

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Blutungskomplikationen der peptischen Ulkuskrankheit in der
Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg
im Zeitverlauf von 2001 bis 2002 und von 2006 bis 2010**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Radovan Breja
aus	Humenné, Slowakei
Magdeburg	2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Radovan Breja:

Blutungskomplikationen der peptischen Ulkuskrankheit in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg im Zeitverlauf von 2001 bis 2002 und von 2006 bis 2010. - 2013. - 77 Bl. : 11 Abb., 23 Tab.

Kurzreferat

In dieser Arbeit wurde eine Analyse der Patienten mit peptischem Ulkus und Blutungskomplikationen, die in den Zeiträumen von 2001 bis 2002 und von 2006 bis 2010 in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikum Magdeburg diagnostiziert und behandelt wurden, durchgeführt. Schwerpunkt der Analyse waren hierbei demographische Daten, Risikofaktoren der Ulkuskrankheit und der Ulkusblutung, die klinische Manifestation und Therapien der Ulkusblutung sowie der klinische Verlauf. Es wurden die Daten von insgesamt 1007 Patienten ausgewertet.

Die Ulkuskrankheit betrifft mehr Männer als Frauen und bevorzugt im Alter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Die Lokalisation des Ulkus ist am häufigsten im Antrum ventriculi oder im Bulbus duodeni. In der Ätiologie der Ulkuskrankheit und Ulkusblutung spielen *H. pylori*-Infektion und Einnahme von ASS beziehungsweise NSAR die Hauptrolle. Zu weiteren Risikofaktoren für die Ulkusblutung zählen die Ulkusgröße und Einnahme von Antikoagulantien. Das am häufigsten (in ca. 25% der Fälle) endoskopisch diagnostizierte Stadium blutender Ulzera war Forrest Ib-Stadium. Die am häufigsten dokumentierte klinische Blutungsmanifestation war Teerstuhl (in 54,6% der Fälle). Die kombinierte Therapie mit Protonpumpenhemmer und endoskopischer Behandlung hat sich bei fast allen Patienten mit Ulkusblutung (in 98,5% der Fälle) als wirksam erwiesen. Als negative prognostische Faktoren bezüglich der Mortalität zeigten sich Re-Blutung und Alter des Patienten. Eine Re-Blutung wurde in ca. 10% der Fälle beschrieben. Die Gesamtmortalität der Patienten mit der Ulkusblutung betrug 6,4%. Im Zeitverlauf fanden sich Unterschiede in der Ätiologie der Ulkuskrankheit mit Abnahme von *H. pylori* bedingten Ulzera und Zunahme von ASS/NSAR bedingten Ulzera. In allen anderen untersuchten Parametern wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Schlüsselwörter

- Ulkuskrankheit
- Ulkusblutung
- *Helicobacter pylori*-Infektion
- ASS/NSAR-Einnahme
- Protonpumpeninhibitor
- Endoskopie

Inhaltverzeichnis

1	EINFÜHRUNG.....	7
1.1	Definition und Pathogenese des peptischen Ulkus.....	9
1.2	Epidemiologie der peptischen Ulkuskrankheit.....	10
1.3	Risikofaktoren der Ulkuskrankheit.....	11
1.3.1	<i>Helicobacter pylori</i>	11
1.3.2	NSAR.....	16
1.4	Blutungskomplikationen des peptischen Ulkus.....	17
1.4.1	Therapie der Ulkusblutung.....	20
1.4.2	Nachbetreuung bei der Ulkusblutung.....	23
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG.....	25
3	PATIENTEN UND METHODEN.....	26
3.1	Patienten.....	26
3.2	Methoden.....	26
3.3	Statistische Analyse.....	29
4	ERGEBNISSE.....	30
4.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten.....	30
4.2	Charakterisierung der Ulzera.....	31
4.2.1	Ulkuslokalisation.....	31
4.2.2	Ätiologie der Ulzera.....	32
4.3	Blutungskomplikationen.....	34
4.4	Risikofaktoren der Ulkusblutung.....	35
4.4.1	<i>Helicobacter pylori</i>	35
4.4.2	ASS und NSAR.....	37

4.4.3	<i>H.pylori</i> und ASS/NSAR.....	38
4.4.4	Antikoagulation.....	39
4.4.5	Ulkusgröße.....	40
4.5	Endoskopische Charakterisierung des blutenden Ulkus...	41
4.6	Klinische Manifestation der Ulkusblutung.....	41
4.7	Therapie der Ulkusblutung.....	42
4.8	Re-Blutung.....	43
4.9	Risikofaktoren der Re-Blutung.....	44
4.10	30-Tages-„outcome“	46
4.11	Zusammenfassende Betrachtung.....	47
5	DISKUSSION.....	48
5.1	Studiendesign.....	48
5.2	Demographische Daten.....	49
5.3	Charakterisierung der Ulzera.....	49
5.4	Blutungskomplikationen.....	51
5.5	Therapie der Ulkusblutung.....	54
5.6	Ausblick.....	56
6	ZUSAMMENFASSUNG	57
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Danksagung.....	74
9	Eidesstattliche Erklärung.....	75
10	Lebenslauf.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APC	Argon-Plasma-Coagulation
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CagA	“cytotoxin-associated gene A”
CD	„cluster of differentiation“
COX	Cyclooxygenase
EGF	„epidermal growth factor“
ELISA	“enzyme linked immunosorbent assay”
HLA	„human leukocyte antigen“
HUT	<i>Helicobacter</i> -Urease-Test
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INF	Interferon
MIF	Makrophagenmigration-inhibitorischer Faktor
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OTSC	„over the scope clip“
PPI	Protonpumpeninhibitor
Tab.	Tabelle
TAE	Transkathetrale arterielle Embolisation
TGF	“tumor growth factor”
Th	T-Helferzellen
VacA	„vacuolating cytotoxin“

1. EINFÜHRUNG

Die peptische Ulkuskrankheit beinhaltet sowohl Magen- als auch Duodenalulzera und gehörte in den letzten zwei Jahrhunderten zu den wichtigsten Ursachen der Morbidität und Mortalität weltweit. Nach den epidemiologischen Studien gibt es auffällige geographische Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz der Ulkuskrankheit und ihrer Komplikationen wie Blutung oder Perforation (Goh et al. 2011, Malfertheiner et al. 2009). Die Inzidenz und die Prävalenz der unkomplizierten peptischen Ulzera (ohne Blutung oder Perforation) sind in letzten Jahrzehnten gesunken (Lau et al. 2011, Malfertheiner et al. 2009). Dies kann man auf die Klärung der Rolle von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in der Pathogenese der Ulkuskrankheit sowie auf die Entwicklung und die Einleitung der potenten magensäurehemmenden Medikamente zurückführen (Bashinskaya et al. 2011, Malfertheiner et al. 2009). Dem gegenüber ist nach den Literaturangaben die Inzidenz der Ulkuskomplikationen wie Blutung und Perforation relativ stabil mit ca. 70 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr (Lin et al. 2011) (Tab. 1).

Tab. 1: Inzidenz der Ulkusblutung pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Quelle	Land	Jahr	Zahl
Higham	England	1996-98	57
Ohmann	Deutschland	1999-2000	48
Hermansson	Sweden	2002	40
Ahsberg	Sweden	2004	32
Bae	Korea	2006-07	22
Bakkevold	Norwegen	2007-08	45
Ljubicic	Kroatien	2005-09	40

Peptische Ulzera bleiben mit ca. 28-59% die häufigste Ursache für die obere gastrointestinale Blutung (Tab.2).

Tab.2: Peptisches Ulkus als Ursache für die obere gastrointestinale Blutung (modifiziert nach van Leerdam et al.2007).

Quelle	Land	Jahr	Anteil
Blatchford	Schottland	1992-93	27%
Rockall	Großbritannien	1993	32%
Thomopoulos	Griechenland	2000-01	59%
Van Leerdam	Niederlande	2003	46%
Tammaro	Italien	2007-08	50%
Manguso	Italien	2008	50%
Kaviani	Iran	2009	44%
Morales-Uribe	Kolumbien	2011	41%
Elghuel	Libyen	2011	37%

Das Vorhandensein einer *H. pylori*-Infektion und der Gebrauch von Acetylsalicylsäure (ASS) und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sind die wichtigste Risikofaktoren für die Blutungskomplikationen der Ulkuskrankheit (*Chang et al. 2011, Lau et al. 2011*). Die Frühmortalität (bis zu 30-Tag nach dem Ereignis) der Blutungskomplikationen reicht von 2,15% (*Bae et al. 2011*) bis zu 13% (*van Leerdam et al. 2003*) (Tab.3). Die Mortalität steigt stark mit dem Alter.

Tab.3: Mortalität (%) der Ulkusblutung.

Quelle	Land	Jahr	Zahl
van Leerdam	Niederlande	2000	13%
Thomopoulos	Griechenland	2001-03	2,4%
Sadic	Schweden	2004	3,4%
Mose	Dänemark	2006	10,7%
Peetsalu	Estland	2005-07	4,4%
Bae	Korea	2006-07	2,15%
Holland	Australien	2004-08	3%
Ljubicic	Kroatien	2005-09	4,6%
Kaviani	Iran	2009	5%

1.1 Definition und Pathogenese des peptischen Ulkus

Die Diagnose eines peptischen Ulkus wird heutzutage endoskopisch gestellt, wenn eine Schleimhautläsion, die 5 mm und größer im Durchmesser ist, im Magen oder im Zwölffingerdarm vorliegt (*Malfertheiner et al. 2009*). Nach der pathologischen Definition handelt es sich um einen Mukosadefekt, der die Muscularis mucosae überschreitet. Das peptische Ulkus kann einzeln oder multipel auftreten. Die typische Lokalisation des duodenalen Ulkus ist im Bulbus duodeni, im Magen kommt das Ulkus im Antrum am häufigsten vor.

Die Entstehung des peptischen Ulkus ist komplex und resultiert aus dem Ungleichgewicht zwischen den aggressiven luminalen Faktoren und den protektiven Faktoren, welche die schützenden Funktionen der Schleimhautbarriere sichern. Als grundlegender Mechanismus der Ulkuserstehung wird der Zusammenbruch der Schleimhautbarriere angesehen. Zur aggressiven luminalen Faktoren gehören Magensäure und Pepsin, wobei der Stellenwert der Säure durch das Schwarz'sche

Diktum „Ohne Säure kein Ulkus“ schon historisch herausstrichen wurde. Zu den protektiven Faktoren gehören Bikarbonat- und Schleimsekretion sowie die Synthese von Prostaglandinen in der Schleimhaut, Regeneration des Oberflächenepithels durch epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) der Glandula parotis und die subepitheliale Schleimhautdurchblutung. Verschiedene exogene und endogene Einflüsse (Risikofaktoren) tragen zur Ulkuserkrankung durch Erhöhung der Säuresekretion oder durch Dysbalance in der Sekretion der protektiven Faktoren bei (Malfertheiner et al. 2009). Von den exogenen Risikofaktoren sind Medikamente wie NSAR, ASS und Kortikosteroide, eine *H. pylori*-Infektion sowie Nikotin- und Alkoholabusus von wesentlicher Bedeutung. Zu den endogenen Risikofaktoren gehören zum Beispiel das Alter und der emotionale Stress.

1.2 Epidemiologie der peptischen Ulkuskrankheit

Die peptische Ulkuskrankheit bleibt weltweit eine Herausforderung, obwohl ihre Inzidenz und Prävalenz im Verlauf der letzten Jahre gesunken ist. Die jährliche Inzidenz und Prävalenz variiert in den epidemiologischen Studien in Abhängigkeit von der Region und der Datenquelle. Die Zahlen sind niedriger in den Studien, die auf Daten aus Krankenhäusern basieren im Vergleich zu Studien, die auf Daten aus der ambulanten Versorgung beruhen. Die jährliche Inzidenz der peptischen Ulkuskrankheit reicht dabei von 0,03% bis zu 0,19%, die jährliche Prävalenz beträgt zwischen 0,10% und 1,5% (Lin et al. 2011, Sung et al. 2009). Dabei ist es anzunehmen, dass ein Teil von Patienten mit der peptischen Ulkuskrankheit asymptomatisch bleibt und deswegen nicht diagnostiziert wird. So war die Prävalenz in einer schwedischen Studie, die sowohl symptomatische als auch asymptomatische Fälle beinhaltet hat ca. 4,1% (Aro et al. 2006).

Die Inzidenz- und Prävalenzabnahme der unkomplizierten Ulkuskrankheit in den letzten Jahrzehnten hängt eng mit dem Rückgang der Häufigkeit der *H. pylori*-Infektion als wichtigsten ätiologischen Faktors zusammen (Lau et al. 2011) und betrifft vor allem duodenale Ulzera (Groenen et al. 2009). Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass die *H. pylori*-Infektion die größere Bedeutung für die Entstehung von Duodenalulzera im Vergleich zu gastralen Ulzera hat.

1.3 Risikofaktoren der Ulkuskrankheit

Eine *H. pylori*-Infektion und die NSAR-Einnahme, beziehungsweise niedrig dosierte ASS (75-325mg) sind nicht nur die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren der peptischen Ulkuskrankheit und ihrer Blutungskomplikationen, sondern zeigen auch synergische Wirkung. (Kawai et al. 2010). Zu den weiteren unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung eines peptischen Ulkus gehören niedriges Bildungsniveau, Nikotinkonsum und Adipositas (BMI > 30kg/m²) (Wang et al. 2011). Auch das männliche Geschlecht und ein höheres Lebensalter gehen mit einer erhöhten Ulkusinzidenz einher (Lin et al. 2011).

