorangegangenem Eradikationsversagen können Probiotika die Wirksamkeit einer erneuten Therapie verbessern [343 – 345].

V.16. Beim unkomplizierten *Helicobacter-pylori*-positiven Ulkus sollte im Erwachsenenalter unmittelbar nach der Diagnosesstellung mit der Eradikationstherapie begonnen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
Studien bei Patienten mit akutem, H.-pylori-assoziierten Ulcus duodeni oder ventriculi wurden regelhaft gemäß der Empfehlung durchgeführt [346, 347]. Vergleichende Daten zum umgekehrten Vorgehen – zunächst Ulkusheilungstherapie, danach H.-pylori-Eradikation – liegen nicht vor. Für den unmittelbaren Behandlungsbeginn spricht weiterhin, dass häufig bei mehreren in die Behandlung involvierten Ärzten im Verlauf nach Abheilung des Ulkus mit alleiniger PPI-Medikation vergessen wird, eine Eradikationstherapie anzuschließen, da das Wissen um den H.-pylori-Status mit Behandlerwechsel häufig verloren geht. Es ist bekannt, dass *H. pylori* die pH-anhebende Wirkung von PPI steigert. Dementsprechend ist denkbar, dass es in Gegenwart von *H. pylori* unter PPI zu einer schnelleren Ulkusabheilung kommt. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass NSAR- und H.-pylori-assoziierte Ulzera mit PPI allein in etwas höherem Prozentsatz abheilen als nach Eradikationstherapie gefolgt von einer PPI-Monotherapie.

Handelt es sich um ein genuines H.-pylori-Ulkus, d. h. kann eine Einnahme von ASS und NSAR zuverlässig ausgeschlossen werden, heilen insbesondere kleine unkomplizierte Ulcera duodeni nach alleiniger einwöchiger Tripel-Therapie zuverlässig ab, d. h. eine PPI-Monotherapie nach Ende der Eradikationstherapie ist

nicht erforderlich. Die diesbezügliche Datenlage ist für das Ulcus ventriculi wesentlich spärlicher und lässt daher eine allgemein gültige Therapieempfehlung – d. h. Verzicht auf PPI nach Abschluss der Eradikationstherapie – nicht zu.

V.17. Beim komplizierten *Helicobacter-pylori*-positiven Ulkus (z. B. Blutung) sollte die Eradikationstherapie nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung begonnen werden. Eine intravenöse Eradikationstherapie ist nicht notwendig.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, starker Konsens
Einzelne kleine Studien deuten an, dass eine H.-pylori-Therapie auch mit einer intravenösen Therapie (Omeprazol, Amoxicillin, Metronidazol) erfolgen kann, eine medizinische Notwendigkeit für ein derartiges Vorgehen ist aber nicht ersichtlich. Der entscheidende Therapiebaustein bei einem komplizierten Ulkus ist neben einer etwaig erforderlichen endoskopischen Therapie die profunde Säurehemmung. Da diese den Therapieerfolg einer oralen Eradikationstherapie nicht relevant schmälert, kann die Eradikationstherapie nach sicherer Beherrschung der akuten Komplikation mit Wiederbeginn der oralen Nahrungsaufnahme erfolgen [348].

V.18. Unter Berücksichtigung der Erstlinientherapie kann im Erwachsenenalter eine Zweitlinientherapie ohne vorherige Resistenzbestimmung durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, mehrheitliche Zustimmung

In Einzelfällen kann eine Resistenzbestimmung vor Zweitlinientherapie hilfreich sein und eine Alternative zum o. g. Vorgehen darstellen (siehe auch II.7. und II.8.). Grundlegende Kenntnisse zur Wahrscheinlichkeit der Resistenzinduktion bei Therapieversagen sowie der in der modernen H.-pylori-Therapie zur Verfügung stehenden Alternativantibiotika machen eine Resistenzbestimmung nach einem ersten Therapieversuch oft entbehrlich. Es ist auch zu berücksichtigen, dass zwischen In-vitro-Resistenz und In-vivo-Wirksamkeit nicht immer eine enge Beziehung besteht. So wirkt z. B. die Italienische Tripel-Therapie auch häufig noch, wenn in vitro eine Resistenz gegen Metronidazol besteht. Sie ist auch in diesen Fällen wirksamer als eine alleinige duale Therapie mit PPI und Clarithromycin [349].

V.19. Die Auswahl des Eradikationsschemas zur Zweitlinientherapie muss die in der Erstlinientherapie eingesetzten Antibiotika einschließlich der Wahrscheinlichkeit einer Resistenzinduktion und individuellen Intoleranzen seitens des Patienten berücksichtigen (Tab. 4).

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

Die heute zur Verfügung stehenden Therapieschemata ermöglichen den Verzicht auf Wismutpräparate, die in Deutschland ohnehin nicht mehr zur Verfügung stehen.

Amoxicillin induziert praktisch nie eine Resistenz und kann daher wiederholt verwendet werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycin-Resistenz nach Versagen eines Makrolidhaltigen Regimes liegt > 50%, sodass vor einem erneuten Einsatz auf jeden Fall eine Resistenzbestimmung zu fordern ist. Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegen Imidazole (Metronidazol, Tinidazol) nach erfolgloser Vortherapie ist außerordentlich hoch. Diese Präparate kommen daher für einen erneuten Einsatz höchst selten in Betracht.

Reserveantibiotika, die sowohl mit Amoxicillin als auch mit Clarithromycin und miteinander kombiniert werden können, sind die modernen Chinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) und Rifabutin. Es ist empfehlenswert, die Therapiedauer in der Sekundärtherapie auf 10 Tage auszudehnen, auch wenn es hierzu keine formalen Studien gibt. Alle Maßnahmen zur Therapieoptimierung

sollten konsequent ausgeschöpft werden, wie z. B. erneute Motivation zur Therapietreue, Rauchstopp, optimierte Säurehemmung und Dosierung der Antibiotika im oberen Bereich der zulässigen Grenzen.

Weitere Reserveoptionen sind PPI, Amoxicillin und Metronidazol nach Versagen der französischen Tripel-Therapie, eine hochdosierte Dualtherapie (PPI 3×40 mg + Amoxicillin 3×750–1000 mg) über 14 Tage sowie eine wismuthaltige Quadrupel-Therapie (PPI + Wismutsubcitrat oder -subsalizylat + Metronidazol + Tetrazyklin) über 7–10 Tage. In Deutschland nicht zugelassen sind neben den beiden erprobten Wismutpräparationen Ranitidinwismutcitrat und Furazolidon, die international eine gewisse Rolle in der H. pylori Therapie spielen [350–353].

V.20. Nach 2-maligem Versagen einer *Helicobacter-pylori*-Therapie muss eine Vorstellung bei einem Spezialisten für eine weitere individualisierte Therapie erfolgen.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, mehrheitliche Zustimmung

Als Spezialist kann ein Internist oder Gastroenterologe gelten, der ausreichend Erfahrung in der Indikationsstellung zur H.-pylori-Therapie, deren Durchführung einschließlich der Beherrschung therapiebedingter Komplikationen, der Materialgewinnung für eine Resistenzbestimmung einschließlich der Interpretation der Ergebnisse und der Differenzialauswahl mit Reserveregimen hat. Es wird empfohlen, dass Spezialisten, z. B. in Zusammenarbeit mit ihrem mikrobiologischen Einsendelabor, die Qualität und die Ergebnisse der Resistenzbestimmung überwachen und in bestimmten Zeitabständen, z. B. einmal pro Jahr, evaluieren.

V.21. Eine Überprüfung des Therapieerfolgs muss bei der Ulkuskrankheit und beim MALT-Lymphom erfolgen. Eine Überprüfung des Eradikationserfolgs sollte auch bei anderen Therapieindikationen vorgenommen werden.

Empfehlungsgrad A/B, Evidenzstärke 1a/2a, starker Konsens
Die Ulkuskrankheit kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, die durch eine Eradikationstherapie häufig verhindert werden können. Dementsprechend ist es erforderlich, den Erfolg der H.-pylori-Therapie mit geeigneten Methoden zu überprüfen. Dies kann bei einem unkomplizierten Ulcus duodeni ein nicht invasiver Atem- oder Stuhltest sein, beim komplizierten Ulcus duodeni und in jedem Fall beim Ulcus ventriculi ist eine Kontrollendoskopie erforderlich, die so terminiert werden sollte, dass zugleich Eradikationserfolg und Ulkushheilung geprüft werden können.

Beim MALT-Lymphom ist eine Überprüfung der Eradikation mit invasiven Testmethoden (bei ohnehin obligater Endoskopie) zwingend erforderlich, da bei fehlendem Eradikationserfolg ein Progress der Tumorerkrankung möglich ist und Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Es ist ratsam, auch bei anderen Therapieindikationen eine Erfolgskontrolle durchzuführen, da die Feststellung einer persistierenden H.-pylori-Infektion prognostische Relevanz hat, die Therapietreue des Patienten durch die systematische Planung einer Erfolgskontrolle vermutlich gesteigert wird und der Therapeut Übersicht über die Wirksamkeit der von ihm durchgeführten Eradikationstherapien behält (Qualitätsaspekt).

V.22. Zwischen Ende der Antibiotikatherapie und Überprüfung des Therapieerfolgs (Eradikation) müssen mindestens 4 Wochen liegen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

Tab. 4 Empfohlene Zweitlinientherapie (empirisch ohne Resistenzbestimmung).

Name	Tag	Schema	Dosierung
Italienische TT /Sequentialtherapie	1 – 10	PPI ¹	1 – 0 – 1
	1 – 10	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 – 1
	1 – 10	Levofloxacin 500 mg (Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)	1 – 0 – 0
	1 – 10	PPI ¹	1 – 0 – 1
	1 – 10	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 – 1
	1 – 10	Rifabutin 150 mg	1 – 0 – 1
Französische TT	1 – 10	PPI ¹	1 – 0 – 1
	1 – 10	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 – 1
	1 – 10	Levofloxacin 500 mg (Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)	1 – 0 – 0
	1 – 10	PPI ¹	1 – 0 – 1
	1 – 10	Amoxicillin 1 000 mg	1 – 0 – 1
	1 – 10	Rifabutin 150 mg	1 – 0 – 1
	1 – 10	PPI ¹	1 – 0 – 1
	1 – 10	Amoxicillin 750 – 1 000 mg	1 – 1 – 1
Alle Schemata	1 – 14	PPI ² 40 mg	1 – 1 – 1
	1 – 14	Amoxicillin 750 – 1 000 mg	1 – 1 – 1

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

² es liegen nur Studien mit Esomeprazol und Omeprazol vor.

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

V.23. Zwischen Ende einer PPI-Therapie und zuverlässiger Überprüfung des Eradikationserfolgs müssen mindestens 2 Wochen liegen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens
Fällt das Intervall kürzer aus, so können PPI in bis zu 80% falsch negative Testergebnisse hervorrufen, da diese zu einer Suppression von *H. pylori* führen. H₂-Rezeptorantagonisten in einmal täglicher Standarddosis oder Antazida führen in der Regel nicht zu falsch negativen Resultaten (siehe II.4.).

V.24. Bei Patienten mit MALT-Lymphom, Ulcus duodeni mit Komplikationen und Ulcus ventriculi muss eine Kontrollendoskopie durchgeführt werden. In diesen Fällen sollte die Therapiekontrolle durch eine Kombination aus Urease-Test und Histologie, jeweils aus Antrum- und Korpusbiopsien, erfolgen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, Konsens
Wird ohnehin eine Endoskopie durchgeführt, empfiehlt sich für die klinische Routine die Kombination aus einem Urease-Test (jeweils eine Biopsie aus Antrum und Korpus) und der Histologie aus 2 Antrum- und 2 Korpusbiopsien, ggf. unter Einschluss einer Spezialfärbung. Bei lokaler Verfügbarkeit und entsprechender mikrobiologischer Expertise ist auch eine kulturelle Diagnostik alternativ möglich.

V.25. Ist eine Kontrollendoskopie nicht erforderlich, sollte die Eradikationskontrolle durch einen 13C-Harnstoff-Atemtest oder einen monoklonalen Stuhlantigentest erfolgen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens
Liegt keine Indikation für eine erneute Endoskopie vor, kommen ein 13C-Harnstoff-Atemtest oder ein monoklonaler Stuhlantigentest als in etwa gleichwertige Optionen in Betracht. Ein serologischer Befund wäre nur dann verwertbar, wenn im Ver-

gleich zu einem prätherapeutischen Test mit identischem Kit ein relevanter Titerabfall (um mehr als 50%) nachgewiesen werden kann. Es kann bis zu einem Jahr dauern, bis ein solcher Abfall gesehen wird, bei manchen Patienten bleibt er trotz erfolgreicher Eradikation gänzlich aus. Deshalb ist die Serologie als klinische Verlaufskontrolle generell nicht zu empfehlen (siehe II.1. – 3.).

V.26. Eine routinemäßige Suche nach einer Helicobacter-pylori-Reinfektion sollte nicht erfolgen, wenn die primäre Eradikationskontrolle korrekt erfolgte.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens
Daten aus entwickelten Ländern sprechen für eine geringe Reinfektionswahrscheinlichkeit (< 1% pro Jahr), sofern die „Eradikation“ mit einer empfohlenen Therapie (s.o.) durchgeführt, der Eradikationserfolg mit einer Kombination verlässlicher Methoden frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Antibiotikatherapie überprüft und Einflussfaktoren, wie z.B. eine Keimsuppression durch PPI zum Zeitpunkt der Diagnostik, ausgeschlossen worden sind (siehe I.2. und I.7.). Bei einem derartigen Vorgehen ist eine routinemäßige Überprüfung abzulehnen. Bei „vitaler“ Indikation (z.B. Status nach Ulkusblutung, MALT-Lymphom) kann eine erneute Überprüfung der „dauerhaften Eradikation“, z.B. nach einem Jahr, durchaus ratsam sein.

VI. Themenkomplex „Besonderheiten der Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen“

▼
Vorbemerkung: Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich einer *H. pylori*-Infektion liegen vor allem in der Prävalenz der Infektion, ihrer Komplikationsrate, der Abwesenheit von Malignomen auf dem Boden der Infektion in den ersten zwei Lebensdekaden, besonderen Problemen bei diagnostischen Tests und in der Therapie mit einer höheren primären Resistenzrate gegen Makrolide und kaum sich anbietenden Reserveantibiotika aufgrund beschränkter Zulassungen oder Kontraindikationen [354]. Auch die bei abdominaler Symptomatik infrage kommenden Differenzialdiagnosen sind bei Kindern andere als bei Er-

wachsenen. Zudem können Kinder bis zu einem Alter von 8–12 Jahren oft keine präzisen Angaben zu Lokalisation und Charakter des Schmerzes machen. Die Evidenzlage ist bei Kindern und Jugendlichen oft schlechter als bei Erwachsenen. Randomisierte placebokontrollierte Studien liegen nur zu wenigen Fragestellungen und häufig nur mit kleinen Fallzahlen vor [355]. Einige bei Erwachsenen mit einer H.-pylori-Infektion assoziierte Erkrankungen, wie z.B. die idiopathische thrombozytopenische Purpura, zeigen bei Kindern keine Assoziation zum H.-pylori-Status und haben wahrscheinlich eine andere Pathogenese. Diese und andere Unterschiede erklären, warum die Empfehlungen für Kinder und Jugendliche mit H.-pylori-Infektion in einigen Punkten von denen bei Erwachsenen abweichen [355, 356].

Welche Kinder und Jugendliche sollten auf eine Helicobacter-pylori-Infektion untersucht werden?

VI.1. Ein invasiver oder nicht invasiver diagnostischer Test auf eine Helicobacter-pylori-Infektion sollte bei Kindern und Jugendlichen nur durchgeführt werden, wenn im Falle eines positiven Testergebnisses eine Therapie vorgesehen ist.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Nicht invasive Tests sind in Deutschland leicht verfügbar, ihre Kosten werden von den Krankenkassen übernommen. Die Schwelle, solch einen Test auch bei unspezifischen Beschwerden, wie z.B. periumbilikalen Bauchschmerzen, oder bei asymptomatischen Kindern und Geschwistern von infizierten Personen zu ordern, liegt daher sehr niedrig. Ein positiver Testausfall impliziert, dass das Ergebnis den Eltern und dem Patienten mitgeteilt werden muss. Die potenziellen Risiken und die Kosten einer sich daraus ergebenden weiterführenden Diagnostik (einschließlich oberer Endoskopie) und Therapie sind nur gerechtfertigt, wenn das Kind einen unmittelbaren Nutzen aus diesem Vorgehen zieht. Dieses Risiko-Nutzen-Verhältnis ist bei Kindern und Jugendlichen anders zu bewerten als bei Erwachsenen.

Komplikationen einer H.-pylori-Infektion, besonders eine Ulkus-Erkrankung, sind bei Kindern sehr viel seltener als bei Erwachsenen. Ursachen dafür könnten in der Dauer der Infektion liegen, wahrscheinlicher aber sind das Fehlen anderer ulzergener Risikofaktoren wie Alkohol, Rauchen und die Einnahme nicht steroidaler Antiphlogistika. In einer großen europäischen multizentrischen Studie fanden sich bei der oberen Endoskopie von 1180 H.-pylori-infizierten Kindern, die wegen abdominaler Beschwerden endoskopierte wurden, nur bei 80 (6,8%) Kindern ein Ulcus duodeni oder ventriculi [357]. Ein MALT-Lymphom auf dem Boden einer H.-pylori-Infektion oder ein Magenkarzinom sind in den ersten beiden Lebensjahrzehnten ohne eine andere Grunderkrankung, wie z.B. einem Immundefekt, eine Rarität [358]. Auf der anderen Seite sind Komplikationen der Eradikationstherapie in Form von gastrointestinalen Beschwerden, besonders Antibiotika-assoziierten Diarrhöen, häufig [359]. Besonders die nicht am Antibiotogramm ausgerichtete „blinde“ Therapie birgt das Risiko einer hohen Versagerquote mit Induktion einer antibiotischen Resistenz. Da kaum Reserveantibiotika zur Verfügung stehen, sollte die Indikation zur Anti-H.-pylori-Therapie und damit auch zur initialen diagnostischen Testung streng gestellt werden.

VI.2. Ein nicht invasiver diagnostischer Test auf Helicobacter-pylori-Infektion bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen sollte allein aufgrund einer jetzigen oder früheren Helicobacter-pylori-Infektion bei Personen in der Hausgemeinschaft nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Der individuelle Nutzen eines nicht invasiven Tests mit einer nachfolgenden Eradikationstherapie im Falle eines positiven Ergebnisses beschränkt sich bei einem asymptomatischen Kind oder Jugendlichen auf die Reduktion von Risiken für potenzielle spätere Komplikationen. Wie unter VI.1. aufgeführt sind Komplikationen der Infektion im Kindes- und Jugendalter selten. Der beruhigende Effekt eines negativen Testergebnisses könnte ein weiterer potenzieller Nutzen sein. Demgegenüber steht das Risiko, im Falle eines positiven Testergebnisses Ängste beim Kind und den Eltern zu induzieren. Da die Indikation zu einer oberen Endoskopie bei einem asymptomatischen Kind ethisch nicht vertretbar ist, käme nur die „blinde“ Dreifachtherapie infrage. Die Eradikationsraten einer „blinden“ Dreifachtherapie sind indessen selbst unter Studienbedingungen bei Kindern mit durchschnittlich 70–80% inakzeptabel niedrig [360]. Außerhalb von Studien vermindern sie sich noch weiter [361].

Der Nutzen einer Therapie von infizierten Mitgliedern einer Hausgemeinschaft für einen Indexpatienten mit dem Ziel, dessen Risiko für eine Reinfektion klein zu halten, ist umstritten. Insgesamt ist die Reinfektionsrate bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit 2,3% pro Jahr gering [362]. Eine irische Studie bestätigte die niedrige Reinfektionsrate von nur 2% pro Jahr, obwohl 81% der Kinder mindestens ein infiziertes Elternteil und zwei Drittel ein infiziertes Geschwisterkind hatten [363].

VI.3. Rezidivierende Bauchschmerzen bei einem Kind oder Jugendlichen sind allein keine Indikation, mit einem nicht invasiven Test auf eine Helicobacter-pylori-Infektion zu untersuchen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens
Rezidivierende Bauchschmerzen bei Kindern und Jugendlichen sind häufig, die exakte Prävalenz ist nicht bekannt. Ihre Ursachen sind vielfältig, in der Mehrzahl handelt es sich um funktionelle Beschwerden [364]. Die Definitionen von Bauchschmerzen bei Kindern in verschiedenen Studien sind sehr variabel [365]. Kinder unter 8 Jahren oder sogar unter 12 Jahren können häufig keine exakten Angaben zu Stärke, Charakter und Lokalisation der Schmerzen machen [366]. In einer amerikanischen Studie berichteten 13% der 12–13-jährigen und sogar 17% der 16-jährigen Schüler über wöchentliche Bauchschmerzen [367]. Rezidivierende Bauchschmerzen, definiert nach Apley [368] mit Beeinträchtigung des normalen Tagesablaufs, fanden sich bei 13% unselektierter schwedischer Schulkinder zwischen 10 und 12 Jahren [369].

Die Rolle einer H.-pylori-positiven Gastritis als Ursache von Bauchschmerzen bei Kindern wird weiterhin kontrovers diskutiert. In Fallkontrollstudien wurden zum Teil unsichere diagnostische Tests zur H.-pylori-Diagnostik angewandt, ein Ulkus wurde endoskopisch nicht ausgeschlossen, die Fallzahlen waren z.T. sehr klein, und mögliche Einflussfaktoren wurden nicht erfasst und/oder dafür adjustiert [370–372]. In Deutschland finden sich H.-pylori-Infektionen vorwiegend bei Kindern aus Immigrantenfamilien, bei denen aufgrund von Sprachproblemen oder eines unterschiedlichen kulturellen Kontexts Bauchschmerzen anders wahrgenommen und berichtet werden. Auch sind andere Ursachen von rezidivierenden Bauchschmerzen, wie z.B. die adulte Form der Hypolaktasie, häufiger bei Kindern aus Südeuropa, Asien oder Afrika.

Wurde für die verschiedenen Einflussfaktoren adjustiert, fand sich in den Studien bei 945 Kindern in Deutschland [373] und 695 in Schweden [369] keine positive Assoziation mehr zwischen dem Auftreten von rezidivierenden Bauchschmerzen und dem H.-pylori-Status. Unspezifische Bauchschmerzen wurden z.T. auch signi-

fikant seltener bei H.-pylori-positiven Kindern gefunden [369]. Bode et al. zeigten in einer Studie bei 1221 in Deutschland lebenden Kindern, dass rezidivierende Bauchschmerzen mit allein erziehenden Eltern, einer positiven Familienanamnese für dyspeptische Beschwerden, aber nicht mit einer H.-pylori-Infektion beim Kind assoziiert waren [372]. In einer Metaanalyse von 45 Studien fand sich keine Assoziation zwischen H.-pylori-Infektion und rezidivierenden Bauchschmerzen [374]. Auch konnte bei H.-pylori-infizierten Kindern kein bestimmtes Symptommuster im Vergleich zu Bauchschmerzkindern ohne H.-pylori-Infektion gefunden werden [375, 376].

Unkontrollierte Interventionsstudien zeigten eine Besserung der Symptome nach Eradikationstherapie [377–379]. Allerdings ist die Ansprechrate auf Placebo bei Kindern mit Bauchschmerzen sehr hoch, und in einigen Studien wurde der Erfolg der Keimeradikation nicht untersucht [377, 380, 381]. Die Besserung der Symptome war bei Kindern mit fehlgeschlagener Therapie nicht schlechter als bei erfolgreicher Keimeradikation [379]. In der einzigen randomisierten placebokontrollierten Studie bei 20 symptomatischen Kindern mit H.-pylori-Infektion und endoskopisch ausgeschlossenen Ulkus fand sich kein Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe bezüglich Besserung der Symptomatik während der 12-monatigen Nachbeobachtung. In der Verumgruppe war die Besserung unabhängig davon, ob eine Keimeradikation gelungen war oder nicht [382]. Zusammenfassend gibt es bisher keine Evidenz, dass eine H.-pylori-Infektion bei Kindern nach Ausschluss eines Ulkus eine Ursache von rezidivierenden Bauchschmerzen ist.

VI.4. Wenn bei Kindern mit starken Oberbauchbeschwerden eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt wird, sollten Biopsien für Histologie abgenommen sowie, bei Verdacht auf eine Helicobacter-pylori-Infektion, ein Urease-Schnelltest und Kultur angelegt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Ziel der oberen Endoskopie bei einem Kind mit starken Oberbauchschmerzen oder dyspeptischen Beschwerden ist die Suche nach oder der Ausschluss von Organerkrankungen. Die Entnahme von Biopsien aus dem Duodenum und dem Magen gehört dabei zum Standard, da auch bei normalem makroskopischen Befund die Histologie Hinweise auf eine Grundkrankheit geben kann. Zeigt die histologische Untersuchung der Magenbiopsien eine H.-pylori-Infektion, muss den Eltern und ggf. dem Patient dieser Befund mitgeteilt werden. In dieser Situation wird eine Therapie angeboten (siehe VI.13.) werden. Damit eine am Antibiogramm ausgerichtete Therapie möglich ist (siehe VI.15.), sollte bei Verdacht auf eine H.-pylori-Infektion eine kulturelle Anzucht angestrebt werden.

Für den endoskopierenden Arzt ist die H.-pylori-Infektion im Kindes- und Jugendalter häufig eine Blickdiagnose, da bis zu 80% der infizierten Kinder eine Schleimhautnodularität im Antrum aufweisen (sogenannter Gänsehautmagen). Die Nodularität ist bei hoher Bakteriendichte und Aktivität der Gastritis ausgeprägter [383–385], aber unabhängig von der Anwesenheit und Stärke von Beschwerden [386]. Da die Nodularität im Antrum relativ spezifisch für eine H.-pylori-positive Gastritis ist, erlaubt sie dem Untersucher, gezielt zusätzliche Biopsien für die kulturelle Anzucht zu entnehmen. Um Kosten durch negative Kulturen bei nicht infizierten Kindern einzusparen, kann zusätzliche eine Biopsie für einen Urease-Schnelltest, der innerhalb von einer Stunde ablesbar ist, entnommen werden. Die Biopsie im Transportmedium wird nur in die Mikrobiologie verschickt, wenn der Schnelltest positiv ist.

VI.5. Eine Untersuchung auf eine Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen mit Therapie refraktärer Eisenmangelanämie sollte durchgeführt werden, wenn andere Ursachen (z.B. okkulte Blutverluste, Zöliakie, Parasitenbefall) ausgeschlossen wurden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
Eine Eisenmangelanämie bei Kindern und Jugendlichen kann zahlreiche Ursachen haben. Wenn mit nicht invasiven diagnostischen Tests die Ursache nicht geklärt werden kann und/oder die Eisenmangelanämie refraktär auf orale Eisengaben ist, ist eine endoskopische Abklärung indiziert. Dabei sollten auch Magenbiopsien für Histologie, Urease-Schnelltest und Kultur entnommen werden, da eine H.-pylori-Infektion in Einzelfällen die Ursache einer Therapie refraktären Anämie sein kann [387, 388]. Die in der Literatur beschriebenen Patienten mit Anämie als Komplikation einer H.-pylori-Gastritis hatten häufig keine gastrointestinalen Symptome [389]. Die Anämie besserte sich nach Keimeradikation, z.T. auch ohne Gabe von Eisen [390]. In einer türkischen Studie bei 140 Kindern zwischen 6 und 16 Jahren wurde ebenfalls gezeigt, dass sich Anämie und Eisenstatus durch die alleinige Keimeradikation ohne Eisengabe besserten [391]. Dieser positive Effekt einer Keimeradikation konnte allerdings nicht in allen Studien bei H.-pylori-infizierten Kindern mit Eisenmangelanämie nachgewiesen werden [392].

VI.6. Es gibt keine gesicherte Evidenz dafür, dass die Helicobacter-pylori-Infektion eine kausale Rolle beim plötzlichen Kindstod (SIDS) oder bei Otitis media, chronischer Urtikaria, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Kleinwuchs und Nahrungsmittelallergie im Kindes- und Jugendalter spielt.

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens
Die Studien, die eine positive Assoziation zwischen den o.g. extragastro-intestinalen Erkrankungen und einer H.-pylori-Infektion bei Säuglingen und Kindern aufgezeigt haben, waren von sehr unterschiedlicher Qualität. Prospektive Interventionsstudien, die eine Kausalität der H.-pylori-Infektion aufzeigen oder ausschließen könnten, liegen für diese extraintestinalen Manifestationen bisher nicht vor.

Zum Teil wurden zweifelhafte Methoden zum H.-pylori-Status angewandt [393, 394], sodass die Studienergebnisse und Schlussfolgerungen stark angezweifelt wurden [395, 396]. Da H.-pylori-Infektionen häufiger in Populationen mit niedriger Sozialstruktur anzutreffen sind, muss für den Sozialstatus, aber auch für Einflussfaktoren, die mit einem niedrigen Sozialstatus assoziiert sind, adjustiert werden. Dazu gehören z.B. die prä- und postpartale Exposition von Passivrauch, das Geburtsgewicht, die postpartale Ernährung und Elterngröße [397]. Diese Faktoren wurden in den meisten Studien zum verminderten Längenwachstum [398, 399], aber auch für den plötzlichen Kindstod [393] und Infektionen der Atemwege [400] nicht erfasst.

Welche diagnostischen Tests sind geeignet?