1.3.1 *Helicobacter pylori*

Nach der Entdeckung des *H. pylori* im Jahr 1983 durch Warren und Marshall erkannte man die Bedeutung des Keimes für die peptische Ulkuskrankheit. *H. pylori* ist ein obligat pathogenes, Gram-negatives Bakterium, das die Magenschleimhaut besiedelt und dort eine chronisch-aktive, als Typ-B-Gastritis bezeichnete, Entzündung der Magenschleimhaut induziert, auf deren Boden sich die gastroduodenale Ulkuskrankheit entwickeln kann (Fischbach et al. 2009). 10%-20% der infizierten Menschen haben ein Lebenszeitrisiko, ein peptisches Ulkus zu entwickeln (Kusters et al. 2006). Ein unbestrittener Beweis für die Rolle des *H. pylori* als Hauptursache der peptischen Ulkuskrankheit ist die anhaltende Heilung nach der Eradikation des Keimes.

Die Interaktion zwischen *H. pylori* und dem Wirtorganismus in der Ulkuspato-genese ist komplex und wird durch andere Risikofaktoren beeinflusst. Die bestimmenden Faktoren für die Ulkuserstehung bei *H. pylori*-Infektion sind unter anderem das histologische Muster der Gastritis, Veränderungen in der Homeostase von gastralen Hormonen und der Säuresekretion, gastrale Metaplasie in Duodenum sowie Interaktionen zwischen *H. pylori* und der Schleimhautbarriere. Neben den bakteriellen Virulenzfaktoren (z.B. Vorhandensein der Cag-Pathogenitätsinsel) spielen genetische Faktoren des Wirtes eine Rolle für die molekulare Ausprägung der Entzündungsreaktion (Malfertheiner et al. 2009) (Abb.1). *H. pylori* kolonisiert die gesamte Magenschleimhaut vom präpylorischen Antrum bis zur Kardie. Bei

Patienten mit einem Ulkus duodeni ist die Infektionsdichte und der Schweregrad der durch *H. pylori* hervorgerufenen Entzündung im distalen Antrum am größten. Die säuresezernierende Korpussschleimhaut ist meist nicht betroffen bzw. weist nur einen geringen Besiedlungsgrad und eine geringfügige Gastritis auf. Die Harnstoffproduktion durch *H. pylori* an der Epitheloberfläche und den antralen Drüsen sowie die Schädigung der neuralen Verbindungen in der Schleimhaut bewirken, dass das Säureniveau im Antrum nicht adäquat registriert wird, was zu einer übermäßigen Gastrinsekretion führt (Graham et al. 1993, Olbe et al. 1995). Die resultierende Hypergastrinämie induziert eine Hyperplasie der säureproduzierenden Parietalzellen im Magenkorpus, was zu einer vermehrten Säuresekretion führt (Abb.2). Dies führt zu einer Erhöhung der Säurebelastung des Duodenums und zur Entwicklung einer gastralen Metaplasie im Bulbus duodeni, die wiederum mit *H. pylori* kolonisiert werden kann. Die dadurch entzündete Bulbusschleimhaut ist vulnerabler und begünstigt die Ulkuserstehung (Khulusi et al. 1995).

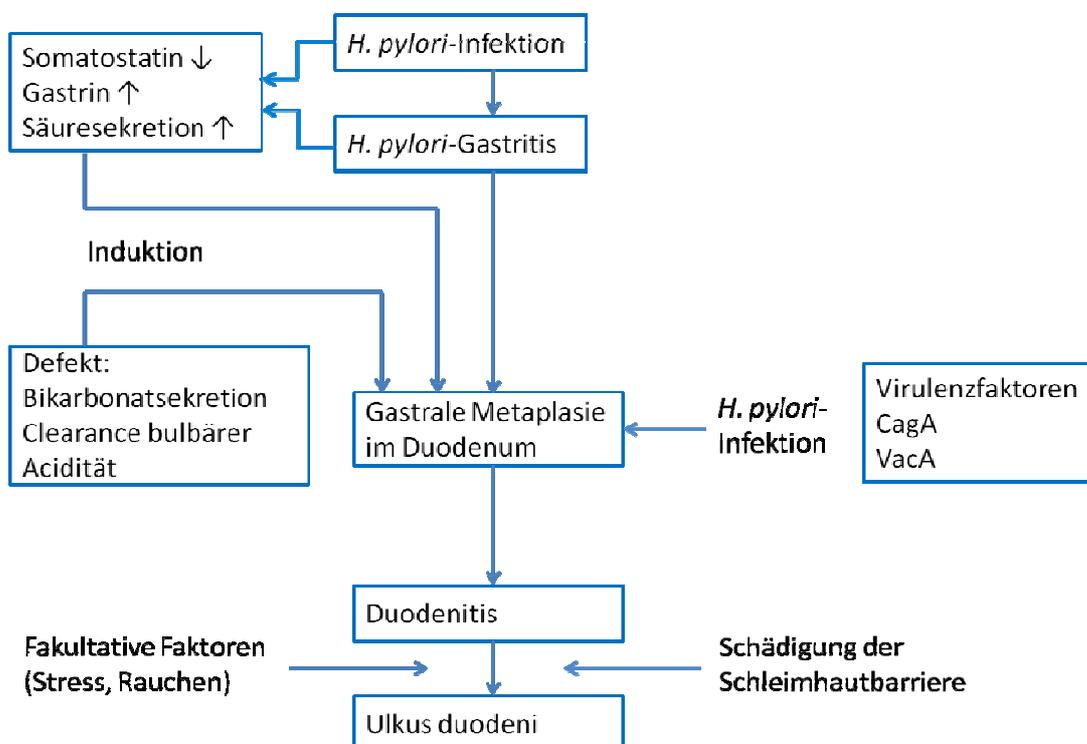


Abb.1: Pathogenese des *H. pylori* positiven Ulkus duodeni (Malfertheiner et al. 2009).

Bei den Patienten mit Ulkus ventriculi ist die Antrum- und Korpusschleimhaut durch *H. pylori* und Entzündung gleichmäßig betroffen, die Patienten zeigen eine Pangastritis.

Grundsätzlich induziert die *H. pylori*-Infektion eine mukosale Entzündungsreaktion, die durch erhöhte Freisetzung von Zytokinen (z.B. proinflammatorisch: IL-8, IL-1 β , IL-17, IL-28; regulatorisch: IL-10, IL-23, TGF- β 1) und die Infiltration der Magenschleimhaut durch immunkompetente Zellen (z.B. Neutrophile, Makrophagen) charakterisiert ist. Sowohl die eingewanderten Immunzellen als auch die Epithelzellen der Magenschleimhaut setzen Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel Leukotriene, Zytokine und reaktive Sauerstoffradikale frei, welche die Schleimhaut direkt schädigen oder die Sekretion protektiver Substanzen reduzieren. Bakterielle Antigene und freigesetzte Zytokine aktivieren T- und B-Lymphozyten, welche nachfolgend die lokale und systemische immunologische Reaktion vermitteln. Durch Freisetzung von weiteren Zytokinen und Antikörpern und durch Aktivierung der Komplementkaskade wird die Schleimhautbarriere beschädigt (Dixon 2000).

H. pylori-Stämme bei Patienten mit peptischem Ulkus besitzen eine hohe Virulenz. Sie zeigen eine erhöhte Adhäsion und produzieren in größeren Mengen Enzyme mit toxischem Potential, zum Beispiel Phospholipase A und C, welche die an Phospholipiden reiche Schicht der Magenschleimhaut schwächen (Goggin et al. 1992, Hills 1993). Die häufigste *H. pylori*-Genotypen bei Patienten mit peptischem Ulkus sind VacA-positiv und CagA-positiv. VacA ist ein Zytotoxin, das eine vakuoläre Degeneration der Magenschleimhautzellen verursacht. CagA ist ein Protein, welches die lokale entzündliche Reaktion verstärkt (Censini et al. 1996, van Doorn et al. 1998). Auch die Eigenschaften des Wirtorganismus sind von pathogenetischer Bedeutung. Kommt es einmal zur Infektion, ist *H. pylori* in der Lage, trotz systemischer immunologischer Reaktion des Wirtes jahrzehntelang im Magen zu persistieren. Der Grund dafür ist nicht vollständig verstanden. Die immunologischen Studien der systemischen und lokalen T- und B-Zell-Antwort zeigten eine erhöhte Zahl von CD4⁺- und CD8⁺-Zellen in der Magenschleimhaut der Patienten mit chronischer *H. pylori*-Gastritis, die fast ausschließlich den Th1-Phenotyp zeigten. Des Weiteren wurde eine erhöhte Expression von IL-2 in der Magenschleimhaut von infizierten Personen beobachtet. IL-2 verändert die immunologische Reaktion in Richtung Th1-Antwort (Sommer et al. 1998). Der entscheidende Mediator der CD4⁺-

Zellen-Differenzierung in den Th1-Phenotyp ist der sogenannte Makrophagenmigrationsinhibitorische Faktor (MIF). MIF ist ein multifunktionales Zytokin mit einer Verstärkerfunktion in der Entzündungskaskade und ist als präformiertes Zytokin im Zytoplasma von Makrophagen und vielen anderen Immunzellen gespeichert. Zur Freisetzung von MIF kommt es beim Stress, bei der Stimulation durch Endo- und Exotoxine oder Infektionen (Wong et al. 2009). Th1-Zellen produzieren Interferon-Gamma (INF- γ), welches die Expression von Haupthistokompatibilitätskomplex(HLA)-II-Molekülen am Schleimhautepithel induziert. Dies führt zur verstärkten Adhäsion von *H. pylori* an den epithelialen Zellen und nachfolgend zur Apoptose. So könnte die immunologische Antwort des Wirtorganismus zur Chronizität der Infektion und Entzündung beitragen. Der Th2-Phänotyp reduziert im Gegenteil die Bakterienlast durch die Induktion einer IgA-Produktion und wirkt protektiv (Sommer et al. 1998).

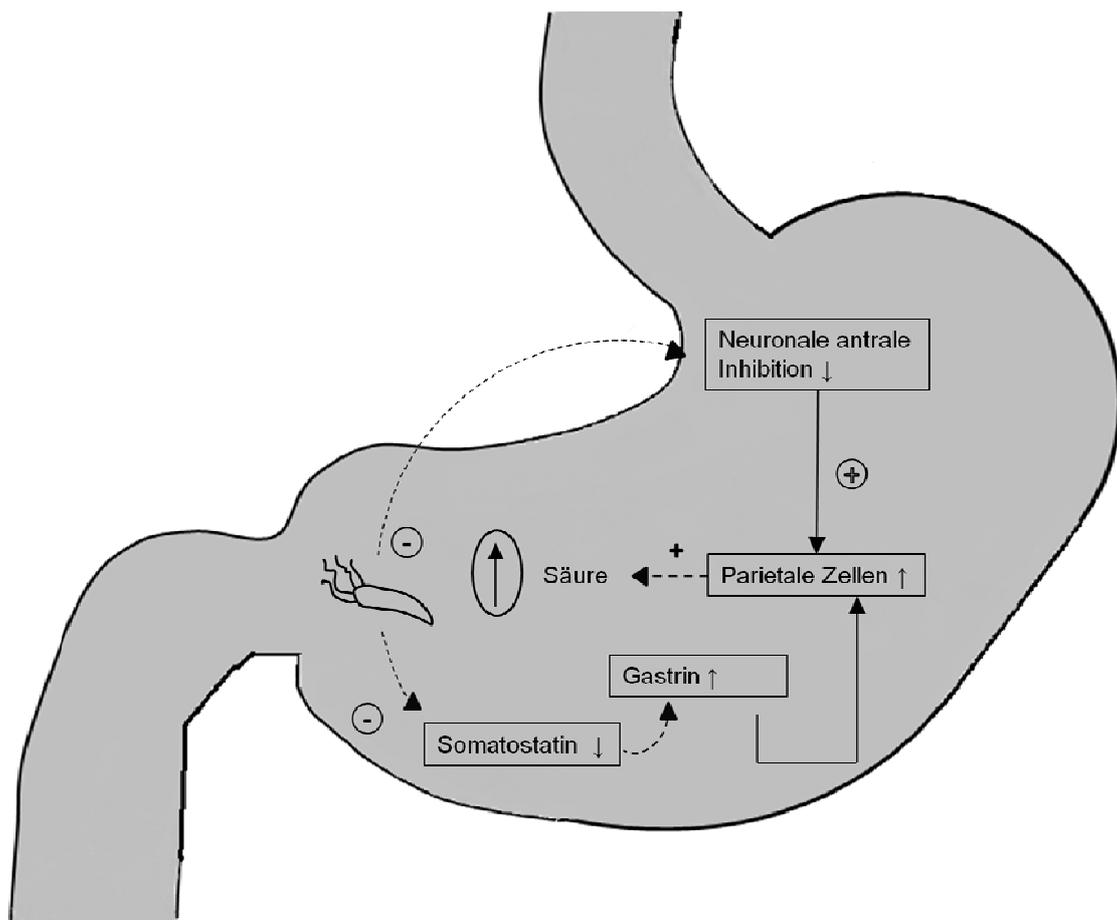


Abb.2: Säuresekretion bei der antrum-prädominanten *H. pylori*-assoziierten Gastritis (Malfertheinert et al. 2009).

Die Mechanismen, welche die Balance zwischen Th1- und Th2-Antwort sowie die Interaktionen zwischen verschiedenen HLA-II-Molekulan und *H. pylori* determinieren und so das „outcome“ der *H. pylori*-Infektion bestimmen, sind seitens des Wirtorganismus auch genetisch bedingt (*Fan et al. 1998*).

Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion bei gesunden Menschen (ohne gastrointestinale Erkrankung) reicht in mehreren Studien von 11% bis zu 69% in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status der untersuchten Population (*Manguso et al. 2011*) und zeigt eine altersabhängige Zunahme. In den Regionen mit einer hohen Infektionsprävalenz verursacht *H. pylori* fast alle unkomplizierten duodenalen und mehr als 80% aller gastralen Ulzera (*Sanchez-Delgado et al. 2011*). Die Durchseuchungsrate in Deutschland beträgt 5-7% bei Kindern und 24% bei Erwachsenen. Die Immigranten haben deutlich höhere Infektionsrate (36-86%) (*Fischbach et al. 2009*). Im Raum Magdeburg in Sachsen-Anhalt bewegt sich die Seroprävalenz der *H. pylori*-Infektion bei ca. 44%. Nach einer Studie, die die Übereinstimmung zwischen Serologie (Anti-*H. pylori* IgG) und Stuhlantigen-Test (ELISA) für *H. pylori*-Infektion bei den Patienten in Deutschland untersuchte, haben 83% der seropositiven Patienten eine aktive Infektion (*Bode et al. 2001*). Basierend auf diesen Daten ist die geschätzte aktuelle Prävalenz aktiver *H. pylori*-Infektionen im Raum Magdeburg ca. 35% (*Wex et al. 2011*).