Für qualitativ hochwertige Studien zu nicht invasiven diagnostischen Tests vor erster Therapie wurden 2 invasive diagnostische Verfahren als Referenzstandard gefordert. Für einen negativen H.-pylori-Status müssen alle angewandten invasiven Verfahren negativ sein. Für den Nachweis der Infektion müssen 2 Testverfahren oder die Kultur positiv ausfallen. Als Referenzstandard für nicht invasive Tests nach Therapie gilt der 13C-Harnstoff-Atemtest frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Medikation. Weitere Qualitätskriterien für diagnostische Tests sind die

Anzahl von untersuchten H.-pylori-positiven und -negativen Kindern in den verschiedenen Altersklassen (Klein- und Vorschulkinder, Schulkinder von 6–12 Jahren und Jugendliche von 13–18 Jahren).

VI.7. Der 13C-Harnstoff-Atemtest ist zum nicht invasiven Nachweis einer Helicobacter-pylori-Infektion und zur Überwachung des Therapieerfolgs bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
Der 13C-Harnstoff-Atemtest wurde in zahlreichen pädiatrischen Studien hoher Qualität vor und nach Therapie an Kindern und Jugendlichen gegen einen anerkannten Referenzstandard getestet [401–405]. Trotz großer Variabilität von Tracerdosis und Applikation, Testmahlzeit, Nüchternzeit, Art und Zeitpunkt der Atemprobengewinnung, Methode der Atemgasanalyse und Festlegung des Grenzwerts zeigt der Test eine übereinstimmend hohe Treffgenauigkeit mit einer Sensitivität und Spezifität von >95% [406]. Der Test sollte auf leeren Magen, d.h. mindestens 3 h nach der letzten Mahlzeit, durchgeführt und der Tracer mit einem sauren Getränk (Apfel- oder Orangensaft, Zitronensäurelösung) verabreicht und mit reiner Testlösung nachgespült werden. Der Atemtest zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Alter mit einer geringeren Spezifität für Säuglinge, Klein- und Schulkinder [401, 403, 407]. Falsch positive Werte in dieser Altersklasse resultieren aus dem geringen Verteilungsvolumen bei jungen Kindern und durch Urease positive Keime der Mundflora [407]. Durch entsprechende Sorgfalt bei der Testdurchführung und Korrektur für die CO₂-Produktionsrate kann indessen auch bei jungen Kindern eine hohe Spezifität erreicht werden [408]. Antibiotika und säuresuppressive Medikamente, vor allem Protonenpumpenhemmer, beeinträchtigen die Treffgenauigkeit des Tests und sollten 4 bzw. 2 Wochen vorher abgesetzt werden [409, 410].

VI.8. Von den zur Zeit verfügbaren Stuhltests ist nur der ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern zur nicht invasiven Diagnostik einer Helicobacter-pylori-Infektion und zur Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1 bzw. 2 (für nach Therapie), Konsens

Stuhltests basieren auf dem Nachweis von Antigen oder DNA von H. pylori im Stuhl. Sie sind besonders gut bei Kindern unter 6 Jahren und behinderten Kindern und Jugendlichen geeignet, weil sie keine Kooperation erfordern. Von den nicht invasiven Tests waren die Stuhltests die einzigen nicht invasiven Verfahren, die in qualitativ hochwertigen Studien bei Kindern keine Abhängigkeit vom Alter zeigten [411–414]. Damit können Ergebnisse von Studien bei Erwachsenen für die Anwendung bei Kindern extrapoliert werden. Dies ist vor allem bei Post-Therapie-Studien notwendig, weil bisher nur kleine Fallzahlen von H.-pylori-positiven Patienten vorliegen [413].

Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Studien bei Kindern und Erwachsenen zeigte eine signifikante Überlegenheit des auch in Deutschland verfügbaren ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern im Vergleich zu dem kommerziell erhältlichen ELISA-Test basierend auf polyklonalen Antikörpern [415]. Eine schlechte Sensitivität und Reproduzierbarkeit durch Chargen-Variabilität zeigte sich auch in den in Deutschland und Österreich durchgeführten pädiatrischen Studien mit dem polyklonalen Test [416, 417]. Sensitivität und Spezifität sind für den monoklonalen ELISA vor und nach Therapie gleichwertig zum 13C-Harnstoff-Atemtest. Folgende Stuhltests sind wie der polyklonale ELISA nicht geeignet oder noch nicht ausreichend validiert und können daher nicht empfohlen werden:

sogenannte Schnelltests (immunochromatografische Verfahren) [413, 418] sowie auf PCR basierende Verfahren [417, 419].

VI.9. Verfahren zum Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Helicobacter pylori in Serum, Vollblut, Urin oder Speichel sind zur Diagnostik einer Infektion bei Kindern nicht geeignet.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
Der Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels ELISA oder Immunoblot hat bei Kindern in der ersten Lebensdekade eine niedrigere Sensitivität als bei Adoleszenten und Erwachsenen [420–422]. Dies trifft für IgG- und noch stärker für IgA-basierte Antikörpertests zu, die nur 20–50% der H.-pylori-infizierten Kinder identifizieren [421]. Obwohl einige neuere ELISA-Tests oder Immunoblot-Verfahren besser abschneiden, reichen sie bezüglich der Sensitivität nicht an den 13C-Harnstoffatemtest oder den monoklonalen Stuhltest heran [403, 423–425]. Völlig ungeeignet sind sogenannte Schnelltests aus Vollblut, Serum oder Urin.

VI.10. Vor Behandlung einer Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen sollte eine antibiotische Empfindlichkeitstestung nach kultureller Anzucht des Keimes durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

Da bei Kindern zahlreiche Reservemedikamente der Eradikationstherapie wie Wismuthsalze, Tetracyclin, Gyrase-Hemmer und Rifabutin nicht zugelassen oder sogar kontraindiziert sind, gilt bei Kindern noch mehr als bei Erwachsenen, dass mit der ersten Therapie eine möglichst hohe Eradikationsrate erreicht werden sollte. Eine oder mehrere fehlgeschlagene Therapien bedeuten für Kinder eine besondere Belastung: die Induktion von Angst, ggf. eine erneute Endoskopie zur Biopsiegewinnung bei unklarer Resistenzlage und weitere Therapiezyklen mit ihren Nebenwirkungen.

Der Erfolg einer Therapie hängt vor allem von der Empfindlichkeit der Erreger gegen die zum Einsatz kommenden Antibiotika, Dosis und Dauer der Medikation und der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme ab. Eine Resistenz gegen Clarithromycin ist hochprädictiv für ein Therapieversagen, wenn Clarithromycin Bestandteil des Therapieregimes ist [426]. Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von H. pylori haben große Unterschiede in verschiedenen Populationen aufgezeigt. So fand sich in einer europäischen Multicenterstudie mit 1037 Kindern und Jugendlichen vor erster Therapie, dass Kinder aus Südeuropa häufiger Clarithromycin-resistente Keime aufwiesen als Kinder aus Nord-, Ost- oder Mitteleuropa (adjustierte OR 2,25, 95% CI 1,3–3,3) [357]. Innerhalb einer geografischen Region waren jüngere Kinder (<6 Jahren) signifikant häufiger mit Clarithromycin-resistenten Stämmen infiziert. Eine vorausgegangene Monotherapie mit Makroliden der neuen Generation aus anderer Indikation, z.B. Infektionen der Atemwege, erhöht die Wahrscheinlichkeit bei einem H.-pylori-infizierten Patienten, dass Mutanten mit Makrolid-Resistenz vorliegen. Bei den aus Deutschland eingeschlossenen Kindern dieser Studie fand sich bei 20% eine primäre Clarithromycin-Resistenz, ein deutlich höherer Prozentsatz als bei Studien von Erwachsenen in Deutschland [427, 428]. Eine Metronidazol-Resistenz fand sich häufiger bei Kindern, die in Asien oder Afrika geboren waren (adjustierte OR 2,42, 95% CI 1,6–3,7). Die hohe Resistenzrate gegen Clarithromycin erklärt, warum Clarithromycin-basierte Triple-Therapien bei Kindern weniger wirksam sind als bei Erwachsenen [360, 361, 429]. Daten aus einem europäischen Therapieregister mit 19 teilnehmenden Kliniken zeigten, dass eine Keimeradikation beim ersten Therapiever-

such mit der Kombination aus PPI, Amoxicillin und Clarithromycin nur bei 60,5% der Kinder gelang. Bei der Kombination PPI, Amoxicillin und Metronidazol lag die Eradikationsrate bei 66,7% [361]. Mit einer nach Antibiotogramm ausgerichteten Triplettherapie kann dagegen in >90% der Fälle eine Eradikation erreicht werden [430].

Die kulturelle Anzucht des Keimes aus der Magenbiopsie mit anschließender Resistenztestung stellt im Moment das Verfahren der Wahl dar. Eine Clarithromycin-Resistenz lässt sich molekulargenetisch durch den direkten Nachweis einer Mutation in frischen oder in Paraffin eingebetteten Magenbiopsaten mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit hoher Treffsicherheit feststellen [431, 432]. Die Detektion von Clarithromycin-resistenten Mutanten durch „real time PCR“ im Stuhl ist noch mit einer niedrigen Sensitivität behaftet [66].

Wer sollte therapiert werden?

VI.11. Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener Helicobacter-pylori-Infektion und folgenden Komplikationen muss eine Keimeradikation erfolgen: Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, MALT-Lymphom.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

Das peptische Ulkus und das MALT-Lymphom sind ernste, potenziell letale Komplikationen einer H.-pylori-Infektion. Bei Kindern und Jugendlichen verbieten sich placebokontrollierte Therapiestudien aus ethischen Gründen, da Interventionsstudien bei Erwachsenen einen klaren Benefit der Keimeradikation bezüglich Heilung und Rezidivrate gezeigt haben (siehe III.1., IV.6.-7.). H.-pylori-bedingte Ulzera bei Kindern rezidivieren ohne Keimeradikation häufig [433]. Wird ein Ulkus oder ein MALT-Lymphom bei einem H.-pylori-infizierten Kind oder Jugendlichen nachgewiesen, genügt nicht allein die Initiierung der Anti-H.-pylori-Therapie, vielmehr muss auch die Keimeradikation durch entsprechende Nachuntersuchungen sichergestellt werden.

VI.12. Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener Helicobacter-pylori-Infektion und folgender Konstellation sollte eine Keimeradikation angestrebt werden: erosive Gastritis und Duodenitis, Eisenmangelanämie, Ulkus oder Magenkarzinom bei Verwandten 1. Grades.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens

Die erosive Gastritis oder Duodenitis können Vorläufer eines peptischen Ulkus und Ursache eines okkulten Blutverlusts sein. Eine Eisenmangelanämie kann nach Ausschluss anderer Ursachen in einigen Fällen Folge einer H.-pylori-Infektion sein (siehe VI.5.). Bei Vorliegen einer positiven Anamnese bei einem Verwandten ersten Grades (Eltern oder Geschwister) für ein Ulkus oder Magenkarzinom erhöht sich für das infizierte Kind das Risiko für diese Folgeerkrankungen. Bestimmte Pathogenitätsfaktoren des Keimes prädisponieren für ein Ulkus oder ein Karzinom. Kinder erwerben ihre Infektion meist innerhalb der Familie [434]. Ihr Risiko für Komplikationen einer H.-pylori-Infektion erhöht sich nicht nur durch einen hochpathogenen Keim, sondern auch durch gemeinsame genetische Prädispositionen oder Umweltfaktoren, die sie mit dem Verwandten mit Ulkus oder Magenkarzinom gemeinsam haben können.

VI.13. Bei Kindern und Jugendlichen mit endoskopisch nachgewiesener Helicobacter-pylori-Infektion ohne Ulkus/Erosion sollte eine Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens

Wurde eine obere Endoskopie im Rahmen der diagnostischen Abklärung bei einem Kind oder Jugendlichen durchgeführt und

dabei eine H.-pylori-Infektion nachgewiesen, muss dieser Befund den Eltern und dem Patienten mitgeteilt werden. Auch wenn keine Evidenz vorliegt, dass eine H.-pylori-Gastritis in Abwesenheit eines Ulkus Schmerzen verursacht, sollten eine Eradikationstherapie angeboten und die Vor- und Nachteile dieses Vorgehens besprochen werden. Das Wissen um die Infektion induziert bei einigen Eltern und Kindern Angst vor späteren Komplikationen. Funktionelle Beschwerden können sich durch die Angst verstärken. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei späteren Bauchschmerzepisoden nicht ein Ulkus auf dem Boden der Infektion entstanden und Ursache der Schmerzen ist. Erfahrungsgemäß entscheiden sich die meisten Eltern für eine Therapie bei ihrem Kind. Um eine hohe Eradikationsrate zu erreichen, sollten daher bei einer sichtbaren Nodularität im Antrum oder bei einer Endoskopie im Rahmen einer Abklärung von Oberbauchbeschwerden eine Biopsie für die kulturelle Anzucht entnommen werden (siehe VI.4. und VI.10.).

VI.14. Die „Test-and-Treat“-Strategie, d.h. Screening mit einem nicht invasiven Test auf Helicobacter pylori und Eradikationstherapie im Falle eines positiven Testergebnisses sollte bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, Konsens

Ziel der diagnostischen Abklärung bei symptomatischen Kindern ist es, die Ursache der Beschwerden zu identifizieren und nicht, eine H.-pylori-Infektion zu beweisen oder auszuschließen. Wie in der Empfehlung VI.3. ausgeführt, ist der Zusammenhang zwischen einer H.-pylori-Gastritis und abdominalen Beschwerden nicht gesichert. Eine „Test-and-Treat“-Strategie birgt in Populationen mit hoher Prävalenz der Infektion (Immigranten) die Gefahr einer Übertherapie von Kindern mit funktionellen Beschwerden und beinhaltet zugleich die Probleme der niedrigen Eradikationsraten bei „blinder“ Therapie. Organerkrankungen, die für die Symptomatik verantwortlich sind, würden dagegen gerade in Populationen mit hoher Prävalenz mit Zeitverzug identifiziert werden. In Populationen mit niedriger H.-pylori-Prävalenz (<5%) und geringer Ulkusrate ist die „Test-and-Treat“-Strategie nicht kosteneffizient. Um ein Kind mit einem H.-pylori-bedingten Ulkus zu erfassen, müssten >200 Kinder mit einem hochsensitiven diagnostischen Test untersucht werden.