In den letzten Jahrzehnten war ein Rückgang der Infektionshäufigkeit nicht nur in Deutschland, sondern weltweit zu verzeichnen (*Fischbach et al. 2009, Manguso et al. 2011*). Dies berührt auf die Verbesserung der Lebensbedingungen.

H. pylori kann durch eine Reihe von Testverfahren nachgewiesen werden. Die invasiven Tests beruhen auf Biopsieentnahmen während der Gastroduodenoskopie mit der Möglichkeit, in einer Untersuchung einen Urease-Schnelltest (HUT), eine Histologie und eine kulturelle Anzüchtung durchzuführen. Die nichtinvasiven Tests beinhalten den ¹³C-Urease-Atemtest, die Serologie und den monoklonalen Stuhlantigen-Test. Die Sensitivität und die Spezifität der verschiedenen Tests sind hoch. Allerdings kommen sowohl falschpositive als auch falschnegative Ergebnisse vor. Falschnegative Ergebnisse werden bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung oder bei geringer Bakteriumskolonisationsdichte in der Folge einer Magenteilresektion oder einer Magensäure-suppressiven Therapie beobachtet (*Fischbach et al. 2009*).

1.3.2 NSAR

NSAR stellen eine Gruppe verschiedener Arzneimittel mit analgetischer, antientzündlicher und antipyretischer Wirkung dar und gehören zu den meist gebrauchten Medikamenten in der Welt (*Laine 2001, Singh 2000*). Ungefähr 30 Millionen Menschen nehmen täglich NSAR ein. Der Gebrauch von NSAR nimmt mit dem Alter zu. Geschätzt gehören 10-40% Population über 65 Jahre zu täglichen NSAR-Konsumenten (*Cullen et al. 2000, Lanas et al. 2007*).

Der chronische NSAR-Gebrauch ist mit allgemein anerkannten Nebenwirkungen vor allem für das gastrointestinale System vergesellschaftet. NSAR verursachen eine Schleimhautschädigung durch die Blockade der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 /-2) und der daraus resultierenden Suppression der Prostaglandinsynthese. Es gibt zwei COX-Unterenzyme. COX-1 ist konstitutiv exprimiert und katalysiert die Synthese von Prostaglandinen, die an den zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt sind, wie zum Beispiel dem Schleimhautschutz im Magen-Darm-Trakt. Die COX-2 wird im Gegenteil durch entzündliche Mediatoren und Zytokine induziert und spielt eine Rolle in der Vermittlung von Schmerzen, Endzündung und Fieber (*Vane 2000*). Das Maß der COX-Selektivität ist eines der wichtigsten Kriterien der NSAR-Klassifizierung. Die Einführung von COX-2-selektiven NSAR hat zur Verminderung der gastrointestinalen Nebenwirkungen und damit zu einer globalen Zunahme des NSAR-Verbrauches geführt.

Tierexperimente zeigten, dass die Adhäsion von Neutrophilen in der gastrischen Mikrozirkulation die entscheidende Rolle bei der NSAR-induzierten Schleimhautschädigung spielt. Die Neutrophilen setzen freie Sauerstoffradikale und Proteasen frei und führen zu einer Obstruktion der Blutkapillaren (*Wallace 1990*). Bei der NSAR-Schädigung der duodenalen Schleimhaut kommt es nach der sogenannten „three hit“ Hypothese (*Bjarnason et al. 1993*) zuerst zur Auflösung der Phospholipiden in der Schleimhautoberfläche mit direkten negativen Folgen auf die epithelialen Mitochondrien. Die Schädigung der Mitochondrien führt zur Erschöpfung der intrazellulären Energiereserven, zum konsekutiven Kalziumabfluss und dem Auseinanderbrechen von interzellulären Verbindungen sowie zur Freisetzung von freien Radikalen und damit zur Erhöhung der Schleimhautpermeabilität. Die so

geschwächte Schleimhautbarriere wird durch die proteolytischen Enzyme und Galle leichter beschädigt.

Das Spektrum der NSAR assoziierten gastrointestinalen Komplikationen reicht von Ulzera bei ca.10-30% bis zu ernsthaften Ulkuskomplikationen bei ca.1-2% der Patienten (*Laine 1996*). Die genaue Inzidenz dieser Komplikationen ist vom jeweiligen NSAR-Präparat (nicht-selektiv oder COX-2-selektiv) und seiner Dosis abhängig und ist bei älteren Menschen, zusätzlicher *H. pylori*-Infektion und begleitender Einnahme von Antikoagulantien oder Kortikosteroiden höher (*Gutthann et al. 1997, Huang et al. 2002*). Der Gebrauch von nicht-selektiven NSAR erhöht das Risiko für ernsthafte gastrointestinale Komplikationen um den Faktor 3,7 und von COX-2-selektiven Präparaten um den Faktor 2,6 im Vergleich zu den Nichtnutzern (*García Rodríguez und Barreales Tolosa 2007*). Niedrig dosiertes ASS, welches zur Sekundärprophylaxe kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen seinen Einsatz findet, verdoppelt das Risiko für gastrointestinale Komplikationen bei den Patienten ohne zusätzliche ulzerogene Medikation (*Hiraishi et al. 2011*).

1.4 Blutungskomplikationen des peptischen Ulkus

Zu den Ulkuskomplikationen gehören Blutung, Perforation und die Entwicklung einer narbigen Lumenstenose. Die Ulkusblutung ist definiert als das Auftreten von Zeichen einer gastrointestinalen Blutung und/oder von einem ungeklärten Hämoglobinabfall bei Patienten, bei denen eine Endoskopie als Blutungsquelle ein peptisches Ulkus identifiziert (*Laurson et al. 2012*). Durchschnittlich bieten etwa 29% der Patienten mit peptischem Ulkus Zeichen der gastrointestinalen Blutung, oft als das initiale Symptom (*Barkun und Leontiadis 2010*). So ist die Blutung die häufigste Ulkuskomplikation mit einer Mortalität von ca. 10% in den ersten 30 Tagen (*Mose 2006*). Die Blutungskomplikationen des peptischen Ulkus haben zudem eine erhebliche ökonomische Auswirkung. Nach einer niederländischen Studie wurden die Kosten einer Blutungskomplikation pro Person auf 12.000 Euro bemessen (*de Leest et al. 2004*). Der wichtigste Risikofaktor für die Blutung aus dem Ulkus ventriculi und Ulkus duodeni ist die Einnahme von NSAR oder ASS (*Santolarias et al. 1999, Lanas et al. 2006*). Die Rolle der *H. pylori*-Infektion in der peptischen Ulkusblutung ist nicht eindeutig definiert. In mehreren Studien ist sie jedoch mit einem erhöhten

Blutungsrisiko verbunden (*Lau et al. 2011*). Das Verhältnis zwischen der NSAR-Einnahme, *H. pylori*-Infektion und der Ulkusblutung ist in den Studien unterschiedlich bewertet. In einigen Arbeiten ist das Blutungsrisiko bei einer vorliegenden Kombination von NSAR-Einnahme und *H. pylori*-Infektion höher als bei Vorhandensein der einzelnen Risikofaktoren (*Huang et al. 2002*). Andere Studien zeigten das höchste Risiko für die Ulkusblutung bei NSAR-Einnahme ohne *H. pylori*-Infektion (*Kang et al. 2011*). Dies gilt vor allem für Ulzera ventriculi, da *H. pylori* zur Erhöhung von mukosaprotektivem Prostaglandin E2 in der Magenschleimhaut führt. So kann der toxische Effekt von NSAR teilweise reduziert werden (*El-Omar et al. 1997*). Zu den weiteren Risikofaktoren für die Ulkusblutung gehören die Antikoagulantien, das Alter über 65 Jahre (*Ng et al. 2000, Bor et al. 2011*) und die Ulkusgröße von mehr als 1 cm (*Hsu et al. 2000*).

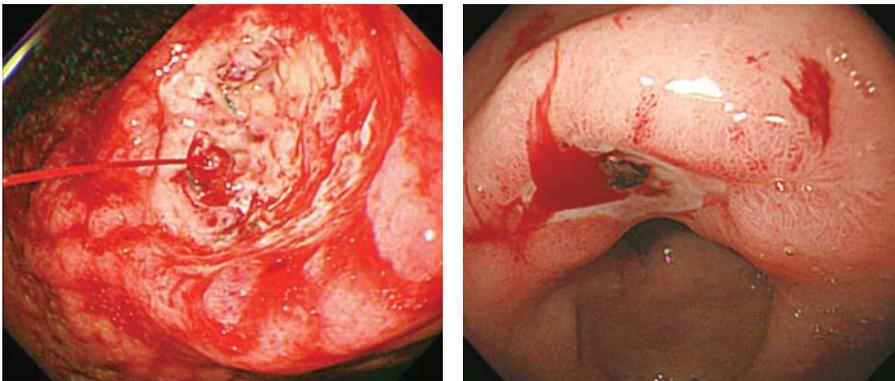
Bis zu ca. 31% der Patienten mit Ulkusblutung erleiden innerhalb von 30 Tagen eine Rezidivblutung (*Gralnek et al. 1998*). Etwa 90% Rezidivblutungen treten in den ersten sieben Tagen nach der ersten Blutungsepisode auf (*Bini und Cohen 2003*). Ein Rezidiv einer Ulkusblutung tritt häufiger bei älteren Patienten (*Bini und Cohen 2003, Chow et al. 1998*), bei den Patienten mit Notwendigkeit einer Antikoagulation (*Bini und Cohen 2003*) und bei den Patienten mit Ulzera, die größer als 1 cm im Durchmesser sind auf (*Chiu et al. 2006, Chung et al. 2001*). Eine genauere Risikostratifizierung des Rezidivblutungsrisikos einer blutenden Ulzeration ermöglicht die Forrest-Klassifikation. Die Ulzera werden dabei anhand des endoskopischen Bildes in sechs Kategorien eingeteilt (Tab.4, Abb.3).

Tab.4: Forrest-Klassifikation des blutenden Ulkus.

Klasse	Charakteristika	Reblutungsrisiko (%)	Mortalität (%)
Ia	Spritzende arterielle Blutung	55	11
Ib	Sickernde Blutung		
IIa	Sistierende Blutung, sichtbarer Gefäßstumpf	43	11
IIb	Sistierende Blutung, koagelbedeckte Läsion	22	7
IIc	Sistierende Blutung, hämatinbedeckte Läsion	10	3
III	Ulkus ohne Blutungsstigmata	5	2

Abb.3: Forrest-Klassifikation des blutenden Ulkus (Kim et al. 2012).

a) aktive Blutung (Forrest Ia – Ib)



b) stattgehabte Blutung (Forrest IIa – IIc)



c) keine Blutungsstigmata (Forrest III)



Die Hochrisikoläsionen für Rezidivblutungen stellen dabei die Ulzera der Stadien Forrest Ia, Ib, IIa und IIb dar, die bei ca. 30-50% aller bei oberer gastrointestinaler Blutung durchgeführten Notfallendoskopien zu finden sind (*Barkun et al. 2003*).

Die Re-Blutung ist zweifellos der wichtigste negative, unabhängige prognostische Faktor für die Mortalität (*Rockall et al. 1996, Wong et al. 2002*). Die Mortalität der Ulkusblutung steigt auch mit dem Alter und vor allem mit den Komorbiditäten des Patienten (*Hasselgren et al. 1998, Al-Akeely et al. 2004*). Die Einnahme von NSAR oder ASS hat keinen negativen Einfluss auf die Mortalität (*Lau et al. 2011*). In einigen Arbeiten wurde gezeigt, dass ASS die Mortalität sogar senkt (*Ahsberg et al. 2010*). Dies gilt insbesondere für Patienten mit hohem kardio- bzw. zerebrovaskulärem Risiko, die ASS im Rahmen der Sekundärprävention einnehmen (*Sung et al. 2010*).

Zu den klinischen Leitsymptomen der gastrointestinalen Blutung und damit auch der Ulkusblutung gehören Hämatemesis (Bluterbrechen), kaffeesatzartiges Erbrechen, Meläna (Teerstuhl), Hämatochezie (Blutstuhl), Blässe und Schwindel und bei massiver Blutung Kreislaufdysregulation sowie hämorrhagisch–hypovolämischer Schock. Hämatemesis, Hämatochezie und Kreislaufinstabilität deuten auf eine aktive und intensive Blutung hin.

1.4.1 Therapie der Ulkusblutung

Die Standardbehandlung des blutenden Ulkus besteht aus der Pharmakotherapie mit Protonpumpenhemmer (PPI) und der endoskopischen Hämostase. Patienten mit hypotonen Kreislaufverhältnissen müssen initial stabilisiert werden. In Abhängigkeit von der klinischen Situation, Blutbild- und Gerinnungsparametern sollen Erythrozytenkonzentrate, frisch gefrorene Plasma und Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden. Eine Überwachung des Patienten mit den Zeichen einer aktiven und intensiven Blutung ist unerlässlich. Der PPI ist aufgrund von starker Magensäureproduktionshemmung und der Verstärkung der Thrombozytenaggregation die erste Wahl in der konservativen Therapie der Ulkusblutung (*Patchett et al. 1989*). Die Gabe des hochdosierten PPI (zweifache Tagesdosis, das heißt 2 x 40 mg) nach der Endoskopie für 72 h reduziert im Vergleich zum Placebo oder zu den Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten sowohl das

Risiko der neuerlichen Blutung als auch das Letalitätsrisiko deutlich (*Lau et al. 2000*). Bei Hochrisikoläsionen soll PPI postinterventionell in Form einer Dauerinfusion (80 mg Bolus, dann Perfusor mit 8 mg/h) über 72 h appliziert werden.