VI.15. Bei Kindern und Jugendlichen mit alleiniger Helicobacter-pylori-Gastritis, die nach Therapie weiter infiziert sind, aber keine Symptome mehr haben, muss keine erneute Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Wie in VI.3. ausgeführt, findet sich auch bei Kindern, die wegen ihrer Beschwerden endoskopiert werden, in <10% der Fälle ein Ulkus [357]. Die H.-pylori-Infektion mag eine zufällige Koinzidenz bei Kindern mit funktionellen Beschwerden oder einer Organerkrankung sein. Offene und kontrollierte Therapiestudien haben gezeigt, dass die Beschwerden bei Kindern nach einer Eradikationstherapie nachlassen oder sistieren, unabhängig davon, ob die Keimelimination gelungen ist oder nicht [382]. Die Frage, wie mit beschwerdefreien Kindern nach fehlgeschlagener Eradikationstherapie umzugehen ist, wird sehr kontrovers diskutiert und von Ärzten unterschiedlich gehandhabt. Vor- und Nachteile einer erneuten Therapie müssen mit Eltern und Patient diskutiert werden. Die Wahl der Antibiotikakombination für eine erneute Therapie hängt von dem vorherigen Therapieregime und der Resistenztestung vor der fehlgeschlagenen Therapie ab. Eine erneute Endoskopie allein zum Zweck einer Pro-

bengewinnung für die kulturelle Anzucht steht in der Regel in einem schlechten Verhältnis von Nutzen und Risiko bzw. Kosten.

Wie sollte eine *Helicobacter-pylori*-Infektion bei Kindern und Jugendlichen therapiert werden?

VI.16. Die Therapie der Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener *Helicobacter-pylori*-Infektion ist die einwöchige Dreifachtherapie bestehend aus PPI plus Amoxicillin und entweder Clarithromycin oder Metronidazol in ausreichend hoher Dosierung und entsprechend den Ergebnissen der antibiotischen Empfindlichkeitstestung.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens
Bei fehlender Doppelresistenz gegen Clarithromycin und Metronidazol kann mit der nach Antibiotogramm ausgerichteten 1-wöchigen Dreifachtherapie ein >90%ige Eradikationsrate erreicht werden [430]. Als ausreichend hohe Tagesdosen bei einem in-vitro-sensiblen Keim gelten für Amoxicillin 50 mg/kg Körpergewicht, für Clarithromycin und Metronidazol je 20 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Gaben. Eine Verbesserung der Erfolgsrate ist bei Einnahme über einen längeren Zeitraum bei einem empfindlichen Keim kaum zu erwarten.

VI.17. Bei fehlenden Ergebnissen einer antibiotischen Empfindlichkeitstestung sollte für 1–2 Wochen mit PPI/Amoxicillin/Clarithromycin oder PPI/Amoxicillin/Metronidazol oder PPI/Metronidazol/Clarithromycin behandelt werden. Die Wahl sollte frühere Therapien und das Herkunftsland des Kindes berücksichtigen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens
Wie in VI.10. ausgeführt, liegt das Risiko für Kinder in Deutschland, mit einem Clarithromycin-resistenten Keim infiziert zu sein, bei 20% [357], in Österreich sogar noch höher [435]. Das Risiko ist besonders hoch, wenn das Kind aus anderer Indikation bereits mit einem Makrolid der neueren Generation behandelt worden war. Bei einer blinden Dreifachtherapie, die Clarithromycin enthält, ist mit einer hohen Versagerrate zu rechnen, gleichgültig ob Amoxicillin oder Metronidazol als zweites Antibiotikum verwendet werden [361]. Bei Gabe von PPI mit Amoxicillin und Clarithromycin scheint die 2-wöchige Behandlungsdauer gegenüber der 1-wöchigen keinen Vorteil zu bieten [361], jedoch fehlen randomisierte Vergleichsstudien. Die Kombination von PPI mit Clarithromycin und Metronidazol hatte in Studien außerhalb Kanadas nur eine mittlere Erfolgsrate von 63% [360]. Bei Kindern, deren Familien nicht aus Asien oder Afrika immigriert sind, scheint bei fehlender Resistenztestung die Kombination von PPI, Amoxicillin und Metronidazol für 2 Wochen die erfolgreichste Wahl zu sein. Eine In-vitro-Resistenz gegen Metronidazol ist in vivo durch eine längere und höher dosierte Gabe in einem hohen Prozentsatz überwindbar [428]. Daher empfiehlt sich bei Gabe einer Dreifachtherapie, die Metronidazol enthält, die 2-wöchige Therapie.

In einer randomisierten Studie in Italien bei 75 Kindern wurde die sequenzielle Therapie (Omeprazol plus Amoxicillin für 5 Tage gefolgt von 5 Tagen Omeprazol plus Clarithromycin plus Tinidazol) mit einer 1-wöchigen Therapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Metronidazol verglichen [436]. Die Eradikationsrate lag mit der sequenziellen Therapie signifikant höher im Vergleich zur Dreifachtherapie (97,3 vs. 75,7%, $p < 0,02$). Ob die sequenzielle Therapie [437] auch für in Deutschland lebende Kinder eine bessere Alternative darstellt, sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

VI.18. Bei *Helicobacter-pylori*-Infektion mit einem Keim, der gegen Clarithromycin und Metronidazol resistent ist, muss eine individuelle Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Alter des Kindes und Resistenzergebnis auf Reserveantibiotika gefällt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, starker Konsens
Bisher gibt es keine publizierte Studie zur Therapie von Kindern und Jugendlichen, die mit einem Keim infiziert sind, der resistent gegen Metronidazol und Clarithromycin ist. Bei Kindern über 12 Jahren kann Tetrazyklin angewendet werden. Wie bei Erwachsenen können auch eine Hochdosistherapie über 2 Wochen mit einer Dualtherapie mit PPI und Amoxicillin [438] oder eine Triple-Therapie mit zusätzlich Metronidazol versucht werden, wobei die Dosen dem Gewicht des Kindes angepasst werden müssen. Bei Kindern aus Herkunftsländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz sollte kein Rifabutin für die Eradikationstherapie einer H.-pylori-Infektion zum Einsatz kommen.

VI.19. Eine Kontrolle des Eradikationserfolgs sollte frühestens 4 Wochen nach Absetzen von PPI und Antibiotika mit einem geeigneten nicht invasiven Test durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
Auch bei Beschwerdefreiheit des Kindes nach Therapie sollte der Eradikationserfolg überprüft werden, da die Abwesenheit von Beschwerden keinen Rückschluss auf eine erfolgreiche Behandlung zulässt. Eine Kontrolle ist bei komplizierter H.-pylori-Infektion zwingend (siehe VI.11.), da eine fehlgeschlagene Eradikation einen weiteren Therapieversuch impliziert. Geeignete Tests für die Therapiekontrolle sind der 13C-Harnstoff-Atemtest und der Stuhltest zum Nachweis von H.-pylori-Antigen mittels monoklonaler Antikörper. Beide Testverfahren können unter Säuresuppression und Antibiotikagabe falsch negativ ausfallen [439], sodass ein Abstand von der letzten Medikamenteneinnahme von mindestens 4 Wochen eingehalten werden muss.

VI.20. Eine endoskopische Kontrolle sollte nur nach kompliziertem Ulkus erfolgen, wenn andere Differenzialdiagnosen als Ursachen vermutet werden (z.B. eosinophile Gastroenteropathie, Morbus Crohn) oder wenn Biopsien für die kulturelle Anzucht erforderlich sind.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3, starker Konsens
Nach erfolgreicher Eradikation ist ein Ulkusrezidiv bei Kindern wie bei Erwachsenen sehr selten [440]. Eine erneute Endoskopie ist bei negativem nicht invasivem Test und Beschwerdefreiheit nicht notwendig. Ergeben sich Hinweise aus der Anamnese, der Histologie oder anderen Untersuchungen, dass eine andere Organerkrankung als Ursache für das Ulkus vorliegt, sollte unabhängig vom H.-pylori-Status eine endoskopische Nachuntersuchung erwogen werden.

VI.21. Die antibiotische Resistenzlage von *Helicobacter-pylori*-Stämmen von Kindern und Jugendlichen in Deutschland sollte überwacht werden.

Empfehlungsgrad: nicht anwendbar, Evidenzstärke: fehlt, starker Konsens

Während der vergangenen 15 Jahre wurde besonders eine Zunahme der primären Clarithromycin-Resistenz von H.-pylori-Stämmen beobachtet [435, 441]. Auch wenn eine am Antibiotogramm ausgerichtete Therapie die bevorzugte Wahl ist, so wird es aus verschiedenen Gründen immer wieder vorkommen, dass kein Antibiotogramm vorliegt. Für die Empfehlungen ist daher das Wissen der Resistenzlage von H.-pylori-Stämmen, die von in Deutschland lebenden Kindern gewonnen werden, wichtig.

VII. Themenkomplex „Nicht mit *Helicobacter-pylori*-assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen“



Vorbemerkung: Neben der *Helicobacter-pylori*-Infektion können auch andere Ursachen zu gastroduodenalen Ulzera führen. Besondere Bedeutung kommt dabei der Einnahme von traditionellen nicht steroidal Antirheumatika (tNSAR) zu. Zahlreiche Studien zu tNSAR-bedingten gastroduodenalen Ulzera haben gezeigt, dass insbesondere ältere Patienten sowie Patienten mit einer Ulkusblutung in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung tragen [442 – 444]. Zur Abgrenzung gegen eine langfristige Therapie mit NSAR wird eine kurzzeitige NSAR-Therapie definiert als eine Behandlung, die für maximal einen Monat geplant ist.

VII.1. Wenn eine Therapie mit traditionellen nicht steroidal Antirheumatika (tNSAR) begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung vorliegt.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens
Zahlreiche Studien belegen, dass tNSAR dosisabhängig zu gastroduodenalen Ulzera mit vermehrtem Auftreten von Blutungen führen [442 – 445]. Als Risikofaktoren für eine obere gastrointestinale Blutung gelten neben dem Alter (über 60 bzw. 65 Jahre) männliches Geschlecht, eine frühere gastrointestinale Blutung bzw. eine Anamnese von gastroduodenalen Ulzera, eine orale Antikoagulation und die Einnahme von Kortikosteroiden [442 – 444, 446]. Prospektive randomisierte, doppelblinde Studien haben belegt, dass das Risiko für solche Blutungen durch die Einnahme von PPI signifikant gesenkt werden kann [447 – 451]. Von vielen Experten wird die Gefahr einer Untertherapie, d.h. dass einem Patienten eine Komedikation mit einem PPI unter einer tNSAR-Therapie vorenthalten wird, höher eingeschätzt als eine Übertherapie, da tNSAR insbesondere bei älteren Patienten eingesetzt werden. Eine generelle PPI-Komedikation bei tNSAR fand keine ausreichende Zustimmung, sodass gezielt nach Risikofaktoren bei den unter 60-jährigen gefragt werden sollte. Liegen solche vor, sollten PPI zusätzlich zu tNSAR gegeben werden.

VII.2. Bezogen auf gastroduodenale Komplikationen kann die Gabe eines selektiven Cox-2-Inhibitors (Coxib) ein alternatives Vorgehen zur Kombination von tNSAR und PPI darstellen.

Empfehlungsgrad B (downgrading von A), Evidenzstärke 1b, mehrheitliche Zustimmung
Drei prospektive randomisierte, doppelblinde Studien belegen, dass selektive Cox-2-Inhibitoren eine geringere Komplikationsrate als unselektive tNSAR haben [452 – 454]. Bezogen auf Ulzera und obere gastrointestinale Blutungen ließ eine prospektive randomisierte, doppelblinde Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten unter Celecoxib versus Diclofenac plus Omeprazol erkennen [455]. Eine Metaanalyse zeigt, dass der Einsatz von Coxiben eine Möglichkeit darstellt, NSAR-induzierte Ulzera zu verhindern [456]. In ihrem kardiovaskulären Nebenwirkungsprofil unterscheiden sich selektive Cox-2-Inhibitoren und tNSAR (mit Ausnahme von Naproxen) nicht [457]. Dennoch favorisieren viele Experten die Kombination von einem nicht selektiven tNSAR mit einem PPI. Dies zeigt die nur mehrheitliche Zustimmung für dieses Statement.

VII.3. Wenn eine Dauertherapie mit einem selektiven Cox-2-Inhibitor und Acetylsalizylsäure (ASS) durchgeführt wird, sollte bei einer Anamnese mit einer früheren gastrointestinalen Blutung oder dem Vorliegen von sonstigen Risikofaktoren (siehe

VII.1.) eine gleichzeitige Therapie mit einem PPI erfolgen. Die kombinierte Therapie von ASS und einem tNSAR sollte in jedem Fall von einer PPI-Komedikation begleitet werden.

Empfehlungsgrad B (downgrading von A), Evidenzstärke 1b, Konsens

Während Cox-2-selektive Inhibitoren bei Patienten, die kein ASS einnehmen, die Rate an Ulzera und oberen gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu tNSAR signifikant vermindern, hebt die gleichzeitige Einnahme von ASS diese Risikoreduktion auf [452, 458]. Bei Hochrisikopatienten, die selektive Cox-2-Inhibitoren einnehmen, reduzieren PPI signifikant die Rate an Ulzera und Komplikationen [459]. Andererseits fand man gleich hohe Ulkusraten bei Patienten, die ASS plus Celecoxib oder ASS plus Naproxen und Lansoprazol eingenommen haben [460]. Eine Studie, die Patienten unter ASS plus selektiven Cox-2-Inhibitor mit oder ohne PPI untersucht hätte, liegt bisher nicht vor. Daher ist die oben genannte Empfehlung extrapoliert und damit indirekt.

VII.4. Eine Testung auf das Vorliegen einer *Helicobacter-pylori*-Infektion muss vor einer NSAR-Therapie nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad B (downgrading von A), Evidenzstärke 1a, Konsens

Sowohl eine *H.-pylori*-Infektion als auch eine NSAR-Therapie sind unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung gastroduodenaler Ulzera [442 – 445, 461]. Liegen bei einem Patienten beide Risikofaktoren vor, kann eine Eradikationstherapie das Risiko für die Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera signifikant vermindern [462, 463]. Eine PPI-Komedikation ist allerdings wesentlich wirksamer als die alleinige Eradikationstherapie [464] und wird in der Regel bei Patienten, die mit NSAR behandelt werden, eingesetzt. Daher kann eine Testung erfolgen, muss aber nicht. Unter praktischen Gesichtspunkten wichtig ist dabei, dass eine Therapie mit NSAR durch die Testung auf *H. pylori* nicht aufgeschoben wird. Da die hier angegebene Metaanalyse das empfohlene Vorgehen nicht direkt untersucht hat, besteht nur eine indirekte Anwendbarkeit der Evidenz, sodass die Empfehlung von A auf B herabgestuft wurde.

VII.5. Tritt eine obere gastrointestinale Blutung unter einer laufenden NSAR-Dauermedikation auf, sollte im Falle einer Fortsetzung der NSAR-Therapie stets eine begleitende Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden. Gleichzeitig erscheint eine Testung auf eine *Helicobacter-pylori*-Infektion und gegebenenfalls eine ergänzende Eradikationstherapie sinnvoll.

Empfehlungsgrad A/D, Evidenzstärke 1a/indirekt, Konsens
Wenn eine klinisch erforderliche Dauertherapie mit NSAR durchgeführt wird und darunter eine obere gastrointestinale Blutung auftritt, kann das Risiko einer erneuten Blutung durch die zusätzliche Gabe eines PPI deutlich gesenkt werden [463, 465 – 467]. Die Frage, ob bei einer zusätzlich bestehenden *H.-pylori*-Infektion eine Eradikation darüber hinaus die erneute Blutungsgefahr vermindert, ist bisher nicht untersucht. Es kann aber indirekt geschlossen werden, dass eine Eradikation einen Vorteil haben dürfte, weil es unabhängige Kofaktoren sind. Sind Ulzera unter tNSAR aufgetreten, besteht entsprechend der Zulassung eine Kontraindikation für den erneuten Einsatz von tNSAR. Eine prospektive randomisierte Studie konnte für den Cox-2-Inhibitor Celecoxib zeigen, dass eine PPI-Komedikation verglichen mit der alleinigen Celecoxib-Therapie das Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen signifikant senkt [459].

VII.6. Vor einer geplanten ASS-Dauermedikation können eine Testung auf *Helicobacter pylori* und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie nicht generell empfohlen werden.

Empfehlungsgrad B (downgrading von A), Evidenzstärke 1b, Konsens

Eine niedrig dosierte ASS-Dauertherapie erhöht das Risiko für ein gastroduodenales Ulkus [468–471]. Das Risiko steigt mit höheren Dosen und mit dem Vorliegen einer H.-pylori-Infektion an [472]. Insgesamt ist das Risiko, durch eine ASS-Dauertherapie eine obere gastroduodenale Blutung zu entwickeln, eher gering, sodass eine generelle Empfehlung zur H.-pylori-Testung und gegebenenfalls zur Eradikation unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten nicht gerechtfertigt erscheint.

VII.7. Im Falle einer ASS-Dauermedikation und dem Auftreten einer gastroduodenalen Blutung sollte eine Dauertherapie mit einem PPI initiiert werden. Gleichzeitig sollten eine Testung auf eine *Helicobacter-pylori*-Infektion und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad B (downgrading von A), Evidenzstärke 1b, starker Konsens

Zwei prospektive, randomisierte, doppelblinde Studien konnten zeigen, dass PPI im Sinne einer Sekundärprophylaxe das Risiko einer erneuten gastroduodenalen Blutung bei Patienten, die eine ASS-Dauertherapie benötigen, deutlich vermindern können [467, 473].

VII.8. Im Falle einer ASS-Dauermedikation und dem Auftreten einer gastroduodenalen Blutung sollte keine Umstellung auf eine Clopidogrel-Monotherapie erfolgen. Stattdessen sollte zusätzlich zum ASS ein PPI gegeben werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens

Zwei prospektive, randomisierte, doppelblinde Studien konnten nachweisen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus ASS und einem PPI bezogen auf gastroduodenale Blutungen und Ulzera günstiger ist als der Wechsel auf eine Monotherapie mit Clopidogrel [474, 475].

VII.9. Im Falle einer gleichzeitigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel sollte eine begleitende PPI-Medikation erfolgen.

Empfehlungsgrad C (downgrading von B), Evidenzstärke 2a, Konsens

Durch die gleichzeitige Einnahme von ASS und Clopidogrel erhöht sich das Risiko für eine gastroduodenale Blutung von 1,8 bzw. 1,1 auf 7,1 [476]. Auf dieser Basis empfiehlt eine Mehrheit der Experten die gleichzeitige Gabe von PPI, auch wenn es dafür keine direkt anwendbare Studie gibt.

VII.10. Crohn-assoziierte gastroduodenale Ulzera oder deren Komplikationen sollten primär mit Glukokortikoiden in Kombination mit einem PPI behandelt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 2a/4, mehrheitliche Zustimmung

Bisher liegen keine Studien vor, die die Therapie von Crohn-assoziierten Ulzera systematisch untersucht haben. Grundsätzlich ist nach den Daten der großen europäischen und amerikanischen Studien die Wirksamkeit einer Steroidtherapie für Stenosen und entzündliche Ulzera belegt [477, 478]. Inwieweit dies auch für gastroduodenale Crohn-assoziierte Ulzera gilt, kann nur abgeleitet werden. PPI können, soweit aus Fallserien bekannt, das Abheilen von Crohn-assoziierten Ulzera günstig beeinflussen [479, 480]. Da eine relativ schwache Evidenzlage zu dieser Empfehlung geführt hat, kam es nur zu einer mehrheitlichen Zustimmung für dieses Statement.

VII.11. Liegen bei gastroduodenalen Ulzera keine *Helicobacter-pylori*-Infektion und keine NSAR-Medikation vor, sollte nach weiteren Ursachen gesucht werden.

Empfehlungsgrad C (upgrading von D), Evidenzstärke 5, starker Konsens

Neben einer H.-pylori-Infektion und einer NSAR-Medikation gibt es zahlreiche weitere Ursachen für gastroduodenale Ulzera, wie die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Vaskulitiden, Virusinfektionen, neuroendokrine Tumore (Gastrinome) und Ischämien. Systematische Untersuchungen hierzu liegen nicht vor. Ulzera auf dem Boden einer CMV-Infektion werden gehäuft bei HIV-infizierten Patienten und transplantierten Patienten beobachtet, können aber grundsätzlich auch bei immunkompetenten Patienten auftreten [481–483].

VII.12. Wenn keine Ursache für gastroduodenale Ulzera (idiopathische Ulzera) gefunden wird, sollte eine PPI-Dauermedikation erfolgen.

Empfehlungsgrad C (upgrading von D), Evidenzstärke 5, starker Konsens

Sofern seltene, aber identifizierte Ursachen gastroduodenale Ulzera bedingen, steht eine spezifische Therapie im Vordergrund (z. B. virostatistische Therapie bei CMV-Ulkus). Wenn keine Ursache gefunden werden kann, empfehlen fast alle Experten eine PPI-Dauertherapie, weil der positive Effekt einer Ulkusabheilung durch Säureblockade als erwiesen gilt.

VII.13. Das Auftreten von sogenannten Stressulzera und eine damit assoziierte gastrointestinale Blutung im Rahmen schwerer Erkrankungen wie ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-/Nierenversagen oder andauernde mechanische Beatmung kann durch die prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (40 mg p.o. oder i.v./die) reduziert werden. Als weniger wirksame Stressulkusprophylaxe steht die Gabe von H2-Blockern wie Ranitidin (3 × 50 mg/d i.v. oder 2 × 150 mg p.o.) oder von Sucralfat (4 × 1 g/d p.o.) zur Verfügung.

Empfehlungsgrad B/B, Evidenzstärke 1b/1b, Konsens/mehrheitliche Zustimmung

Sogenannte Stressulzera im Rahmen von schweren Erkrankungen treten gehäuft bei bestimmten Risikogruppen, wie Patienten mit Verbrennungen, Koagulopathie, herzchirurgischen Patienten oder Patienten unter mechanischer Beatmung auf [484–488]. Weitere Risikofaktoren sind ARDS, Sepsis, Polytrauma, Schädelhirntrauma sowie Leber- und Nierenversagen. Eine Metaanalyse zeigt, dass sowohl Sucralfat als auch H2-Rezeptorblocker die Wahrscheinlichkeit einer gastroduodenalen Stressulkusblutung vermindern [486, 489]. Entsprechende Analysen über PPI liegen nicht vor. Da sich PPI jedoch in der Säuresuppression als überlegen erwiesen haben, kann indirekt geschlossen werden, dass diese bei Risikogruppen prophylaktisch eingesetzt werden sollten. Aus diesem Grund kommen H2-Rezeptorblocker und Sucralfat in dieser Indikation nur noch selten zur Anwendung. Sie werden von den Konsenssteilnehmern nur mit einer mehrheitlichen Zustimmung als Alternative empfohlen.

Anhang A: Klassifikation der Leitlinie (☉ Tab. 5–7)



Tab. 5 Empfehlungsgrad und Evidenzstärke.

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Kommentar
A	1	systemischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bez. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
B	2a	systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
	2b	individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow-up < 80%)
C	3	systematische Übersichten mit Homogenität von Fallkontrollstudien sowie individuelle Fallkontrollstudien: EG 3
C	4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fallkontrollstudien niedriger Qualität (d. h. Kohorte: keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome-/Expositionsmessung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-up; Fallkontrollstudie: keine klar definierte Vergleichsgruppe)
D	5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrads

Tab. 6 Klassifikation der Empfehlungsgrade.

A	konsistente Studien mit Evidenzgrad 1 vorhanden
B	konsistente Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3 bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 1
C	Studien mit Evidenzgrad 4 oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3
D	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrads

Tab. 7 Klassifikation der Konsensusstärke.

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

Anhang B: Zeitlicher Ablauf der Leitlinienerstellung (☉ Tab. 8)



Tab. 8 Zeitlicher Ablauf der Leitlinienerstellung.

Aufgabe	Teilaufgabe	Zeitraum
Initiierung	Auftrag der Leitlinienkommission der DGVS	5/2005
	Benennung der Themenkomplexe durch die Leitlinienleitung	6/2005
	Auswahl und Anschreiben der Arbeitsgruppenleiter	6/2005
	Zusammenstellung der Arbeitsgruppen durch deren Leiter und die Leitlinienleitung	7 – 8/2005

Tab. 8 (Fortsetzung)

Aufgabe	Teilaufgabe	Zeitraum
	Erstellung von Key-words-Suchbegriffen durch die Arbeitsgruppenleiter	8/2005 – 12/2005
	Anmeldung des Leitlinienprojekts bei der AWMF	8/2006
	Benennung der für die Literatursuche Verantwortlichen durch die jeweiligen Arbeitsgruppenleiter	11/2006
	Konferenz zur methodischen Schulung in der systematischen Literatursuche	1/2007
	systematische Literatursuche und -bewertung	2 – 5/2007
Delphi-Befragung	Formulierung des Fragebogens	6 – 7/2007
	internetbasierter Versand der Fragebögen	8/2007
	internetbasierte Beantwortung der Fragebögen	9/2007
	Auswertung der Fragebögen	10/2007
	Formulierung von Statements in den Arbeitsgruppensitzungen	30.11.2007
Konsensuskonferenz	Plenarsitzung mit Abstimmung	1.12.2007
Nachbereitung	Überarbeitung und Verfassen der Kommentare durch die Arbeitsgruppenvorsitzenden	1 – 6/2008
	redaktionelle Überarbeitung der Manuskripte der Arbeitsgruppen durch die Leitlinienleitung	7 – 8/2008
	Endfassung der Leitlinie	17.8.2008
	Vorlage bei der Leitlinienkommission der DGVS	18.8.2008

Anhang C: Mitglieder der Arbeitsgruppen (☉ Tab. 9)



Tab. 9 Mitglieder der Arbeitsgruppen.

Leitlinienleitung/Organisationskomitee:	
Prof. Dr. W. Fischbach	Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg
Prof. Dr. P. Malfertheiner	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg
Themenkomplex I: „Epidemiologie“	
Leiter:	
Prof. Dr. W. E. Schmidt	Medizinische Klinik I, Universitätsklinik St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Literatursuche:	
Dr. O. Götze	Medizinische Klinik I, Universitätsklinik St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Mitglieder:	
PD Dr. B. Braden	Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt/Main
Themenkomplex II: „Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung“	
Leiter:	
Prof. Dr. M. Kist	Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg
PD Dr. U. Peitz	Klinik für Innere Medizin II, Raphaelsklinik Münster
Literatursuche:	
PD Dr. A. Timmer	Deutsches Cochrane-Zentrum Freiburg im Breisgau
Mitglieder:	
Dr. C. Haferland	Praxis Innere Medizin/Gastroenterologie, Görlitz
Dr. R. Hillert	Labor für medizinische Mikrobiologie, Görlitz

Tab. 9 (Fortsetzung)

Leitlinienleitung/Organisationskomitee:	
Dr. A. Leodolter	Medizinische Klinik Evang. Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen
Prof. Dr. S. Suerbaum	Institut für Medizinische Mikrobiologie, MMH, Hannover
<i>Themenkomplex III: „Indikationen zur Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion bei benignen Erkrankungen“</i>	
Leiter:	
Prof. Dr. P. Layer	Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
Literatursuche:	
Dr. U. Rosien	Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
Mitglieder:	
Prof. Dr. A. L. Blum	CH-Romainmotier
PD Dr. Ch. Fibbe	Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
Prof. Dr. H. Koop	Klinik für Innere Medizin II, HELIOS-Klinikum, Berlin-Buch
Prof. Dr. H. Mönnikes	Medizinische Klinik m. S. Gastroenterologie, Charité, Campus Virchow, Berlin
<i>Themenkomplex IV: „Prävention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom [MZBZL] vom MALT-Typ, Magenkarzinom)“</i>	
Leiter:	
PD Dr. A. Morgner	Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden
PD Dr. M. Vieth	Pathologisches Institut, Klinikum Bayreuth
Literatursuche:	
Dr. R. Schmelz	Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden
Dr. J. Bornschein	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg
Mitglieder:	
PD Dr. D. Flieger	I. Medizinische Klinik, Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim gGmbH
PD Dr. A. Meining	II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, TU München
PD Dr. A. Schneider	2. Medizinische Abteilung, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München
PD Dr. J. Weismüller	Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Koblenz
PD Dr. Th. Wündisch	Zentrum für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Marburg
Prof. Dr. R. Arnold	Wittelsbacher Str. 6, München
Prof. Dr. W. Fischbach	Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg
Prof. Dr. P. Malfertheiner	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg
<i>Themenkomplex V: „Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion“</i>	
Leiter:	
Prof. Dr. J. Labenz	Medizinische Klinik Evang. Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen
PD Dr. G. Treiber	Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Literatursuche:	
Dr. J. Maubach	Medizinische Klinik Evang. Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen
Mitglieder:	
Dr. B. Birkner	Gastroenterologie am Max-Weber-Platz, München
Prof. Dr. St. Miehle	Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden
PD Dr. K. Mörike	Universitätsklinikum Tübingen, Abt. Klinische Pharmakologie

Tab. 9 (Fortsetzung)

Leitlinienleitung/Organisationskomitee:	
Prof. Dr. S. Wagner	Medizinische Klinik II, Klinikum Deggendorf
<i>Themenkomplex VI: „Besonderheiten der Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen“</i>	
Leiter:	
Prof. Dr. S. Koletzko	Kinderklinik und Poliklinik Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München
Literatursuche:	
Dr. A. Schwarzer	Kinderklinik und Poliklinik Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München
Mitglieder:	
Dr. St. Buderus	Marienhospital, Bonn
Dr. J. Crone	Gentzgasse 7/26, Wien
Prof. Dr. M. J. Lentze	Universitätskinderklinik Bonn
<i>Themenkomplex VII: „Nicht mit Helicobacter-pylori-assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen“</i>	
Leiter:	
PD Dr. J. Hoffmann	Medizinische Klinik I, St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen
Prof. Dr. C. Prinz	II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, TU München
Literatursuche:	
Dr. J. Preiß	Medizinische Klinik I, Charite, Campus Benjamin Franklin, Berlin
Mitglieder:	
Dr. W. Bolten	Klaus Miehle-Klinik, Wiesbaden
Prof. Dr. M. Jung	Hildegardis-Krankenhaus, Mainz

Anhang D: Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 30.11./1.12.2007 (☉ Tab. 10)



Tab. 10 Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 30.11./1.12.2007.