Bei Ulzera Forrest IIc und Forrest III genügt die perorale PPI-Gabe in Standarddosis (1 x täglich). Auch Patienten, die auf eine Notfallendoskopie warten, profitieren von einer empirischen Hochdosis-PPI-Therapie (*Barkun 2003, Dorward et al. 2006*). Die PPI-Gabe vor der Endoskopie reduziert signifikant den Anteil der Patienten mit Hochrisikoulzera und die Notwendigkeit einer endoskopischen Therapie im Vergleich zum Placebo oder zu den Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (*Sreedharan et al. 2010*). Durch zahlreiche Studien und Metaanalysen ist die Prognoseverbesserung der Patienten mit einem blutenden Hochrisikoulkus (Forrest Ia bis IIb) hinsichtlich der Rezidivblutungsrate, des Transfusionsbedarfs, der Notwendigkeit einer Operation und der Mortalität durch die frühzeitig durchgeführte endoskopische Therapie gesichert (*Palmer und Choudari 1995, Kahi et al. 2005*).

Tab.5: Risikofaktoren für die Ulkusblutung, die Re-Blutung und die Mortalität der Ulkusblutung (Lau et al. 2011).

Risikofaktor	Ulkusblutung	Re-Blutung	Mortalität
Männliches Geschlecht	+	-	-
Fortgeschrittenes Alter	+	+	+
Ernsthafte Komorbiditäten	+	+	+
Rauchen	+	-	-
NSAR – Einnahme	+	+	-
ASS – Einnahme	+	+	-
Antikoagulantien	+	+	-
<i>Helicobacter pylori</i> -infektion	+	+	-
Ulkuskrankheit in der Anamnese	+	-	-
Ulkusgröße > 1 cm	+	+	-
Forrest – Stadium (Ia – IIb)	-	+	+
Anämie	-	+	+
Schock	-	+	+

Die Endoskopie sollte innerhalb von 24 h nach der Vorstellung des Patienten mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung durchgeführt werden (*Barkun et al. 2010*).

Eine Endoskopie innerhalb der ersten 12 h ergab keinen Vorteil gegenüber einer Endoskopie innerhalb der ersten 24 h bezüglich der Mortalität (*Schacher et al. 2005, Targownik et al. 2007*). Unabhängig von diesen Ergebnissen sollte bei initial kreislaufinstabilen Patienten oder bei Patienten mit massiver Hämatemesis eine Endoskopie so schnell wie möglich stattfinden. Bei trotz der Intensivtherapie instabilen Patienten soll eine Endoskopie unverzüglich aus vitaler Indikation geleistet werden. Die endoskopische Behandlung ist indiziert bei Patienten mit Hochrisikoläsionen, während die Patienten mit Ulzera Forrest IIc und Forrest III konservativ behandelt werden können (*Holster und Kuipers 2011*). Die endoskopischen Therapieoptionen der Ulkusblutung umfassen die Injektion von verdünnter Adrenalinlösung oder Fibrinkleber, die Thermokoagulation mit thermischen Kontaktsonden („Heater Probe“ oder multipolare Elektrokoagulation) oder mit Argon-Plasma-Koagulation (APC) und die mechanische Hämostase durch Applikation von Hämoclips. Eine neue, vielversprechende endoskopische Therapieform ist die Applikation eines chemischen Gemisches, welches als Nanopulver in Sprayform auf die aktive Blutung gespritzt wird. Durch die Bedeckung des Ulkus mit der Pulverschicht kommt es zur umgehenden Blutstillung. In einer Pilotstudie mit 15 Patienten konnte eine sofortige Hämostase in 93% erreicht werden (*Holster und Kuipers 2011*).

Die Injektion von verdünnter Adrenalinlösung (1:10.000) als Monotherapie ist aufgrund ihrer Zugänglichkeit, Sicherheit und niedrigen Therapiekosten die meist benutzte endoskopische Methode zur Blutstillung (*Sugawa und Joseph 1992, Villanueva et al. 1993*). Trotz ihrer Effektivität auf die Hämostase bei blutendem Ulkus kommt es bei etwa 10-30% der Patienten zur Blutungsrezidive (*Chung et al. 1988, Oxner et al. 1992*). In drei randomisierten Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen der Menge der applizierten Adrenalinlösung und der Re-Blutungsrate (*Lin et al. 2002, Liou et al. 2006, Park et al. 2004*). Durch die Erhöhung des injizierten Volumens von 5-10 ml auf 13-20 ml wurde die Re-Blutungsrate halbiert (*Lin et al. 2002*). Zur Reduktion des Rezidivrisikos wird daher die Injektion von mindestens 10 ml verdünnter Adrenalinlösung empfohlen. Die Applikation von mehr als 30 ml verdünnter Adrenalinlösung sollte vermieden werden, da die betroffenen Patienten

oft prolongierte Bauchschmerzen entwickeln und das Risiko einer Perforation deutlich steigt (*Liou et al. 2006*).

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Thermokoagulation oder Clipapplikation allein oder in der Kombination mit der Injektion von verdünnter Adrenalinlösung effektiver sowohl in der Prävention der Re-Blutung und der Notwendigkeit einer Operation als auch in der Mortalitätsreduktion sind als die alleinige Injektionstherapie mit verdünnter Adrenalinlösung (*Barkun et al. 2009, Marmo et al. 2007*). Die Injektion vom Fibrinkleber ist in der Therapie einer Ulkusblutung zwar effektiv, allerdings ist hierfür die wiederholte Applikation nötig (*Rutgeerts et al. 1997*). Daher wird die Fibrinkleberinjektion in der klinischen Praxis generell wenig genutzt. Im Falle einer endoskopisch nicht stillbaren Ulkusblutung oder einer trotz konservativer und endoskopischer Behandlung wiederauftretenden Re-Blutung ist nach Verfügbarkeit unverzüglich der Einsatz der interventionellen Radiologie mit „coiling“ des zuführenden Gefäßes (transkathetrale arterielle Embolisation) oder eine chirurgische Therapie indiziert. Transkathetrale arterielle Embolisation (TAE) und chirurgische Therapie sind ebenbürtig bezüglich der Re-Blutungsrate und der Mortalität (*Ripoll et al. 2004*). TAE ist im Vergleich zur chirurgischen Therapie mit einem niedrigeren Komplikationsrisiko verbunden.

Eine „second-look“ Endoskopie, das heißt eine erneute endoskopische Untersuchung innerhalb 24 h nach der initialen Endoskopie mit hämostatischer Therapie wird nicht routinemäßig empfohlen. Trotzdem kann ein Teil der Patienten mit besonders hohem Re-Blutungsrisiko von der „second-look“ Endoskopie profitieren (*Kim et al. 2012*).

1.4.2 Nachbetreuung bei der Ulkusblutung

Die endoskopiebasierten Methoden zur Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion wie HUT oder Histologie liefern in der akuten Blutungsphase oft falsch negative Ergebnisse (*Gisbert und Abaira 2006*). Obwohl eine *H. pylori*-Infektion keinen Einfluss auf die frühe Rezidivrate nach der erfolgreichen endoskopischen Blutstillung hat (*Schilling et al. 2003*), sollen die Patienten im Verlauf von ca. 4-6 Wochen nach der Blutungsepisode auf *H. pylori*-Infektion getestet und gegebenenfalls behandelt

werden, um Ulkusrezidiv zu vermeiden. Eine persistierende *H. pylori*-Infektion ist mit mehr als 50% Risiko eines Ulkusrezidivs innerhalb von zwei Jahren und damit mit erhöhtem Risiko von Ulkuskomplikationen vergesellschaftet (*Gisbert et al. 2004*). Eine Kontrolle der *H. pylori*-Eradikation sollte ca. 4-6 Wochen nach Therapieende erfolgen. Bei den Patienten mit Ulkus ventriculi kann dies im Rahmen der endoskopischen Kontrolle der Ulkusabheilung durchgeführt werden, bei den Patienten mit Ulkus duodeni sind nicht-invasive Methoden wie ¹³C-Urease-Atemtest oder der monoklonale Stuhlantigen-Test geeignet. Die PPI-Gabe soll nach der Eradikationstherapie bis zum Nachweis der Ulkusabheilung bei Ulkus ventriculi und bis zum Eradikationsnachweis bei Ulkus duodeni fortgesetzt werden (*Malfertheiner et al. 2012*). Allerdings ist bei allen Patienten ein Absetzen der PPI-Therapie 14 Tage vor der Eradikationskontrolle dringend empfohlen, da man andernfalls ca. 20% falsch negative Befunde erwarten muss.

Bei den Patienten mit NSAR-induzierten, blutenden Ulzera ist eine sorgfältige Indikationsprüfung für die weitere NSAR-Therapie nötig. Im Falle der Behandlungsnotwendigkeit sollen die COX-2 selektiven NSAR zusammen mit PPI im Rahmen der Ulkusblutungsprophylaxe verabreicht werden (*Chan et al. 2007*). Bei den Patienten mit dauerhafter ASS-Einnahme und hohem kardio- bzw. zerebrovaskulärem Risiko sollte ASS so schnell wie möglich nach erfolgreicher endoskopischer Blutstillung (nach 24 h ohne Zeichen der gastrointestinalen Blutung (*Laursen et al. 2012*)) wieder verabreicht werden (*Sung et al. 2010*). Bezüglich der Wiederaufnahme von Clopidogrel bei doppelter Thrombozytenaggregationshemmung nach der Ulkusblutung gibt es aktuell nur mangelnden Daten (*Kim et al. 2012*). Die Patienten mit Koronarstent können Clopidogrel nach drei Tagen ohne Blutungszeichen wieder einnehmen (*Laursen et al. 2012*).

Bei den Patienten mit dem blutenden Ulkus ventriculi soll eine endoskopische Verlaufskontrolle in ca. 6-8 Wochen zum Malignitätsausschluss durchgeführt werden.

Aufgrund der variablen epidemiologischen Daten und der hohen klinischen Relevanz der peptischen Ulkuskrankheit, insbesondere im Hinblick auf ihre Blutungskomplikationen, wurde das eigene lokale Patientenkollektiv retrospektiv über einen längeren Zeitraum analysiert. Die so gewonnenen Informationen sollen zur Verbesserung des klinischen Managements dieser Patienten beitragen. Des

Weiteren stellen diese Daten eine neue Grundlage für weitere, prospektive Studien in diesem Forschungsgebiet dar.

2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Patienten, bei denen in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg in den Zeiträumen von Mai 2001 bis 2002 sowie von 2006 bis 2010 endoskopisch ein blutendes peptisches Ulkus diagnostiziert und behandelt wurde, zu analysieren. Der besondere Stellenwert wurde dabei auf die demographischen Daten, die Risikofaktoren, die klinische Präsentation sowie die endoskopische Charakterisierung der Läsionen, die Therapie und das „outcome“ gelegt. Des Weiteren sollen die ausgewählten Daten im Zeitverlauf verglichen und ausgewertet werden.

Mit diesem Hintergrund sollten im Rahmen dieser Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit und der Patienten mit Blutungskomplikationen bei peptischer Ulkuskrankheit?
2. Gibt es Unterschiede bei den Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von der Ulkuslokalisation?
3. Welche Risikofaktoren sind mit den Blutungskomplikationen der peptischen Ulkuskrankheit assoziiert und ergeben sich Unterschiede in den zwei Beobachtungszeiträumen?
4. Wie präsentiert sich endoskopisch und klinisch das blutende peptische Ulkus?
5. Wie wurden die Blutungskomplikationen bei peptischer Ulkuskrankheit behandelt?
6. Wie war die Re-Blutungsrate und welche Risikofaktoren können hier identifiziert werden?
7. Wie ist die Mortalität bei der beobachteten Patientenkohorte mit blutendem peptischem Ulkus? Gab es zwischen den Beobachtungszeiträumen Unterschiede?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 1007 Patienten retrospektiv erfasst, bei denen in Zeiträumen vom Mai 2001 bis zum Ende 2002 und von 2006 bis 2010 in der Klinik für Gastroenterologie im Rahmen einer Endoskopie ein Ulkus ventriculi und/oder ein Ulkus duodeni diagnostiziert wurde. Es handelt sich um die Patienten, die entweder ambulant – oft über die zentrale Notaufnahme oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes untersucht wurden. Dabei wurden Patienten, die Zeichen einer akuten oder stattgehabten Blutung zeigten, analysiert. Ausgeschlossen wurden Patienten nach einer Magenoperation, die Patienten mit malignem Ulkus, mit mechanisch bedingtem Ulkus, zum Beispiel nach stattgehabter Mukosektomie oder bei Vorhandensein einer Magensonde/PEG, Patienten mit einem radiogenen Ulkus sowie mit einem Ulkus als Manifestation eines Morbus Crohn. Die Endoskopie bei Patienten mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung wurde innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten der klinischen Blutungssymptomatik durchgeführt.

3.2 Methoden

Die Patienten wurden in der elektronischen Database MEDOS mit Hilfe einer Volltextrecherche (VTR) jeweils für ein Jahr vom 01.01. bis zum 31.12. identifiziert. Für das Jahr 2001 wurden die Patienten vom 01.05. bis zum 31.12. analysiert, da erst ab Mai 2001 die elektronische Database benutzt wurde. Es wurden dabei die Stichwörter *Ulcus* oder *Ulkus* verwendet. Die Patienteneinordnung erfolgte alphabetisch nach dem Familiennamen. Des Weiteren wurden die endoskopischen Befunde einzelner Patienten durchgesehen. Als Letztes wurden die kompletten elektronischen Akten der Patienten, bei denen endoskopisch tatsächlich ein peptisches Ulkus diagnostiziert wurde ausgewertet. Bei ca. 10% der Patienten im Zeitraum vom 2006 bis 2010 und bei ca. 40% der Patienten im Zeitraum von Mai 2001 bis zum Ende 2002 mussten zur Komplettierung der Befunde die ausführlichen Epikrisen beziehungsweise die kompletten Akten aus verschiedenen Kliniken angefordert werden. Bei ambulanten Patienten, bei denen keine ambulanten

Epikrisen in der Database angelegt waren, wurden die ambulanten Akten und die endoskopischen Akten im Archiv verwendet.