Name	Fachgesellschaft/ Organisation	finanzielle Interessenkonflikte
Braden, B.	DGVS	–
Bornschein, J.	–	–
Buderus, S.	GPGE	–
Fischbach, W.	DGVS	–
Flieger, D.	DGVS, DGHO	–
Götze, O.	DGVS	–
Haferland, C.	DGVS	–
Hoffmann, J.	DGVS	–
Höhne, W.	–	–
Jung, M.	DGVS	–
Kist, M.	DGHM	–
Koletzko S.	GPGE	–
Koop, H.	DGVS	–
Labenz, J.	DGVS	–
Layer, P.	DGVS	–
Lentze, M.	GPGE	–
Leodolter, A.	DGVS	–
Maubach, J.	DGVS	–
Miehle, S.	DGVS	–
Morgner, A.	DGVS	–
Mörike, K.	DGVS	–
Peitz, U.	DGVS	–
Preiss, J.	DGVS	–
Prinz, C.	DGVS	–
Rosien, U.	DGVS	–
Schmidt, W.	DGVS	–

Tab. 10 (Fortsetzung)

Name	Fachgesellschaft/ Organisation	finanzielle Interessenkonflikte
Schneider, A.	DGVS	–
Schwarzer, A.	DGVS, GPGE	–
Suerbaum, S.	DGHM	–
Timmer	Deutsches Cochrane-Zentrum	–
Treiber, G.	DGVS	–
Vieth, M.	–	–
Wagner, S.	DGVS	–

Affiliations

- ¹ Medizinische Klinik II, Klinikum Aschaffenburg
- ² Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg
- ³ Medizinische Klinik I, St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen
- ⁴ Klaus Miehke-Klinik, Rheumatologie, Wiesbaden
- ⁵ Medizinische Klinik I, Univ.-Klinik St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum
- ⁶ Medizinische Klinik I, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- ⁷ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg
- ⁸ Kinderklinik und Poliklinik, Dr. von Haunersches Kinderspital, München
- ⁹ Medizinische Klinik, Evang. Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen
- ¹⁰ Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
- ¹¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden
- ¹² Klinik für Innere Medizin II, Raphaelsklinik, Münster
- ¹³ II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, TU München
- ¹⁴ Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH Hannover
- ¹⁵ Deutsches Cochrane-Zentrum, Freiburg im Breisgau
- ¹⁶ Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- ¹⁷ Pathologisches Institut, Klinikum Bayreuth

Literatur

- 0 Preiß JC, Timmer A, Zeitz M et al. Neue Konzepte der Leitlinienmethodik. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1075–1081
- 1 Graham DY, Adam E, Reddy GT et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36 (8): 1084–1088
- 2 Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F et al. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27 (8): 1870–1873
- 3 Redlinger T, O'Rourke K, Goodman KJ. Age distribution of Helicobacter pylori seroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150 (3): 225–230
- 4 Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42–59
- 5 Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994; 35 (6): 742–745
- 6 Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100 (6): 1495–1501
- 7 Malaty HM, Evans DG, Evans Jr DJ et al. Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103 (3): 813–816
- 8 Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL et al. Helicobacter pylori infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120 (12): 982–986
- 9 Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health* 2005; 82 (3): 510–516
- 10 Malaty HM, Kim JG, Kim SD et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (3): 257–262
- 11 Banatvala N, Mayo K, Megraud F et al. The cohort effect and Helicobacter pylori. *J Infect Dis* 1993; 168 (1): 219–221
- 12 Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenvoort J et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1480–1482
- 13 al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME et al. Prevalence of Helicobacter (formerly Campylobacter) pylori infection in Saudi Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990; 85 (8): 944–948
- 14 Grimm W, Fischbach W. Helicobacter pylori infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (37): 1878–1883
- 15 Rothenbacher D, Bode G, Berg G et al. Prevalence and determinants of Helicobacter pylori infection in preschool children: a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998; 27 (1): 135–141
- 16 Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of Helicobacter pylori infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (7): 516–520
- 17 Kumagai T, Malaty HM, Graham DY et al. Acquisition versus loss of Helicobacter pylori infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998; 178 (3): 717–721
- 18 Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV et al. Dramatic Changes in the Prevalence of Helicobacter pylori Infection During Childhood: A 10-year Follow-up Study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45 (4): 428–432
- 19 Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl 2): 45–51
- 20 Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *Jama* 1999; 282 (23): 2240–2245
- 21 Leung WK, Siu KL, Kwok CK et al. Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (10): 2881–2884
- 22 Laporte R, Pernes P, Pronnier P et al. Acquisition of Helicobacter pylori infection after outbreaks of gastroenteritis: prospective cohort survey in institutionalised young people. *Bmj* 2004; 329 (7459): 204–205
- 23 Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE et al. Helicobacter pylori isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62 (6): 2367–2374
- 24 Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS et al. Helicobacter pylori in sheep milk. *Lancet* 1999; 354 (9173): 132
- 25 Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H et al. Isolation of Helicobacter pylori from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (5): 1396–1401
- 26 Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of Helicobacter pylori infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003; 8 (11): 987–991
- 27 Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T et al. Role of infected parents in transmission of helicobacter pylori to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (7): 674–679
- 28 Kivi M, Johansson AL, Reilly M et al. Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133 (4): 645–652
- 29 Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F et al. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001; 121 (2): 310–316
- 30 Han SR, Zschausch HC, Meyer HG et al. Helicobacter pylori: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (10): 3646–3651
- 31 Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al. Concordance of Helicobacter pylori strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (12): 5604–5608
- 32 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339 (8798): 896–897
- 33 Goodman KJ, Correa P. Transmission of Helicobacter pylori among siblings. *Lancet* 2000; 355 (9201): 358–362
- 34 Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-specific incidence of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2006; 130 (1): 65–72; quiz 211
- 35 Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ et al. Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144 (3): 290–299

- 36 Glynn MK, Friedman CR, Gold BD et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (9): 1059–1065
- 37 Aguemon BD, Struelens MJ, Massougboji A et al. Prevalence and risk-factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (8): 611–617
- 38 Klein PD, Graham DY, Gaillour A et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet* 1991; 337 (8756): 1503–1506
- 39 Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110 (4): 1031–1035
- 40 Lu Y, Redlinger TE, Avitia R et al. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68 (3): 1436–1439
- 41 Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388 (6642): 539–547
- 42 Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (8): 1047–1053
- 43 Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (10): 1119–1123
- 44 Svennerholm AM, Lundgren A. Progress in vaccine development against *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 50 (2): 146–156
- 45 Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133 (1): 288–308
- 46 Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38 (6–7): 407–417
- 47 Kuepper-Nybelen J, Thefeld W, Rothenbacher D et al. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (1): 57–64
- 48 Metzger WG, Mansouri E, Kronawitter M et al. Impact of vector-priming on the immunogenicity of a live recombinant *Salmonella enterica* serovar typhi Ty21a vaccine expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers. *Vaccine* 2004; 22 (17–18): 2273–2277
- 49 Graham DY, Opekun AR, Osato MS et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53 (9): 1235–1243
- 50 Losonsky GA, Kotloff KL, Walker RI. B cell responses in gastric antrum and duodenum following oral inactivated *Helicobacter pylori* whole cell (HWC) vaccine and LT(R192G) in H pylori seronegative individuals. *Vaccine* 2003; 21 (5–6): 562–565
- 51 Banerjee S, Medina-Fatimi A, Nichols R et al. Safety and efficacy of low dose *Escherichia coli* enterotoxin adjuvant for urease based oral immunisation against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers. *Gut* 2002; 51 (5): 634–640
- 52 Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK et al. Quantifying the population impact of a prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine. *Vaccine* 2001; 20 (5–6): 879–885
- 53 Kotloff KL, Szein MB, Wasserman SS et al. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection. *Infect Immun* 2001; 69 (6): 3581–3590
- 54 Bumann D, Metzger WG, Mansouri E et al. Safety and immunogenicity of live recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers. *Vaccine* 2001; 20 (5–6): 845–852
- 55 Angelakopoulos H, Hohmann EL. Pilot study of phoP/phoQ-deleted *Salmonella enterica* serovar typhimurium expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Infect Immun* 2000; 68 (4): 2135–2141
- 56 Rupnow MF, Owens DK, Shachter R et al. *Helicobacter pylori* vaccine development and use: a cost-effectiveness analysis using the Institute of Medicine Methodology. *Helicobacter* 1999; 4 (4): 272–280
- 57 Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL et al. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 1999; 116 (4): 804–812
- 58 DiPetrillo MD, Tibbetts T, Kleanthous H et al. Safety and immunogenicity of phoP/phoQ-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Vaccine* 1999; 18 (5–6): 449–459
- 59 Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj* 1991; 302 (6788): 1302–1305
- 60 Forman D, Sitas F, Newell DG et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46 (4): 608–611
- 61 Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42 (12): 1269–1271
- 62 NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Jama* 1994; 272 (1): 65–69
- 63 Peura DA, Graham DY. *Helicobacter pylori*: consensus reached: peptic ulcer is on the way to becoming an historic disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (8): 1137–1139
- 64 Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120 (12): 977–981
- 65 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1169–1179
- 66 Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (7): 851–856
- 67 Eslick GD, Lim LL, Byles JE et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2373–2379
- 68 Xue FB, Xu YY, Wan Y et al. Association of H. pylori infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7 (6): 801–804
- 69 Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1636–1644
- 70 *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49 (3): 347–353
- 71 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159 (3): 252–258
- 72 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330 (18): 1267–1271
- 73 Lehours P, Dupouy S, Bergey B et al. Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Gut* 2004; 53 (7): 931–937
- 74 Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 59–97
- 75 Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 821–828
- 76 Noone PA, Waclawski ER, Watt AD. Are endoscopy nurses at risk of infection with *Helicobacter pylori* from their work? *Occup Med* 2006; 56 (2): 122–128
- 77 Mastromarino P, Conti C, Donato K et al. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *J Hosp Infect* 2005; 60 (3): 261–268
- 78 Matsuda R, Morizane T. *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: a 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005; 10 (4): 307–311
- 79 Kim N, Lim SH, Lee KH et al. Seroconversion of *Helicobacter pylori* in Korean male employees. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (9): 1021–1027
- 80 Braden B, Duan LP, Caspary WF et al. Endoscopy is not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection— but medical practice is. *Gastrointest Endosc* 1997; 46 (4): 305–310
- 81 Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109 (1): 136–141
- 82 Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting

- a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (10): 2125–2129
- 83 *Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB et al.* Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (7): 742–746
 - 84 *Juttner S, Vieth M, Miehlike S et al.* Reliable detection of macrolide-resistant *Helicobacter pylori* via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue. *Mod Pathol* 2004; 17 (6): 684–689
 - 85 *Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K et al.* Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (6): 1718–1722
 - 86 *Gisbert JP, Pajares JM.* Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (10): 1001–1017
 - 87 *Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U et al.* Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2100–2104
 - 88 *Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V.* Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1921–1930
 - 89 *Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ.* Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori Serology Study Group.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14 (5): 428–433
 - 90 *Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH et al.* Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (6): 1138–1144
 - 91 *Bayerdorffer E, Oertel H, Lehn N et al.* Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42 (8): 834–839
 - 92 *Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (10): 1161–1181
 - 93 *Stolte M, Muller H, Talley NJ et al.* In patients with *Helicobacter pylori* gastritis and functional dyspepsia, a biopsy from the incisura angularis provides useful diagnostic information. *Pathol Res Pract* 2006; 202 (6): 405–413
 - 94 Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41 (Suppl 2): S1–S9
 - 95 *Megraud F, Lehours P.* *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (2): 280–322
 - 96 *Woo JS, El Zimaity HM, Genta RM et al.* The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter* 1996; 1 (4): 256–259
 - 97 *Tepes B.* Comparison of two invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after antimicrobial therapy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (3): 330–332
 - 98 *van IJzendoorn MC, Laheij RJ, de Boer WA et al.* The importance of corpus biopsies for the determination of *Helicobacter pylori* infection. *Neth J Med* 2005; 63 (4): 141–145
 - 99 *Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F et al.* European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (9): 927–931
 - 100 *Hackelsberger A, Schultze V, Peitz U et al.* Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicenter study. *Helicobacter* 1998; 3 (3): 179–183
 - 101 *Peitz U, Baumann M, Tillenburg B et al.* (Insufficient validity of a rapid blood test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection). *Med Klin* 2001; 96 (12): 703–707
 - 102 *Hoang TT, Rehnberg AS, Wheelton TU et al.* Comparison of the performance of serological kits for *Helicobacter pylori* infection with European and Asian study populations. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (11): 1112–1117
 - 103 *Suerbaum S, Achtman M.* *Helicobacter pylori*: recombination, population structure and human migrations. *Int J Med Microbiol* 2004; 294 (2–3): 133–139
 - 104 *Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al.* *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121 (4): 784–791
 - 105 *Capurso G, Carnuccio A, Lahner E et al.* Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative 13C-urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (10): 1453–1460
 - 106 *Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (2): 138–141
 - 107 *Korstanje A, van Eeden S, Offerhaus GJ et al.* The 13carbon urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in subjects with atrophic gastritis: evaluation in a primary care setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (4): 643–650
 - 108 *Lahner E, Vaira D, Figura N et al.* Role of noninvasive tests (C-urea breath test and stool antigen test) as additional tools in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic body gastritis. *Helicobacter* 2004; 9 (5): 436–442
 - 109 *Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A et al.* Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 291–295
 - 110 *Schilling D, Jakobs R, Peitz U et al.* Diagnostic accuracy of (13)C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion* 2001; 63 (1): 8–13
 - 111 *Laine LA, Nathwani RA, Naritoku W.* The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at the time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (6): 853–859
 - 112 *Lee JM, Breslin NP, Fallon C et al.* Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (5): 1166–1170
 - 113 *Peitz U, Leodolter A, Wex T et al.* Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (2): 141–146
 - 114 *Gisbert JP, Abaira V.* Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (4): 848–863
 - 115 *Schilling D, Demel A, Adamek HE et al.* A negative rapid urease test is unreliable for exclusion of *Helicobacter pylori* infection during acute phase of ulcer bleeding. A prospective case control study. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (4): 217–221
 - 116 *Brandi G, Biavati B, Calabrese C et al.* Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1756–1761
 - 117 *Urita Y, Hike K, Torii N et al.* Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of 13C-urea breath test. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (4): 744–747
 - 118 *MacOni G, Vago L, Galletta G et al.* Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (3): 327–331
 - 119 *Stolte M, Wellens E, Bethke B et al.* *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection transmitted by animals? *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (12): 1061–1064
 - 120 *Chey WD, Woods M, Scheiman JM et al.* Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (3): 446–450
 - 121 *Laine L, Estrada R, Trujillo M et al.* Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129 (7): 547–550
 - 122 *Gatta L, Vakil N, Ricci C et al.* Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (5): 823–829
 - 123 *Graham DY, Opekun AR, Hammoud F et al.* Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (5): 1005–1009
 - 124 *Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V et al.* Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (1): 117–122
 - 125 *Mana F, Van Laere W, Bossuyt A et al.* The early effect of proton pump inhibitor therapy on the accuracy of the 13C-urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (1): 28–32
 - 126 *Manes G, Balzano A, Iaquinio G et al.* Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (1): 73–79

- 127 *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56 (6): 772–781
- 128 *Stolte M, Stadelmann O, Bethke B et al.* Relationships between the degree of Helicobacter pylori colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995; 33 (2): 89–93
- 129 *Grimley CE, Holder RL, Loft DE et al.* Helicobacter pylori-associated antibodies in patients with duodenal ulcer, gastric and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (5): 503–509
- 130 *Han SR, Schneider T, Loos M et al.* One-step polymerase chain reaction-based typing of Helicobacter pylori vacA gene: association with gastric histopathology. *Med Microbiol Immunol* 1999; 188 (3): 131–138
- 131 *Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F et al.* Seroprevalence of eight Helicobacter pylori antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (7): 721–726
- 132 *Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S et al.* Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (17): 1328–1334
- 133 *Scholte GH, van Doorn LJ, Cats A et al.* Genotyping of Helicobacter pylori in paraffin-embedded gastric biopsy specimens: relation to histological parameters and effects on therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (7): 1687–1695
- 134 *Kodama K, Ito A, Nishizono A et al.* Divergence of virulence factors of Helicobacter pylori among clinical isolates does not correlate with disease specificity. *J Gastroenterol* 1999; 34 (Suppl 11): 6–9
- 135 *Breuer T, Graham DY.* Costs of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (3): 725–729
- 136 *Romano M, Marmo R, Cuomo A et al.* Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of Helicobacter pylori. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1 (4): 273–278
- 137 *Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S et al.* Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11 (4): 237–242
- 138 *Malfertheiner P, Peitz U, Wolle K et al.* Helicobacter pylori infection – an update for 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129 (34–35): 1821–1826
- 139 *Best LM, Haldane DJ, Keelan M et al.* Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of Helicobacter pylori and correlation between agar dilution and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (10): 3138–3144
- 140 *Grignon B, Tankovic J, Megraud F et al.* Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of Helicobacter pylori. *Microb Drug Resist* 2002; 8 (1): 61–66
- 141 *Perna F, Gatta L, Figura N et al.* Susceptibility of Helicobacter pylori to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (10): 2157–2161
- 142 *Ford AC, Delaney BC, Forman D et al.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003840
- 143 *Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS.* Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (9): 1409–1415
- 144 *Leodolter A, Kulig M, Brasch H et al.* A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (12): 1949–1958
- 145 *Liu CC, Lee CL, Chan CC et al.* Maintenance treatment is not necessary after Helicobacter pylori eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (17): 2020–2024
- 146 *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56 (6): 772–781
- 147 *Sharma VK, Sahai AV, Corder FA et al.* Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (12): 1939–1947
- 148 *Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J.* The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 950–954
- 149 *Blum AL TNO.* Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (26): 1875–1881
- 150 *Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V et al.* Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2329–2336
- 151 *Kamada T, Haruma K, Hata J et al.* The long-term effect of Helicobacter pylori eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (2): 245–252
- 152 *Koskenpato J.* Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96 (10): 2866–2872
- 153 *Malfertheiner P.* Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 18 (6): 615–625
- 154 *McColl K.* Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England journal of medicine* 1998; 339 (26): 1869–1874
- 155 *McNamara D, Buckley M, Gilvary J et al.* Does Helicobacter pylori eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002; 7 (5): 317–321
- 156 *Talley NJ VN.* Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England journal of medicine* 1999; 341 (15): 1106–1111
- 157 *Veldhuyzen vZ, Fedorak RN, Lambert J et al.* Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (9): 1963–1969
- 158 *Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA et al.* Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (1): 47–50
- 159 *Loo VG, Poirier L, Miller MA et al.* A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of Clostridium difficile-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2442–2449
- 160 *Delaney JA, Dial S, Barkun A et al.* Antimicrobial drugs and community-acquired Clostridium difficile-associated disease, UK. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (5): 761–763
- 161 *Dial S, Delaney JA, Barkun AN et al.* Use of Gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile-Associated Disease. *JAMA* 2005; 294 (23): 2989–2995
- 162 *Drossman DA, Dumitrascu DL.* Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15 (3): 237–241
- 163 *Chiba N.* Economic evaluation of Helicobacter pylori eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of H. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 19 (3): 349–358
- 164 *Talley NJ.* American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129 (5): 1753–1755
- 165 *Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al.* Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD002096
- 166 *Vakil N.* Patterns of gastritis and the effect of eradicating Helicobacter pylori on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; 24 (1): 55–63
- 167 *Wu JC, Chan FK, Ching JY et al.* Effect of Helicobacter pylori eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004; 53 (2): 174–179
- 168 *Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E et al.* Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (5): 1442–1447
- 169 *Hamada H, Haruma K, Mihara M et al.* High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (6): 729–735
- 170 *Vakil N, Hahn B, McSorley D.* Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for

- Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (1): 45–51
- 171 Laine L, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (12): 2992–2997
 - 172 Vakil N, Talley NJ, Stolte M et al. Patterns of gastritis and the effect of eradicating Helicobacter pylori on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (1): 55–63
 - 173 Pilotto A, Perri F, Leandro G et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. *Gerontology* 2006; 52 (2): 99–106
 - 174 Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53 (1): 12–20
 - 175 Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease – results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (8): 1431–1442
 - 176 Moayyedi P, Bardhan C, Young L et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121 (5): 1120–1126
 - 177 Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46 (5): 615–621
 - 178 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117 (2): 319–326
 - 179 Franchini M, Cruciani M, Mengoli C et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (2): 237–246
 - 180 Chen LH, Luo HS. Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (40): 5380–5383
 - 181 Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H et al. Randomized study of Helicobacter pylori eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84 (12): 807–811
 - 182 Suzuki T, Matsushima M, Masui A et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura – a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (6): 1265–1270
 - 183 Emilia G, Longo G, Luppi M et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97 (3): 812–814
 - 184 Emilia G, Luppi M, Zucchini P et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007; 110 (12): 3833–3841
 - 185 Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N et al. Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of Helicobacter pylori in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: Helicobacter pylori as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003; 42 (10): 971–977
 - 186 Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K et al. Menetrier's disease associated with Helicobacter pylori infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (10): 1909–1912
 - 187 Yamada M, Sumazaki R, Adachi H et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (3): 182–185
 - 188 Bayerdörffer E, Ritter MM, Hatz R et al. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori – is Helicobacter pylori a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut* 1994; 35 (5): 701–704
 - 189 Madisch A, Miehke S, Neuber F et al. Healing of lymphocytic gastritis after Helicobacter pylori eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (4): 473–479
 - 190 Chen LH, Luo HS. Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (40): 5380–5383
 - 191 Choe YH, Kim SK, Son BK et al. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in pre-adolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4 (2): 135–139
 - 192 Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175–1176
 - 193 Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to Campylobacter pylori. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1269–1271
 - 194 Stolte M. H. pylori and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992; 339: 745–746
 - 195 Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 1175–1176
 - 196 Zaki M, Schubert ML. Helicobacter pylori and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1995; 108: 610–612
 - 197 Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 571–574
 - 198 Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–1131
 - 199 Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 44–49
 - 200 Myhre MJ, Isaacson PG. Primary B-cell gastric lymphoma – a reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 1987; 152: 1–11
 - 201 El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D. Houston MALT lymphoma Workshop. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 6–16
 - 202 Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361–1392
 - 203 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3849
 - 204 Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909–3918
 - 205 Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218–222
 - 206 Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628–1638
 - 207 Steinbach G, Ford R, Glober G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88–95
 - 208 Shimodaira M, Tsukamoto Y, Niwa Y et al. A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994; 73: 2709–2715
 - 209 Ruskoné-Fourmesttraux A, Dragosics B, Morgner A et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003; 52: 912–913
 - 210 Morgner A, Schmelz R, Thiede C et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3554–3566
 - 211 Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1591–1594
 - 212 Neubauer A, Thiede C, Morgner A et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1350–1355
 - 213 Wündisch T, Thiede C, Morgner A et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018–8024
 - 214 Koch P, Probst A, Berdel WE et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7050–7059

- 215 Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma – results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3874–3883
- 216 Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191–1202
- 217 Raderer M, Wöhrer S, Streubel B et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3136–3141
- 218 Flieger D, Keller R, May A et al. Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy* 2005; 37: 1174–1180
- 219 Morgner A, Miehke S, Fischbach W et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2041–2048
- 220 Chen LT, Lin JT, Tai JJ et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1345–1353
- 221 Chen LT, Lin JT, Shyu RY et al. Prospective study of Helicobacter pylori eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4245–4251
- 222 Boot H, de Jong D, van Heerde P et al. Role of Helicobacter pylori eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995; 346: 448–449
- 223 Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A et al. Malignant tumours of the stomach: Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. In Marshall B (ed). *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 593–607
- 224 Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1591–1594
- 225 Roggero E, Zucca E, Pinotti G et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1996; 124: 275–276
- 226 Neubauer A, Thiede C, Morgner A et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1350–1355
- 227 Steinbach G, Ford R, Globler G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88–95
- 228 Savio A, Zamboni G, Capelli P et al. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 116–124
- 229 Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821–828
- 230 Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut* 2001; 48: 297–303
- 231 Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 2001; 48: 454–460
- 232 Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50 (Suppl 3): 19–24
- 233 Diz-Lois Palomares MT, Souto Ruzo J, Yanez Lopez JA et al. Early-stage gastric MALT lymphomas: eradication of H. pylori and outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 669–678
- 234 Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34–37
- 235 Wundisch T, Thiede C, Morgner A et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018–8024
- 236 Wundisch T, Mosch C, Neubauer A et al. Helicobacter pylori eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Results of a 196-patient series. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2110–2114
- 237 Sackmann M, Morgner A, Rudolph B et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087–1090
- 238 Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostik P et al. Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 2002; 360: 547–548
- 239 Thiede C, Wundisch T, Alpen B et al. German MALT Lymphoma Study Group. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of Helicobacter pylori infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1600–1609
- 240 Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687
- 241 Ott G, Katzenberger T, Greiner A et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Cancer Res* 1997; 57: 3944–3948
- 242 Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 979–985
- 243 Baens M, Maes B, Steyls A et al. The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000; 156: 1433–1439
- 244 Liu H, Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39–40
- 245 Liu H, Ye H, Ruskoné-Fourmestraux A et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002; 122: 1286–1294
- 246 Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of Helicobacter pylori infection. *Blood* 2000; 95: 4014–4015
- 247 Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M et al. Helicobacter pylori and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 301–309
- 248 Ye H, Dogan A, Karran L et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000; 157: 1147–1154
- 249 Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T et al. API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of H. pylori eradication treatment in low-grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 1884–1885
- 250 Raderer M, Streubel B, Wöhrer S et al. Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55: 616–618
- 251 Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1093–1103
- 252 Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916–1921
- 253 Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4157–4164
- 254 Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 10–17
- 255 Mittal B, Wasserman TH, Griffith RC. Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 780–787
- 256 Ettinger DS, Carter D. Gastric carcinoma 16 years after gastric lymphoma irradiation. *Am J Gastroenterol* 1977; 68: 485–488
- 257 Shani A, Schutt AJ, Weiland LH. Primary gastric malignant lymphoma followed by gastric adenocarcinoma: report of 4 cases and review of the literature. *Cancer* 1978; 42: 2039–2044
- 258 Bartlett DL, Karpeh Jr MS, Filippa DA et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53–62

- 259 Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S et al. The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1998; 227: 45–50
- 260 Brands F, Monig SP, Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997; 163: 803–813
- 261 Aviles A, Nambo MJ, Neri N et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240: 44–50
- 262 Aviles A, Nambo MJ, Neri N et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005; 22: 57–62
- 263 ammel P, Haioun C, Chaumette MT et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2524–2529
- 264 Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104: 532–540
- 265 Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5061–5066
- 266 Jäger G, Neumeister P, Brezinschek R et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3872–3877
- 267 Streubel B, Ye H, Du MQ et al. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004; 66: 476–480
- 268 Raderer M, Wohrer S, Bartsch R et al. Phase II study of oxaliplatin for treatment of patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8442–8446
- 269 Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102: 2741–2745
- 270 Raderer M, Jager G, Brugger S et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003; 65: 306–310
- 271 Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979–1983
- 272 Chaudhary N, Ozer H, Huard D et al. Successful treatment of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 775–778
- 273 Salar A, Bellosillo B, Serrano S et al. Persistent residual disease in t(11;18)(q21;q21) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with chemotherapy or rituximab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7361–7362
- 274 Ferreri AJ, Freschi M, Dell'Oro S et al. Prognostic significance of the histopathologic recognition of low- and high-grade components in stage I–II B-cell gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 95–102
- 275 Ferreri AJ, Montalban C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 65–71
- 276 Coiffier B, Haioun C, Ketterer N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927–1932
- 277 Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242
- 278 Watanabe T, Tada M, Nagai H et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642–648
- 279 Ekström AM, Hansson LE, Signorello LB et al. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma – a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2000; 83: 391–396
- 280 WHO/IARC. Infection with Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 177–240
- 281 Stoicov C, Saffari R, Cai X et al. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004; 341: 1–17
- 282 Ekström AM, Eriksson M, Hansson LE et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999; 59: 5932–5937
- 283 Miehlik S, Kirsch C, Agha-Amiri K et al. The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000; 87: 322–327
- 284 Ekström AM, Serafini M, Nyrén O et al. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000; 87: 133–140
- 285 González CA, Jakszyn P, Pera G et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 345–354
- 286 Sung JJ, Lin SR, Ching JY et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7–14
- 287 De Jonge PJ, Wolters LM, Steyerberg EW et al. Environmental risk factors in the development of adenocarcinoma of the oesophagus or gastric cardia: a cross-sectional study in a Dutch cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (1): 31–39
- 288 Tajima Y, Yamazaki K, Makino R et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 631–638
- 289 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (3): 354–362
- 290 Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 557–560
- 291 Matsuhsa T, Matsukura N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in Helicobacter pylori-positive Asian populations: age-, gender-, and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 324–328
- 292 Imagawa S, Yoshihara M, Ito M et al. Evaluation of Gastric Cancer Risk Using Topography of Histological Gastritis: A Large-scaled Cross-sectional Study. *Dig Dis Sci* 2007; 13: Epub ahead of print
- 293 Miehlik S, Hackelsberger A, Meining A et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. *Br J Cancer* 1998; 78: 263–266
- 294 Meining AG, Bayerdörffer E, Stolte M. Helicobacter pylori gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 717–720
- 295 Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 770–773
- 296 Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437: 581–590
- 297 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–781
- 298 Wong BC, Lam SK, Wong WM et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187–194
- 299 Forman D, Graham DY. Review article: impact of Helicobacter pylori on society-role for a strategy of 'search and eradicate'. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (Suppl 1): 17–21
- 300 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343–357
- 301 Janssen MJ, Laheij RJ et al. The influence of pretreatment on cure rates of Helicobacter pylori eradication. *Neth J Med* 2004; 62: 192–196
- 302 Laheij RJ, Rossum LG et al. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection – a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (7): 857–864
- 303 Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374–1384
- 304 van der Wouden EJ, Thijs JC et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1751–1759
- 305 Fuccio L, Minardi ME et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553–562