Folgende Parameter wurden dokumentiert:

- *Geschlecht und Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Endoskopie*

- *Lokalisation, Größe und Anzahl der Ulzera*

Entsprechend ihrer Lokalisation (Magen/Zwölffingerdarm) wurden die Ulzera als Ulkus ventriculi oder als Ulkus duodeni klassifiziert. Zusätzlich wurden Sublokalisationen für das Ulkus ventriculi (Kardia, Korpus, Antrum) und das Ulkus duodeni (Bulbus, postbulbär) erfasst. Ein Ulkus im Pylorusbereich wurde den Ulzera ventrikuli zugeteilt. Bezüglich der Größe wurden Ulzera mit < 1cm, 1-2cm und > 2cm unterschieden. Bezüglich der Zahl der Ulzera wurden die Patienten mit einem Ulkus und mit mehreren Ulzera berücksichtigt.

- *Vorhandensein einer H. pylori- Infektion*

Die Diagnose einer *H. pylori*-Infektion wurde gestellt, wenn ein positives Ergebnis für einen der folgenden Tests (*Helicobacter*-Urease-Test, histologische Untersuchung, Serologie, ¹³C-Urease-Atemtest oder Stuhlantigen-Bestimmung) vorlag. Die Patienten, bei denen die durchgeführte *H. pylori*-Diagnostik negativ ausfiel, wurden als *H. pylori* negativ betrachtet. Die nicht-getestete Patienten wurden als die Patienten mit unbekanntem *H. pylori*-Status bezeichnet.

- *Begleitende Medikation mit ASS, NSAR oder Antikoagulantien*

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Endoskopie ASS beziehungsweise NSAR eingenommen haben oder die Patienten mit den anamnestischen Angaben regelmäßiger NSAR-Einnahme wurden als ASS- oder NSAR-positiv erfasst.

Als Antikoagulation wurden orale Antikoagulantien, unfraktioniertes Heparin sowie niedermolekulares Heparin in der Antikoagulationsdosis betrachtet, die den Patienten bis zu 24 Stunden vor der Endoskopie verabreicht wurden. Zu dieser Gruppe wurden auch die Patienten mit spontan erniedrigtem Quick-Wert (unter 55 %), zum Beispiel bei Leberzirrhose, eingeteilt.

- Blutungszeichen nach der Forrest-Klassifikation

Blutende Ulzera wurden gemäß der Forrest-Klassifikation (Tab. 4) eingeteilt. Bei Vorhandensein von mehreren Ulzera war das Ulkus mit dem niedrigsten numerischen Stadium für die Einteilung maßgebend.

- Therapie

Bei der Therapie wurde zwischen einer konservativen Behandlung mit PPI, einer endoskopischen Therapie, einer radiologischen Intervention (TAE) und einem chirurgischen Eingriff unterschieden. Bei der endoskopischen Behandlung wurde zusätzlich berücksichtigt, ob nur eine endoskopische therapeutische Modalität (Injektionsverfahren, thermisches Verfahren oder Clip-Applikation) verwendet wurde (Monotherapie) oder ob zwei beziehungsweise mehrere endoskopische Behandlungsmodalitäten gleichzeitig eingesetzt wurden (kombinierte Therapie).

- Auftreten einer Rezidivblutung

In dieser Gruppe wurden die Patienten eingeteilt, bei denen innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Endoskopie die Zeichen einer gastrointestinalen Blutung erneut auftraten und das ursprüngliche Ulkus endoskopisch erneut als Blutungsquelle identifiziert wurde.

- Therapie der Rezidivblutung

Hier wurden die Patienten so wie in der o.g. Kategorie Therapie eingeteilt.

- „Outcome“ der Patienten

Hier wurde dokumentiert, ob der Patient 30 Tage nach der Diagnosestellung überlebte. Die überlebenden Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt abhängig davon, ob das Ulkus komplikationslos oder mit der Entwicklung einer Stenose (Ulkus pylori oder duodeni) heilte, beziehungsweise im Verlauf von 6 Monaten nach der Diagnosestellung persistierte.

- Klinische Manifestation des blutenden Ulkus

In dieser Kategorie wurden folgende Zeichen einer gastrointestinalen Blutung erfasst: Teerstuhl/Hämatochezie, Hämatemesis, hämatinartiges Erbrechen, gleichzeitige Hämatemesis und Teerstuhl/Hämatochezie und hämatinartiges Erbrechen und Teerstuhl/Hämatochezie gleichzeitig. Bei den Patienten mit Anämie ohne typische Blutungszeichen, bei denen ein Ulkus als potentielle Blutungsquelle festgestellt wurde, wurde keine klinische Manifestation angegeben.

Die erhobenen Daten wurden in Excel-Dateien importiert. Es wurden die Ergebnisse separat für den Zeitraum 2001–2002 und separat für den Zeitraum 2006–2010 erfasst und miteinander verglichen. Dann wurden die Ergebnisse für die beiden Zeitperioden 2001–2002 und 2006–2010 zusammengefasst.

3.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics 19.0 (IBM Corporation, NY, USA) durchgeführt. Da es sich um explorative Untersuchung handelt, wurden alle Tests bewusst zum vollen Testniveau von 5 % gemacht.

Zum Test auf Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen wurde aufgrund der geringen Häufigkeiten der exakte Test nach Fisher (zweiseitig) eingesetzt.

Zum Vergleich der relativen Häufigkeit bzgl. Risikofaktoren, z.B. bei Blutung und Re-Blutung bei Antikoagulantia-Einnahme, wurde die Odds Ratio (OR) bestimmt. Zu ihrer Interpretation wurde zudem das entsprechende 95%-Konfidenzintervall angegeben.

4. ERGEBNISSE

4.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Es wurden insgesamt 1007 Patienten erfasst, davon 172 Patienten im Zeitraum vom Mai 2001 bis Dezember 2002 (erste Gruppe) und 835 Patienten im Zeitraum vom Januar 2006 bis Dezember 2010 (zweite Gruppe). In beiden Gruppen befanden sich mehr Männer als Frauen (Tab. 6).

Tab.6: Verteilung aller Patienten mit Ulkus nach dem Geschlecht.

Zeitraum	Männlich	Weiblich	Insgesamt
2001 – 2002	97 (56,4%)	75 (43,6%)	172 (100%)
2006 – 2010	502 (60,1%)	333 (39,9%)	835 (100%)

Das durchschnittliche Alter aller Patienten war 64,3 Jahre, in der ersten Gruppe 63,3 Jahre, in der zweiten Gruppe 65,6 Jahre. Es gab zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Der jüngste Patient war ein Jahr alt, der älteste Patient war 97 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in der Abbildung fünf zusammengefasst.

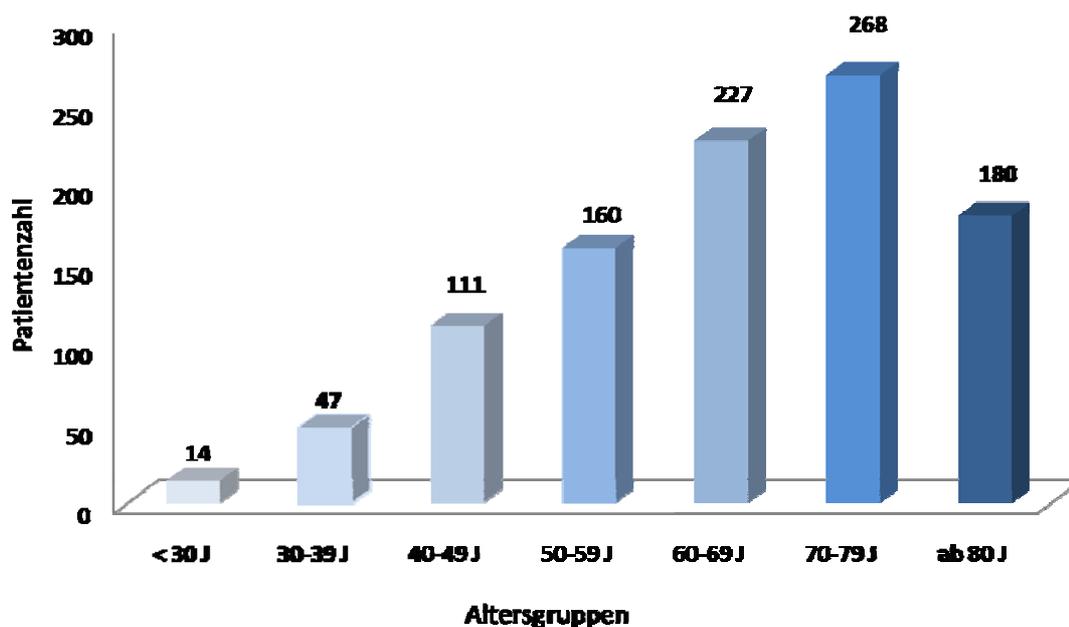


Abb.5: Verteilung aller Patienten nach Altersgruppen.

4.2 Charakterisierung der Ulzera

4.2.1 Ulkuslokalisation

Insgesamt 491 (48,8%) Patienten zeigten ein Ulkus ventriculi, 421 (41,8%) ein Ulkus duodeni und 95 (9,4%) hatten gleichzeitig Ulzera an beiden Lokalisationen. Im Zeitverlauf wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation beobachtet (Tab.7).

Tab.7: Ulkuslokalisation im Zeitverlauf.

	Ulkus ventriculi	Ulkus duodeni	Ulkus ventriculi und duodeni	Insgesamt
2001/2002	85 (49,4%)	76 (44,2%)	11 (6,4%)	172 (100%)
2006/2010	406 (48,6%)	345 (41,3%)	84 (10,1%)	835 (100%)
Insgesamt	491 (48,8%)	421 (41,8%)	95 (9,4%)	1007 (100%)

Die detaillierte Lokalisation aller Ulzera im Magen und im Duodenum ist in der Tabelle 8 dokumentiert.

Tab.8: Lokalisation der Ulzera im Magen und Duodenum aller Patienten mit Ulzera. Durch das Auftreten multipler Ulzera bei einzelnen Patienten ist die Gesamtzahl der Fälle (n=1107) höher als die Anzahl der Patienten in Tab. 7.

Lokalisation	Patientenzahl
Kardia/Fundus ventriculi	24
Korpus ventriculi	101
Antrum ventriculi	461
Bulbus duodeni	488
Postbulbäres Duodenum	28

4.2.2 Ätiologie der Ulzera

Es wurden 845 (83,9%) Patienten hinsichtlich der *H. pylori*-Infektion analysiert. In 162 (16,1%) Fällen konnten keine Daten in Bezug auf die *H. pylori*-Infektion identifiziert werden. Von 845 Patienten wurde in 360 (42,6%) Fällen eine *H. pylori*-Infektion diagnostiziert, in 485 (57,4%) Fällen war eine *H. pylori*-Infektion nicht nachweisbar.

Bei 24 (2,4%) Patienten ließ es sich nicht eindeutig eruieren, ob dem Ulkusleiden eine ASS/NSAR-Einnahme vorangegangen ist. Von 983 Patienten konnte in 401 (40,8%) Fällen eine ASS- oder NSAR-Einnahme dokumentiert werden.

136 *H. pylori* positive Patienten nahmen gleichzeitig ASS/NSAR ein.

Anhand dieser Hauptrisikofaktoren konnten die Ulzera ätiologisch in vier Gruppen eingeteilt werden (Abb.6).

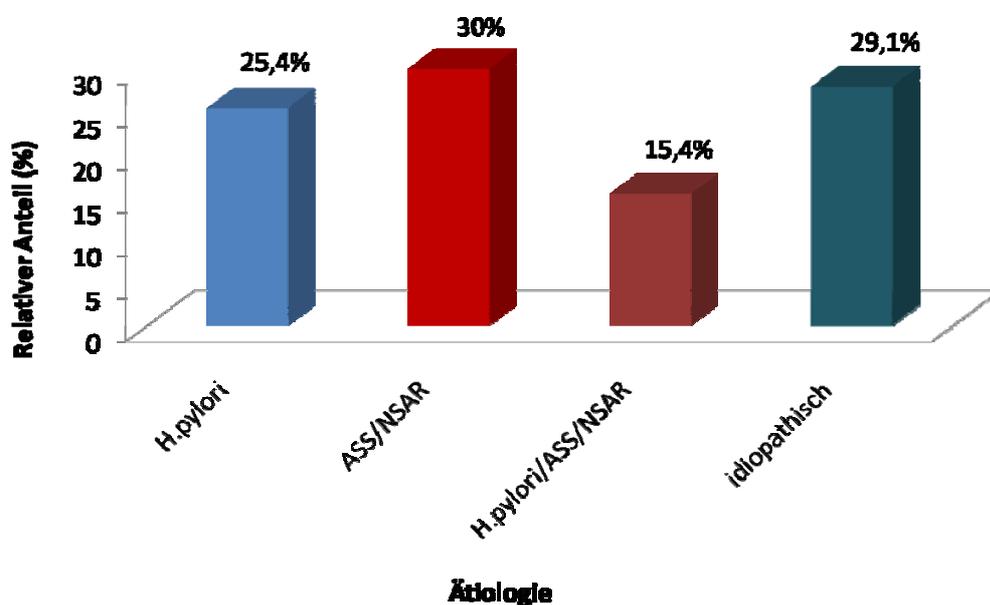


Abb.6: Darstellung der ätiologischen Ursachen der Ulzera im Gesamtkollektiv. Der relative Anteil der jeweiligen Subgruppen bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die Daten identifiziert wurden (n=882).