- 306 Furuta T, Shirai N et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153–167
- 307 Gisbert JP, Khorrami S et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617–629
- 308 Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; 118 (Suppl 1): S2–S8
- 309 Huang JQ, Zheng GF et al. Do patients with non-ulcer dyspepsia respond differently to Helicobacter pylori eradication treatments from those with peptic ulcer disease? A systematic review. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2726–2732
- 310 Klotz U, Schwab M et al. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2–8
- 311 Lind T, Megraud F et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248–253
- 312 Malfertheiner P, Bayerdorffer E et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on Helicobacter pylori infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 703–712
- 313 Malfertheiner P, Peitz U et al. What constitutes failure for Helicobacter pylori eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Suppl B): 53B–57B
- 314 Malfertheiner P, Megraud F et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–781
- 315 Moayyedi P, Soo S et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD002096
- 316 Morgner A, Labenz J et al. Effective regimens for the treatment of Helicobacter pylori infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 995–1016
- 317 Padol S, Yuan Y et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1467–1475
- 318 Treiber G, Malfertheiner P et al. Treatment and dosing of Helicobacter pylori infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 329–350
- 319 Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133: 985–1001
- 320 Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for Helicobacter pylori and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997; 113: S126–S130
- 321 Graham DY, Lu H et al. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275–278
- 322 Calvet X, Garcia N et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603–609
- 323 Chiba N, Rao BV et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716–1727
- 324 Gisbert JP, Khorrami S et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists – their efficacy with antibiotics in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 757–766
- 325 Graham DY, Hammoud F et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1229–1236
- 326 Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 719–729
- 327 Treiber G. The influence of drug dosage on Helicobacter pylori eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 246–257
- 328 Treiber G. Treating H. pylori shorter than one week – a real future perspective? *Z Gastroenterol* 2000; 38: 807–812
- 329 Unge P. Antimicrobial treatment of H. pylori infection – a pooled efficacy analysis of eradication therapies. *Eur J Surg Suppl* 1998; 582: 16–26
- 330 Ford AC, Delaney BC et al. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833–1855
- 331 Gene E, Calvet X et al. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137–1143
- 332 Kist M. Helicobacter pylori: primary antimicrobial resistance and first-line treatment strategies. *Euro Surveill* 2007; 12: E1–E2
- 333 Taylor JL, Zagari M et al. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of Helicobacter pylori. *Arch Intern Med* 1997; 157: 87–97
- 334 Wolle K, Leodolter A et al. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51: 705–709
- 335 Fischbach LA, van Zanten S et al. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071–1082
- 336 Neville PM, Everett S et al. The optimal antibiotic combination in a 5-day Helicobacter pylori eradication regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 497–501
- 337 Treiber G, Wittig J et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002; 162: 153–160
- 338 Vaira D, Zullo A et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556–563
- 339 Zullo A, De Francesco V et al. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353–1357
- 340 Treiber G, Malfertheiner P et al. Treatment and dosing of Helicobacter pylori infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 329–350
- 341 Janssen MJ, Laheij RJ et al. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 341–345
- 342 Klotz U, Schwab M et al. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2–8
- 343 de Bortoli N, Leonardi G et al. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951–956
- 344 Gotteland M, Brunser O et al. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077–1086
- 345 Tong JL, Ran ZH et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 55–68
- 346 Leodolter A, Kulig M et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949–1958
- 347 Treiber G, Lambert JR. The impact of Helicobacter pylori eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1080–1084
- 348 Adamek RJ, Opferkuch W et al. Cure of Helicobacter pylori infection: role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 98–100
- 349 van der Wouden EJ, Thijs JC et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1751–1759
- 350 Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori „rescue“ therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005; 10: 363–372
- 351 Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35–44
- 352 Miehlik S, Schneider-Brachert W, Kirsch C et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2008; 13: 69–74
- 353 Yuan Y, Thabane L et al. Levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure: how strong is the evidence? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1283–1285; author reply 1285–1286

- 354 Koletzko S, Feydt-Schmidt A. Infants differ from teenagers: use of non-invasive tests for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1047–1052
- 355 Jones N, Fallone C, Flook N et al. Consensus Conference: Update on the Management of *Helicobacter pylori* – An evidence-based evaluation of *Helicobacter pylori* infection and clinical sequelae in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 398–408
- 356 Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: A consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207–213
- 357 Koletzko S, Richy F, Bontems P et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55: 1711–1716
- 358 Kurugoglu S, Mihmanli I, Celkan T et al. Radiological features in paediatric primary gastric MALT lymphoma and association with *Helicobacter pylori*. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 82–87
- 359 Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1461–1468
- 360 Khurana R, Fischbach L, Chiba N et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 523–536
- 361 Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007; 12: 150–156
- 362 Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1119–1123
- 363 Rowland M, Kumar D, Daly L et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117: 336–341
- 364 Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527–1537
- 365 Kohli R, Li BUK. Differential diagnosis of recurrent abdominal pain: new considerations. *Pediatric Annals* 2004; 33: 113–122
- 366 Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1868–1875
- 367 Hyams JS, Burke G, Davis PM et al. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996; 129: 220–226
- 368 Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: A field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165–170
- 369 Tindberg Y, Nyren O, Blennow M et al. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 33–38
- 370 Falsafi T, Valizadeh N, Sepehr S et al. Application of a stool antigen test to evaluate the incidence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents from Tehran, Iran. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1094–1097
- 371 Leandro Liberato SV, Hernandez Galindo M, Torroba Alvarez L et al. *Helicobacter pylori* infection in the child population in Spain: prevalence, related factors and influence on growth. *Ann Pediatr* 2005; 63: 489–494
- 372 Bode G, Brenner H, Adler G et al. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res* 2003; 54: 417–421
- 373 Bode G, Rothenbacher D, Brenner H et al. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101: 634–637
- 374 Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729–734
- 375 Macarthur C, Saunders N, Feldman W et al. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 822–823
- 376 Kalach N, Mention K, Guimber D et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005; 115: 17–21
- 377 Das BK, Kakkar S, Dixit VK et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 250–252
- 378 Frank F, Stricker T, Stallmach T et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424–427
- 379 Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter* 2001; 6: 244–248
- 380 Alfven G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 43–49
- 381 Ukrapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J* 2004; 45: 121–124
- 382 Ashorn M, Rago T, Kokkonen J et al. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 646–650
- 383 Rafey M, Jafari-Rouhi AH, Gassemi BA et al. Relationship between endoscopic nodular gastritis and *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 138–139
- 384 Bahu MC, da Silveira TR, Maguilnick I et al. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 217–222
- 385 Luzza F, Pensabene L, Imeneo M et al. Antral nodularity and positive CagA serology are distinct and relevant markers of severe gastric inflammation in children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7: 46–52
- 386 Ganga ZP, Michaud L, Vincent P et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. *Pediatrics* 1999; 104: 216–221
- 387 Barabino A, Dufour C, Marino CE et al. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: Further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 (1): 116–119
- 388 Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 701–705
- 389 Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000; 89: 154–157
- 390 Choe YH, Kim SK, Son BK et al. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4: 135–139
- 391 Emin-Kurekci A, Avni-Atay A, Umit-Sarici S et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005; 51: 166–169
- 392 Gessner BD, Baggett HC, Muth PT et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006; 193: 537–546
- 393 Kerr JG, Al-Khattaf A, Barson AJ et al. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 2000; 83: 429–434
- 394 Karlidag T, Bulut Y, Keles E et al. Detection of *Helicobacter pylori* in children with otitis media with effusion: a preliminary report. *Laryngoscope* 2005; 115: 1262–1265
- 395 Koletzko S, Konstantopoulos N, Lehn N et al. Control your controls and conclusions. *Arch Dis Child* 2001; 84: 525
- 396 Bitar M, Mahfouz R, Soweid A et al. Does *Helicobacter pylori* colonize the nasopharynx of children and contribute to their middle ear disease? *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 154–159
- 397 Vaira D, Menegatti M, Salardi S et al. *Helicobacter pylori* and diminished growth in children: is it simply a marker of deprivation? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 129–133
- 398 Richter T, Richter T, List S et al. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 472–475
- 399 Oderda G, Palli D, Saieva C et al. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study. The Italian Study Group on Short Stature and H pylori. *BMJ* 1998; 317: 514–515
- 400 Pitkaranta A, Kolho KL, Rautelin H. *Helicobacter pylori* in children who are prone to upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 256–258

- 401 *Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B et al.* Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 85–91
- 402 *Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P et al.* Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with standardized and simplified 13C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 275–280
- 403 *Megraud F.* Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146: 198–203
- 404 *Kato S, Ozawa K, Konno M et al.* Diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1668–1673
- 405 *Herold R, Becker M.* 13C-urea breath test threshold calculation and evaluation for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 12
- 406 *Koletzko S.* Noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in children. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 433–439
- 407 *Imrie C, Rowland M, Bourke B et al.* Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr* 2001; 139: 734–737
- 408 *Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ et al.* Normalizing results of 13C-urea breath testing for CO₂ production rates in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 297–301
- 409 *Graham DY, Opekun AR, Jogi M et al.* False negative urea breath tests with H₂-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004; 9: 17–27
- 410 *Graham DY, Opekun AR, Hammoud F et al.* Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005–1009
- 411 *Megraud F.* Non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicentric European study. *J Pediatr* 2005; 146: 198–203
- 412 *Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D et al.* Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52: 804–806
- 413 *Schwarzer A, Lottspeich C, Russmann H et al.* Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 475–480
- 414 *Hino B, Eliakim R, Levine A et al.* Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 519–523
- 415 *Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V.* Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921–1930
- 416 *Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C et al.* Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 677–683
- 417 *Makrithathis A, Barousch W, Pasching E et al.* Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from Pediatric Patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3710–3714
- 418 *Antos D, Crone J, Konstantopoulos N et al.* Evaluation of a novel rapid one-step immunochromatographic assay for detection of monoclonal *Helicobacter pylori* antigen in stool samples from children. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2598–2601
- 419 *Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K et al.* Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1718–1722
- 420 *Oliveira AMR, Rocha GA, Queiroz DM et al.* Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer (see comments). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 157–161
- 421 *Kindermann A, Konstantopoulos N, Lehn N et al.* Evaluation of two commercial enzyme immunoassays, testing immunoglobulin G (IgG) and IgA responses, for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3591–3596
- 422 *Rocha GA, Oliveira AM, Queiroz DM et al.* Immunoblot analysis of humoral immune response to *Helicobacter pylori* in children with and without duodenal ulcer. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1777–1781
- 423 *Ni YH, Lin JT, Huang SF et al.* Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children (see comments). *J Pediatr* 2000; 136: 823–827
- 424 *Raymond J, Sauvestre C, Kalach N et al.* Immunoblotting and serology for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 118–121
- 425 *Raymond J, Sauvestre C, Kalach N et al.* Evaluation of a new serologic test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 192–198
- 426 *Kalach N, Benhamou PH, Campeotto F et al.* Clarithromycin resistance and eradication of *Helicobacter pylori* in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2134–2135
- 427 *Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P et al.* Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51: 705–709
- 428 *Pohle T, Stoll R, Kirchner T et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole, roxithromycin and metronidazole – an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1273–1278
- 429 *Megraud F, Lehn N, Lind T et al.* Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2747–2752
- 430 *Arenz T, Antos D, Russmann H et al.* Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 180–184
- 431 *Feydt-Schmidt A, Russmann H, Lehn N et al.* Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in gastric biopsies from children. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2073–2079
- 432 *Rüssmann H, Feydt-Schmidt A, Adler K et al.* Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded and in shock-frozen gastric biopsy samples by fluorescent in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 813–815
- 433 *Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA et al.* Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410–414
- 434 *Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al.* Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5604–5608
- 435 *Crone J, Granditsch G, Huber WD et al.* *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997–2000. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 368–371
- 436 *Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP et al.* Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414–1419
- 437 *Zullo A, Francesco, V et al.* The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353–1357
- 438 *Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W et al.* A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8: 310–319
- 439 *Gatta L, Vakil N, Ricci C et al.* Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 823–829
- 440 *Miehlke S, Bayerdorffer E, Lehn N et al.* Recurrence of duodenal ulcers during five years of follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 975–978
- 441 *Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH et al.* High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 394–397
- 442 *Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126–130
- 443 *Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA.* Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–2099
- 444 *Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W et al.* Effect of Risk Factors on Complicated and Uncomplicated Ulcers in the TARGET Lumiracoxib Outcomes Study. *Gastroenterology* 2007; 133: 57–64
- 445 *Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al.* Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-in-

- flammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1566
- 446 Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27–31
- 447 Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701–710
- 448 Miyake K, Ueki N, Suzuki K et al. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (Suppl 2): 67–72
- 449 Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68: 198–208
- 450 Labenz J, Blum AL, Bolten WW et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51: 329–335
- 451 Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169–175
- 452 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255
- 453 Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528
- 454 Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104–2110
- 455 Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038–1043
- 456 Hooper L, Brown TJ, Elliott R et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 948
- 457 Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308
- 458 Rostom A, Muir K, Dube C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 818–828, 828 e811–815; quiz 768
- 459 Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626
- 460 Goldstein JL, Cryer B, Amer F et al. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1167–1174
- 461 Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM et al. Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 497–506
- 462 Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9–13
- 463 Lai KC, Lau CS, Ip WY et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 799–805
- 464 Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411–1418
- 465 Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829–836
- 466 Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998; 352: 1016–1021
- 467 Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973
- 468 Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–830
- 469 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416
- 470 Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ et al. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin – analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995; 37: 509–511
- 471 Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801
- 472 Lanas A, Fuentes J, Benito R et al. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779–786
- 473 Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033–2038
- 474 Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–244
- 475 Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860–865
- 476 Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined anti-thrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726
- 477 Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–869
- 478 Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–266
- 479 Guslandi M, Tittobello A. Symptomatic response to omeprazole in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 159–160
- 480 Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 317–319
- 481 Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1882–1886
- 482 Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JT, Tersmette M et al. Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulcerations in HIV-infected patients. *J Med Virol* 1996; 49: 29–33
- 483 Peter A, Telkes G, Varga M et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004; 18: 580–584
- 484 Pruitt Jr BA, Foley FD, Moncrief JA. Curling's ulcer: a clinical-pathology study of 323 cases. *Ann Surg* 1970; 172: 523–539
- 485 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377–381
- 486 Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996; 275: 308–314
- 487 Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54: 581–596
- 488 Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DW. Fulminant peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenesis, prevention, and management. *Crit Care Med* 1992; 20: 354–359
- 489 Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence. *J Hosp Med* 2007; 2: 86–92