Beim Vergleich der Patienten für den Zeitraum 2001-2002 mit den Patienten des

Zeitraumes 2006-2010 hinsichtlich der beiden Hauptrisikofaktoren zeigte sich, dass zwischen 2001 und 2002 statistisch signifikant ($p=0,004$) mehr Patienten *H. pylori* positiv (52,8%) als im Vergleichszeitraum 2006 und 2010 (38,4%) waren. Dagegen fanden sich im Zeitraum 2006-2010 statistisch signifikant ($p=0,03$) mehr Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme (47%) im Vergleich zum Zeitraum 2001-2002 (37,5%) (Abb.7).

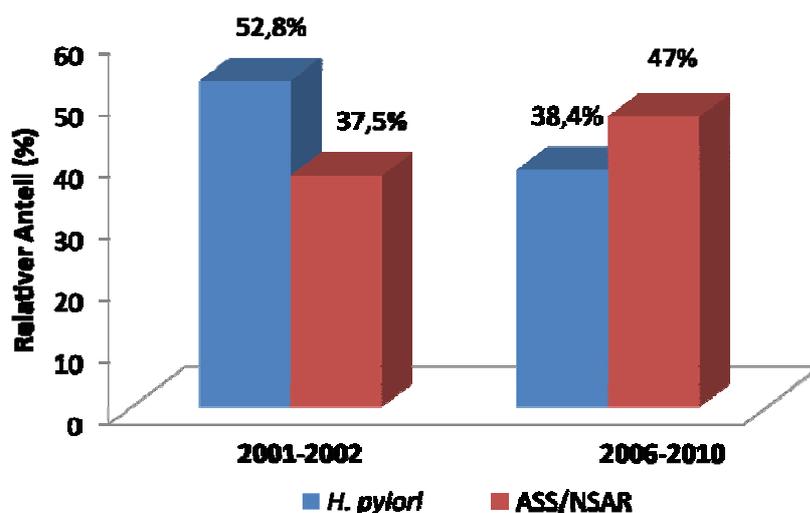


Abb.7: Bedeutung der *H. pylori*-Infektion und Einnahme von ASS/NSAR für die Ulkuserkrankung. Die Ergebnisse dokumentieren den relativen Anteil der beiden ätiologischen Risikofaktoren in den untersuchten Zeiträumen in den Subgruppen (*H. pylori*: n=845; ASS/NSAR: n=983).

Die ätiologische Einteilung der Ulzera im Zeitraum 2001-2002 und im Zeitraum 2006-2010 zeigt die Tabelle 9.

Tab.9: Ätiologische Einteilung der Ulzera im Zeitraum 2001-2002 und im Zeitraum 2006-2010.

Ätiologie/Zeitraum	2001-2002	2006-2010
<i>H. pylori</i>	51 (35,4%)	173 (23,4%)
ASS/NSAR	29 (20,13%)	236 (32%)
<i>H. pylori</i> und ASS/NSAR	25 (17,36%)	111 (15%)
idiopatisch	39 (27%)	218 (29,5%)

4.3 Blutungskomplikationen

In 606 Fällen (60,2%) präsentierte sich das peptische Ulkus initial mit den Zeichen einer gastrointestinalen Blutung oder Anämie, davon waren 109 (63,4%) Blutungen im Zeitraum 2001-2002 und 497 (59,5%) Blutungen im Zeitraum 2006-2010. In beiden Gruppen (2001-2002 und 2006-2010) zeigten mehr als Hälfte der Patienten die Zeichen einer gastrointestinalen Blutung. Die Tabelle 10 stellt die Patienten mit blutenden Ulzera nach ihrer Lokalisation und innerhalb der untersuchten Zeiträume dar.

Tab.10: Ulkusblutung nach der Lokalisation und nach dem Zeitraum.

Zeitraum	U. ventriculi	U. duodeni	U. ventriculi und U. duodeni	Insgesamt
2001-2002	51/85 (60%)	49/76 (64,5%)	9/11 (81,8%)	109/172 (63,4%)
2006-2010	217/406 (53,4%)	211/345 (61,1%)	69/84 (82,1%)	497/835 (59,5%)
Insgesamt	268/491 (54,6%)	260/421 (61,7%)	78/95 (82,1%)	606/1007(60,2%)

Der Vergleich zwischen beiden Zeitperioden ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungsrate und der Lokalisation. Der Vergleich der Ulkuslokalisationen zeigte, dass in beiden Zeitperioden die Patienten mit gleichzeitigen Ulzera im Magen und Duodenum statistisch signifikant mehr geblutet haben (ca. 82%) als die Patienten mit Ulkus ventriculi (ca. 53-60%) oder Patienten mit Ulkus duodeni (ca. 62-65%; $p < 0,01$).

Die Verteilung der Patienten mit der Ulkusblutung bezüglich des Alters ist in Abbildung 8 illustriert. Deutlich wird, dass insbesondere ältere Personen (>60 Jahre) den Hauptanteil an der Patientengruppe mit einer Ulkus-bedingten Blutung darstellen.

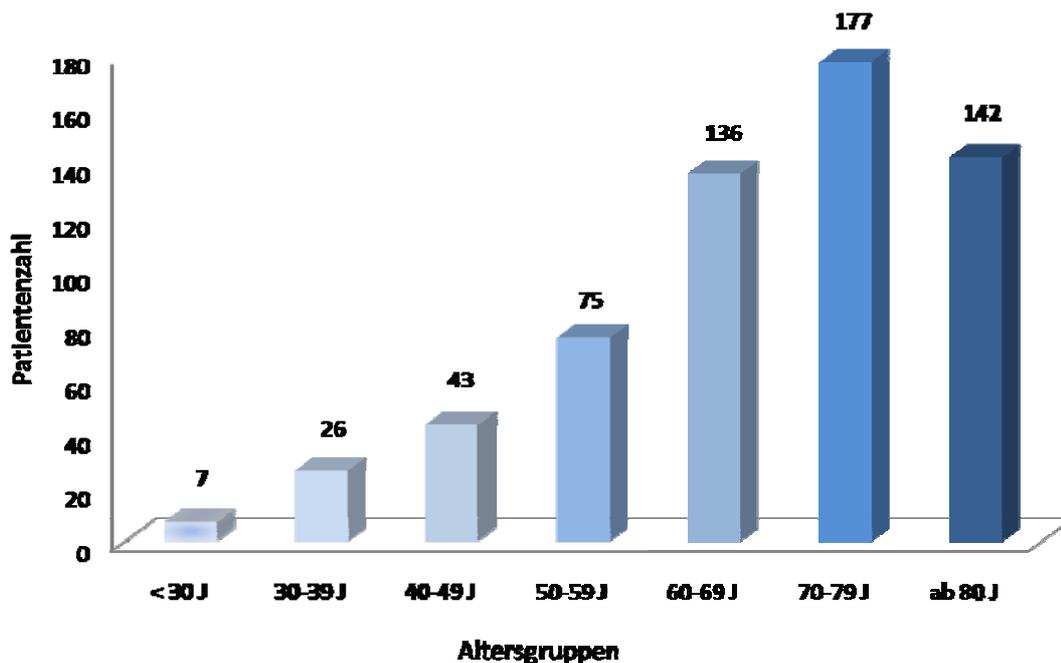


Abb.8: Verteilung aller Patienten mit Ulkusblutung nach Altersgruppen.

4.4 Risikofaktoren der Ulkusblutung

4.4.1 *Helicobacter pylori*

Insgesamt 223 (61,9%) Patienten mit nachgewiesener *H. pylori*-Infektion präsentierten Zeichen der gastrointestinalen Blutung oder Anämie. Das Verhältnis zwischen der Ulkuslokalisierung und der Blutung bei *H. pylori* positiven Patienten zeigt die Tabelle 11.

Tab.11: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von Lokalisation der Ulzera in *H. pylori* positiven Patienten. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zu den Lokalisationen der Ulzera in den *H. pylori* positiven Patienten (n=360) und in Bezug auf alle Patienten mit einem *H. pylori*-Status (n=845, letzte Spalte).

Lokalisation	ohne Blutung	mit Blutung	Insgesamt
U.ventriculi	69/177 (39%)	108/177 (61%)	177/428 (41,3%)
U.duodeni	62/150 (41,3%)	88/150 (58,7%)	150/343 (43,7%)
U.ventriculi und U.duodeni	6/33 (18,2%)	27/33 (81,8%)	33/74 (44,6%)
Insgesamt	137/360 (38,1%)	223/360 (61,9%)	360/845 (42,6%)

In der Gruppe von *H. pylori* positiven Patienten kam es unabhängig von der Ulkuslokalisation statistisch signifikant häufiger zur Blutung (61,9% vs. 38,1%; $p < 0,01$).

Von 485 *H. pylori* negativen Patienten kam es in 260 (53,6%) Fällen zu einer Ulkusblutung. Die Assoziation zwischen Ulkuslokalisation und der Blutung bei den *H. pylori* negativen Patienten ist in die Tabelle 12 zusammengefasst.

Tab.12: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von Lokalisation der Ulzera in *H. pylori* negativen Patienten. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zu den Lokalisationen der Ulzera in den *H. pylori* negativen Patienten (n=485) und in Bezug auf alle Patienten mit einem *H. pylori*-Status (n=845, letzte Spalte).

Lokalisation	ohne Blutung	mit Blutung	Insgesamt
U.ventriculi	137/251 (54,5%)	114/251 (45,5%)	251/428 (58,7%)
U.duodeni	79/193 (40,9%)	114/193 (59,1%)	193/343 (56,3%)
U.ventrikuli und U.duodeni	9/41 (22%)	32/41 (78%)	41/74 (55,4%)
Insgesamt	225/485 (46,4%)	260/485 (53,6%)	485/845 (57,4%)

Auch in der Gruppe von *H. pylori* negativen Patienten hat die Mehrheit von Patienten geblutet. Unter Berücksichtigung der Ulkuslokalisation zeigt sich diese Gruppe jedoch heterogener als die *H. pylori* positiven Patienten, da die *H. pylori* negativen Patienten mit Ulkus ventriculi weniger Blutungskomplikationen zeigten.

Beim Vergleich beider Gruppen zeigt sich, dass die *H. pylori* positiven Patienten statistisch signifikant häufiger geblutet haben als die *H. pylori* negativen Patienten (61,9% vs. 53,6%, $p = 0,017$).

4.4.2 ASS und NSAR

Bei insgesamt 401 Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme kam es in 278 (69,3%) Fällen zur Ulkusblutung. Der Zusammenhang zwischen der Ulkuslokalisierung und der Blutung bei den Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tab.13: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von Lokalisation der Ulzera in Patienten mit einer Einnahme von ASS/NSAR. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zu den Lokalisationen der Ulzera in den Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme (n=401) und in Bezug auf alle Patienten mit einem dokumentierten ASS/NSAR-Status (n=983, letzte Spalte).

Lokalisation	ohne Blutung	mit Blutung	Insgesamt
U.ventriculi	72/193 (37,3%)	121/193 (62,7%)	193/481 (40,1%)
U.duodeni	43/161 (26,7%)	118/161 (73,3%)	161/408 (39,5%)
U.ventriculi und U.duodeni	8/47 (17%)	39/47 (83%)	47/94 (50%)
Insgesamt	123/401 (30,7%)	278/401 (69,3%)	401/983 (40,8%)

Die Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme boten in allen Lokalisationen deutlich mehr Blutungen.

Die Patienten ohne ASS/NSAR-Einnahme sind nach der Ulkuslokalisierung und nach der Blutung in der Tabelle 14 zusammengefasst.

Tab.14: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von Lokalisation der Ulzera in Patienten ohne Einnahme von ASS/NSAR. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zu den Lokalisationen der Ulzera in den Patienten, die kein ASS bzw. NSAR eingenommen hatten (n=582) und in Bezug auf alle Patienten mit einem dokumentierten ASS/NSAR-Status (n=983, letzte Spalte).

Lokalisation	ohne Blutung	mit Blutung	Insgesamt
U.ventriculi	145/288 (50,3%)	143/288 (49,7%)	288/481 (59,9%)
U.duodeni	114/247 (46,2%)	133/247 (53,8%)	247/408 (60,5%)
U.ventriculi und U.duodeni	9/47 (19,1%)	38/47 (80,9%)	47/94 (50%)
Insgesamt	268/582 (46%)	314/582 (54%)	582/983 (59,2%)

Auch die Mehrheit (54%) von ASS/NSAR negativen Patienten wies Blutungskomplikation auf. Unter Berücksichtigung der Ulkuslokalisation zeigt sich, dass bei den Patienten mit Ulkus ventriculi ohne ASS/NSAR-Einnahme weniger Blutungen als bei den Patienten mit Ulkus ventriculi unter ASS/NSAR-Einnahme auftraten.

Beim Vergleichen beider Gruppen zeigt sich, dass die Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme statistisch hochsignifikant häufiger geblutet haben als die Patienten ohne ASS/NSAR-Einnahme (69% vs. 54%, $p < 0,001$).

4.4.3 *H. pylori* und ASS/NSAR

In der Gruppe der *H. pylori* positiven Patienten, die gleichzeitig ASS und/oder NSAR einnahmen, gab es unabhängig von der Ulkuslokalisation signifikant mehr Patienten mit einer Ulkusblutung als ohne Blutung (78% versus 22%, $p < 0,001$) (Tab.15). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lokalisation und Blutung.

Tab.15: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von Lokalisation der Ulzera in *H. pylori* positiven Patienten mit einer gleichzeitigen Einnahme von ASS/NSAR. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zu den Lokalisationen der Ulzera in *H. pylori* positiven Patienten, die gleichzeitig ASS bzw. NSAR eingenommen hatten ($n=136$) und in Bezug auf alle *H. pylori* positive Patienten mit einem dokumentierten ASS/NSAR-Status ($n=349$, letzte Spalte).

Lokalisation	ohne Blutung	mit Blutung	Insgesamt
U.ventriculi	13/65 (20%)	52/65 (80%)	65/171 (36,7%)
U.duodeni	15/54 (27,8%)	39/54 (78,2%)	54/145 (32,7%)
U.ventriculi und U.duodeni	2/17 (11,8%)	15/17 (88,2%)	17/33 (51,5%)
Insgesamt	30/136 (22%)	106/136 (78%)	136/349 (39%)

4.4.4 Antikoagulation

Als weiterer potentieller Risikofaktor für die Ulkusblutung wurde die Einnahme von Antikoagulantien untersucht. Insgesamt 124 Patienten erhielten Antikoagulation bzw. hatten spontan einen erniedrigten Quick-Wert (unter 55%). Von diesen 124 Patienten haben 103 (83%) Patienten geblutet. Der Zusammenhang zwischen der Ulkusblutung und der Antikoagulation zeigt Tabelle 16.

Tab.16: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von einer Antikoagulation. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zur Antikoagulation.

Patienten	mit Antikoagulation	ohne Antikoagulation
mit Blutung	103/124 (83,1%)	493/869 (56,7%)
ohne Blutung	21/124 (16,9%)	376/869 (43,3%)
Insgesamt	124 (100%)	869 (100%)

Die Ulkuspatienten unter einer Antikoagulationstherapie hatten statistisch hochsignifikant mehr Blutungskomplikationen als Patienten ohne Antikoagulation (83,1% vs. 56,7%; $p < 0,001$).

4.4.5 Ulkusgröße

Das Risiko für eine Ulkusblutung in Abhängigkeit der Ulkusgröße zeigt die Tabelle 17. Die Ulkusgröße > 2 cm war mit einem statistisch signifikant erhöhtem Blutungsrisiko ($p < 0,001$) assoziiert.

Tab.17: Prävalenz der Blutung in Abhängigkeit von der Größe der Ulzera. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Blutungen in Bezug zur Ulkusgröße im Gesamtkollektiv (n=1007).

Patienten	Ulkusgröße < 1cm	Ulkusgröße 1-2 cm	Ulkusgröße > 2cm
mit Blutung	221/430 (51,4%)	175/316 (55,4%)	210/261 (80,5%)
ohne Blutung	209/430 (48,6%)	141/316 (44,6%)	51/261 (19,5%)
Insgesamt	430 (100%)	316 (100%)	261 (100%)

4.5 Endoskopische Charakterisierung der blutenden Ulzera

Anhand endoskopischer Kriterien wurden die blutenden Ulzera nach der Forrest-Klassifikation eingeteilt (Abb.9). Sowohl im Zeitraum 2001-2002 als auch im Zeitraum 2006-2010 wurde das Stadium Forrest Ib am häufigsten in Patienten mit einer Blutung nachgewiesen. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen in der Häufigkeit der verschiedenen Stadien festgestellt werden.

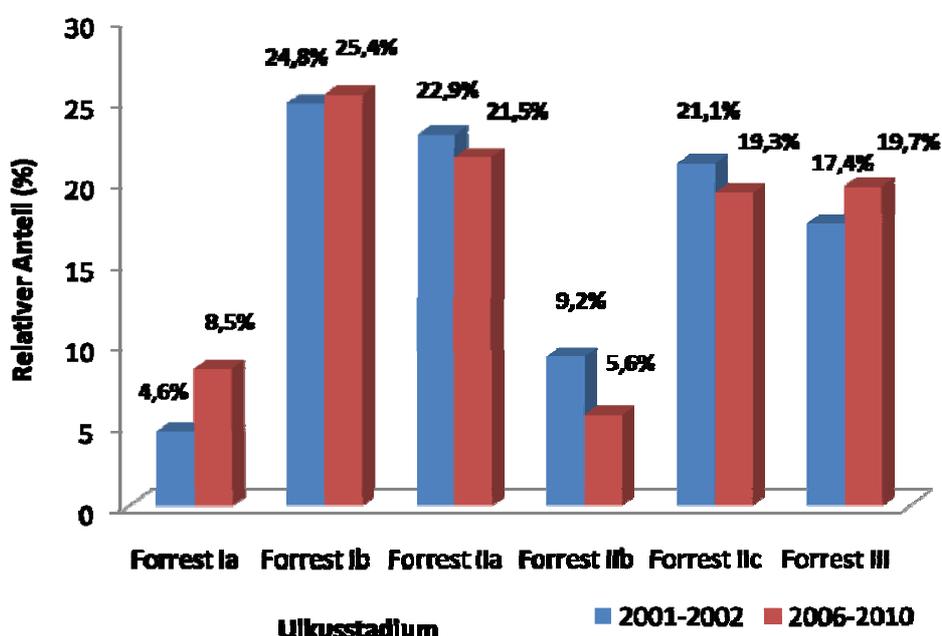


Abb.9: Einteilung der Ulkusblutungen nach der Forrest-Klassifikation (siehe auch Einführung, Seite 12). Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relativen Anteile der nachgewiesenen Stadien in den Patienten mit Blutungen (n=606).

4.6 Klinische Manifestationen der Ulkusblutung

Von den 606 Patienten mit einer Ulkusblutung konnte bei 45 Patienten die klinische Präsentation nicht eruiert werden. Als das häufigste Einzelsymptom der Ulkusblutung wurde Teerstuhl dokumentiert (n=256, 45,6%). Bei 49 (8,7%) der Patienten wurde Teerstuhl in Kombination mit Hämatemesis und bei 26 (4,6%) der Patienten in Assoziation mit hämatinartigem Erbrechen nachgewiesen (Abb.10). In 145 (26%)

Fällen konnten anamnestisch keine eindeutigen Blutungszeichen festgestellt bzw. beobachtet werden. Bei diesen Patienten wurde laborchemisch eine Anämie festgestellt. 60 (10,7%) Patienten zeigten ausschließlich eine Hämatemesis und nur bei 25 (4,5%) Patienten präsentierte sich das blutende Ulkus durch isoliertes hämatinartiges Erbrechen.

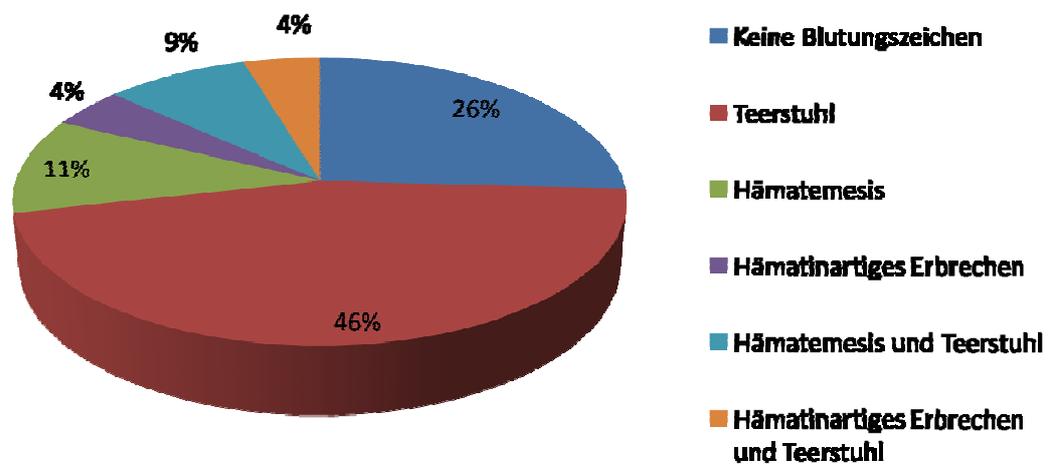


Abb.10: Klinische Zeichen des blutenden Ulkus. Die Daten illustrieren die relativen Anteile der aufgeführten klinischen Zeichen für die Patienten mit einer positiven Anamnese bezüglich der Ulkusblutung (n=606).

4.7 Therapien der Ulkusblutung

Die Therapie der blutenden Ulzera war von den Forrest-Stadien abhängig. Alle Patienten erhielten Protonenpumpenhemmer (PPI). Fast alle Patienten mit einer Hochrisikoläsion (Forrest Ia-IIb) wurden zusätzlich endoskopisch behandelt. Die Patienten mit Forrest Ia-Blutung wurden häufiger mit zwei oder mehreren endoskopischen Therapieoptionen als ausschließlich mit einer Monotherapie behandelt. Bei allen anderen Hochrisiko-Ulzera wurde häufiger nur eine Monotherapie angewandt. Die interventionelle Radiologie und die Chirurgie wurden ausschließlich für die Therapie von primär nicht-stilbaren Blutungen oder bei Re-

Blutung hinzugezogen und spielten bei unseren Patienten eine untergeordnete Rolle (Tab.18).

Tab.18: Therapie der Ulkusblutung (Patientenzahl). Monotherapie – nur eine endoskopische Modalität; Kombinierte Endoskopie – 2 oder mehrere endoskopische Modalitäten. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle der verwendete Therapieoptionen für alle Patienten mit einer positiven Blutungsanamnese (n=606).

Therapie/ Blutung	Forrest Ia	Forrest Ib	Forrest IIa	Forrest IIb	Forrest IIc	Forrest III
nur PPI	0	5	4	18	109	115
Monotherapie	13	84	71	16	9	1
Kombinierte Endoskopie	28	62	57	4	1	1
Angiographie	4	2	0	0	0	0
Chirurgie	2	0	0	0	0	1
Insgesamt	47	153	132	38	119	117

4.8 Re-Blutung

Eine Re-Blutung trat bei 64 (10,6%) Patienten auf. Die Assoziationen zwischen dem initialen Ulkusblutungsstadium und der Re-Blutungsrate zeigt Abbildung 11. Die höchste Re-Blutungsrate mit bis zu 21% trat beim Forrest Stadium IIb auf, die Re-Blutungsrate von Ulzera Forrest Ia-IIa war ungefähr gleich und betrug 13,6% bis 15,7%.

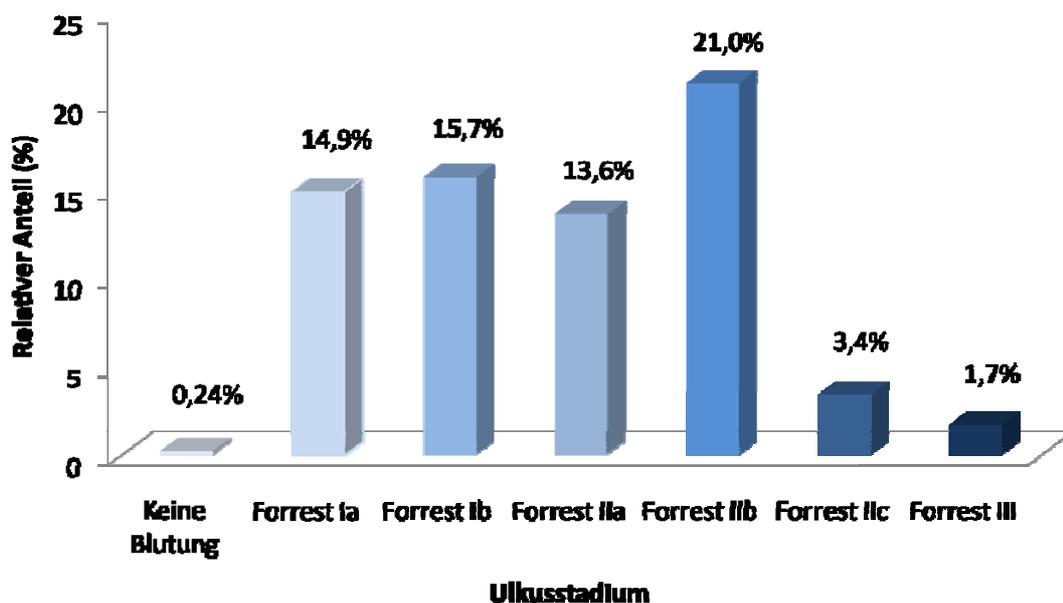


Abb.11: Initiales Ulkusblutungsstadium und Re-Blutung. Die Daten illustrieren die relativen Anteile der verschiedenen endoskopisch definierten Schweregrade (Forrest-Klassifikation) bezüglich des Auftretens einer Re-Blutung.

4.9 Risikofaktoren der Re-Blutung

Die Assoziation der Re-Blutungsrate mit den in der Arbeit untersuchten Risikofaktoren ist in Tabelle 19 dokumentiert.

Tab.19: Risikofaktoren der Ulkuskrankheit und Re-Blutungsrate. Die Daten illustrieren die relative Häufigkeit des Auftretens der Re-Blutung in den Patientengruppen mit einem Risikofaktor bzw. Kombination der Risikofaktoren.

Risikofaktor	Re-Blutungsrate
<i>H. pylori</i> -Infektion	1,7%
ASS/NSAR	4,7%
<i>H. pylori</i> -Infektion und ASS/NSAR	5,2%
Antikoagulantien	13,9%

Es zeigte sich, dass die *H. pylori*-Infektion allein kaum einen Einfluss auf die Re-Blutungsrate hat. Unter ASS/NSAR-Einnahme steigt das Re-Blutungsrisiko um das 2,75-fache im Vergleich zur alleinigen *H. pylori*-Infektion, bleibt aber weiterhin niedrig. Beim Vorhandensein beider Hauptrisikofaktoren steigt die Re-Blutungsrate weiter an, aber nicht signifikant. Das höchste, statistisch signifikante Re-Blutungsrisiko fand sich unter Einnahme von Antikoagulantien.

Die Re-Blutungsrate in Abhängigkeit von der Ulkusgröße wird in der Tabelle 20 dargestellt.

Tab. 20: Re-Blutungsrate in der Abhängigkeit von der Ulkusgröße. Die Daten illustrieren die relative Häufigkeit der Re-Blutungsrate in Abhängigkeit von der Ulkusgröße in den einzelnen Patientengruppen.

Ulkusgröße	Re-Blutungsrate
> 2cm	13%
1-2cm	3,2%
< 1cm	4,7%

Ulzera mit dem Durchmesser > 2 cm zeigten signifikant höhere Re-Blutungsrate als die kleineren Ulzera ($p < 0,001$).

Auch die Auswahl der endoskopischen Therapie der Ulkusblutung hatte Einfluss auf die Re-Blutungsrate (Tab.21). So trat die Re-Blutung nach kombinierter Endoskopie deutlich seltener als nach endoskopischer Monotherapie auf. Diese Beobachtung gilt für drei der vier Hochrisikostadien der Forrest-Klassifikation. Bei Forrest Ia zeigte sich hingegen eine reziproke Häufigkeit.

Tab.21: Re-Blutungsrate in der Abhängigkeit von endoskopischer Therapie und Ulkusstadium. Die Daten illustrieren die relativen Anteile der Patienten mit Re-Blutung in einzelnen Blutungsstadien (Forrest-Klassifikation) in Bezug zur Art der endoskopischen Therapie.

Therapie/Ulkus-Stadium	Forrest Ia	Forrest Ib	Forrest IIa	Forrest IIb
Monotherapie	7,1%	21,5%	18,3%	31,2%
Kombinierte Endoskopie	21,4%	9,7%	7,1%	25%

4.10 30-Tages-„outcome“

51 der 1007 analysierten Patienten sind innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnosestellung verstorben. Bei 4 Patienten (Zeitraum 2001-2002) und 29 Patienten (Zeitraum 2006-2010) konnte deren „outcome“ nicht eindeutig ermittelt werden. Im Beobachtungszeitraum 2001-2002 verstarben mehr Patienten mit Ulkusblutung als zwischen 2006-2010, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (Tab.22). 33 (3,4%) Patienten entwickelten Komplikationen wie Pylorus- oder Bulbusstenose mit Magenentleerungsstörung oder zeigten Heilungsstörung mit persistierendem Ulkus.

Tab.22: Mortalität Innerhalb von 30 Tagen. Die Daten illustrieren die absoluten Fälle und die relative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tagen in Abhängigkeit von der Prävalenz der Blutung und den untersuchten Zeiträumen.

	alle Patienten	2001-2002	2006-2010
mit Blutung	39 (6,4%)	9 (8,5%)	30 (6%)
ohne Blutung	12 (3%)	1 (1,7%)	11 (3,6%)
Insgesamt	51 (5,2%)	10 (5,95%)	41 (5,1%)

4.11 Zusammenfassende Betrachtung

In der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg wurden im Zeitraum 2001-2002 ca.100 Patienten jährlich mit einem peptischen Ulkus diagnostiziert. Im späteren Untersuchungsintervall (2006-2010) waren es ca.165 Patienten pro Jahr.

H. pylori und ASS/NSAR wurden als die wesentlichen ätiologischen Ursachen der Ulkusgenese identifiziert. Im Zeitverlauf nahmen die *H. pylori* assoziierten Ulzera ab, die ASS/NSAR assoziierten Ulzera nahmen im Gegenteil zu. Der Anteil der idiopathischen Ulzera nahm im Zeitverlauf leicht zu, von 27% zwischen 2001-2002 auf 30% zwischen 2006-2010.

Als Risikofaktoren für die Ulkusblutung zeigten sich die Einnahme von ASS/NSAR, die *H. pylori*-Infektion, die Einnahme von Antikoagulantien, die Ulkusgröße und die Ulkuslokalisation.

Ca. 60% aller Patienten mit einem peptischen Ulkus boten klinische, laborchemische oder endoskopische Blutungszeichen. Das häufigste klinische Symptom der Ulkusblutung war Teerstuhl, das häufigste Blutungsstadium nach Forrest-Klassifikation war die Forrest Ib-Blutung. Die Mehrheit von blutenden Hochrisiko-Ulzera (Forrest Ia-IIb) konnte durch eine kombinierte Behandlung mit PPI und mindestens einer endoskopischen Therapie behandelt werden. Die interventionelle Radiologie und Chirurgie kamen nur in 9 (1,5%) Fälle zum Einsatz.

Eine Re-Blutung trat in 64 Fällen (10,6%) auf. Als Risikofaktoren für die Re-Blutung zeigten sich die Einnahme von Antikoagulantien, die Ulkusgröße und das primäre Blutungsstadium nach der Forrest-Klassifikation. Auch die Art der endoskopischen Behandlung (Mono- vs. Kombinationstherapie) hatte bei Hochrisikoläsionen einen Einfluss auf die Re-Blutungsrate.

Die Gesamtmortalität der Patienten mit der Ulkusblutung betrug 6,4%. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume.

5. DISKUSSION

5.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektiven Studie, mit derer Hilfe zeitliche Veränderungen im Auftreten und der Behandlung der peptischen Ulkuserkrankung im Universitätsklinikum Magdeburg analysiert wurden. Die Qualität der zur Verfügung stehenden Daten war von der Vollständigkeit und Genauigkeit der Quellen abhängig. Diese Einschränkung zeigte sich vor allem bei Risikofaktoren der peptischen Ulkuserkrankung wie der *H. pylori*-Infektion und der begleitenden Medikation, die nicht bei jedem Patienten untersucht bzw. dokumentiert wurden.

Die Patienten wurden in zwei Zeitperioden 2001-2002 (Gruppe 1) und 2006-2010 (Gruppe 2) analysiert, um die eventuellen Veränderungen der ausgesuchten Parameter im Zeitverlauf zu erfassen. Die absolute Anzahl der untersuchten Patienten war in beiden Zeiträumen unterschiedlich, was durch unterschiedliche elektronische Dokumentationsformate in den Krankenakten für Patienten vor dem Jahr 2006 und die unterschiedliche Dauer der Beobachtungszeiträume verursacht wurde. Beim Vergleich von Parametern zwischen beiden Patientengruppen wurde deshalb nur mit relativen Verhältnissen gearbeitet.

Bezüglich der *H. pylori*-Infektion wurde auch eine alleinige positive Serologie als diagnostischer Test für die eindeutige Einteilung des Patienten angenommen, was nicht unbedingt das Vorhandensein einer aktiven *H. pylori*-Infektion widerspiegelt.

Bei der ASS/NSAR-Einnahme wurde nicht zwischen Patienten mit „low-dose“ ASS (bis zu 325mg ASS pro Tag), Patienten mit „high-dose“ ASS und Patienten mit NSAR unterschieden. Die ASS- oder NSAR-Einnahme wurden in der Arbeit als einheitlicher Risikofaktor bewertet.

Die Einteilung der Patienten mit fibrinbedecktem Ulkus und Anämie ohne klinische Zeichen einer gastrointestinalen Blutung in die Blutungsgruppe erfolgte, wenn die Kausalität zwischen dem Ulkus und der Anämie aus der zur Verfügung stehenden Dokumentation offensichtlich war.

Bei der Patientenmortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der Blutungsepisode wurde nicht zwischen blutungsbezogener Mortalität und Mortalität aus anderen Gründen unterschieden. Dadurch ist die beobachtete Mortalität der Patienten mit der Ulkusblutung sehr wahrscheinlich überschätzt.

Trotz der aufgeführten Limitationen stellt die Datenbank mit der Vielzahl erhobener klinischer und endoskopischer Daten eine gute Grundlage für eine statistische Analyse verschiedener Aspekte der Ulkuserkrankung im zeitlichen Verlauf dar und könnte prospektiv fortgeführt werden.

5.2 Demographische Daten

In beiden Gruppen befanden sich mehr Männer als Frauen, 56,4% vs. 43,6% und 60,1% vs. 39,9%. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, wonach Männer bei unkomplizierter Ulkuserkrankung ungefähr 1,3-mal und bei komplizierter Ulkuserkrankung ungefähr 2-mal häufiger betroffen sind als Frauen (*Lin et al. 2011, Kang et al. 2011*). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, obwohl der Geschlechtsunterschied in der Zeitperiode 2006-2010 größer war als in der Zeitperiode 2001-2002. Das steht im Widerspruch zu den aktuellen Trends, die eine Zunahme des Frauenanteils in der Inzidenz sowohl der unkomplizierten als auch der komplizierten Ulkuserkrankung verzeichnen (*Lin et al. 2011*). Die Altersverteilung unserer Patienten bestätigt die Beobachtungen anderer Autoren, dass die Inzidenz der Ulkuserkrankung und vor allem der Ulkusblutung nach dem 65. Lebensjahr deutlich ansteigt (*Ahsberg et al. 2010*).

5.3 Charakterisierung der Ulzera

Im gesamten Zeitraum waren Ulzera ventriculi etwa häufiger als Ulzera duodeni, 48,8% vs. 41,8%, nur wenige Patienten (9,4%) hatten mehrere Ulzera an beiden Hauptlokalisationen. Dies kann durch die niedrige Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei unseren Patienten, die als Risikofaktor vor allem für Ulzera duodeni gilt, bedingt sein. Auch ein hoher Anteil von älteren Menschen in unserem Patientenkollektiv könnte dazu beitragen. Bei älteren Leuten treten aufgrund der Abnahme

mukosaprotektiver Faktoren, wie zum Beispiel einer niedrigeren Gastrinkonzentration, einer verminderten Bikarbonat- und einer verminderten Prostaglandinsekretion (*Laine et al. 2008*) eher Ulzera ventriculi als Ulzera duodeni auf. Die Zunahme von Ulzera ventriculi im Rahmen der Ulkuskrankheit in den letzten Jahren ist ein neuer Trend und wurde in mehreren Studien beobachtet (*Groenen et al. 2009, Musumba et al. 2012*). Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ulkuslokalisation und dem Geschlecht.

Am häufigsten waren Ulzera mit der Einnahme von ASS/NSAR assoziiert, und zwar bei 30% Patienten in unserer Kohorte. Die *H. pylori*-Infektion verursachte alleine 25,4% und in der Kombination mit ASS/NSAR-Einnahme 15,4% aller Ulzera. Bei 29,1% aller Ulzera konnte keiner der beiden Hauptrisikofaktoren eruiert werden. Die Prävalenz von NSAR- und *H. pylori*-negativen peptischen Ulzera ist in den letzten Jahren gestiegen und schwankt von 20% bis zu 40% in Nordamerika, von 10% bis zu 15% in Nordeuropa und zwischen 4,1-8% in Südeuropa. In Asien sind NSAR- und *H. pylori* negative Ulzera mit 1,3% Prävalenz in Japan und 4,2% Prävalenz in Hong Kong dagegen deutlich seltener (*Musumba et al. 2012*). Im Vergleich zu anderen kürzlich publizierten Arbeiten aus England, aus der Türkei und aus Taiwan gab es bei unseren Patienten weniger *H. pylori* bedingte Ulzera, mehr ASS/NSAR bedingten Ulzera und deutlich mehr idiopathische Ulzera (Tab.23).

Tab.23: Ulkusätiologie in verschiedenen Studien.

Ätiologie/Autor	Unser Patientengut	Musumba 2012	Uyanikoglu 2012	Chang 2011
<i>H. pylori</i>	25,4%	27,5%	42%	30,4%
ASS/NSAR	30%	27,5%	11%	19,6%
<i>H. pylori</i> und ASS/NSAR	15,4%	29,8%	34%	32,8%
idiopathisch	29,1%	15%	13%	17,2%

Der hohe Anteil von idiopathischen Ulzera in unserem Patientenkollektiv ist vor allem durch die niedrige Prävalenz von *H. pylori*-Infektion zu erklären. Bei der Mehrheit

unserer Patienten wurden zur *H. pylori*-Diagnostik zwei und mehr diagnostische Tests verwendet. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in unserem Patientenkollektiv von ca. 41% entspricht ungefähr den Ergebnissen der Studie von *Wex et al.* aus dem Jahr 2011, nach denen die Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion im Raum Magdeburg ca. 44% beträgt und geschätzte Prävalenz aktiver *H. pylori*-Infektionen ca. 35% ist. So scheinen unsere retrospektiven Daten hinsichtlich der *H. pylori*-Infektion der Realität zu entsprechen.

Des Weiteren wurde bei unseren Patienten im Vergleich zu anderen Arbeiten weniger Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme (45,4%) identifiziert. In der Literatur schwanken die Angaben über den Anteil von Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme unter den Patienten mit einem peptischen Ulkus von 46% (*Uyanikoglu et al. 2012*) bis 67% (*Bakkevold et al. 2010*). Der Grund für diese Diskrepanz könnte in der Methodik der Arbeit liegen. Bei der retrospektiven Datenerhebung waren wir, wie bereits diskutiert, von der Genauigkeit der Quellen (endoskopische Befunde, ambulante Berichte, Entlassungsbriefe) abhängig. Eine gezielte Befragung der Patienten hinsichtlich der eventuellen ASS/NSAR-Einnahme war nicht möglich. So könnte ein bestimmter Anteil an ASS/NSAR bedingten Ulzera bezüglich der ätiologischen Einteilung nicht richtig klassifiziert worden sein.

5.4 Blutungskomplikationen

60,2% Patienten in unserem Kollektiv boten klinische Zeichen einer gastrointestinalen Blutung oder eine Anämie. Dies ist etwa doppelt so hoch im Vergleich zur anderen Studien (*Barkun und Leontiadis 2010, Sanchez-Delgado et al. 2011*). Die Ursache hierfür ist die Patientenselektion. Patienten mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung werden üblicherweise in ein Krankenhaus mit 24-Stunden-Endoskopiedienst eingewiesen. Dadurch kommt es zu einer Kumulation von Fällen mit komplizierten Ulzera in diesen Zentren - wie auch in unserer Klinik. Im Zeitverlauf konnte eine leichte, nicht signifikante Abnahme von Ulkusblutungen verzeichnet werden, von 63,4% in 2001-2002 auf 59,5% in 2006-2010. Dies kann zum einen auf den Rückgang der *H. pylori*-Infektion und zum anderen auf die PPI-Therapie bei Patienten mit einer ASS/NSAR- Einnahme im Rahmen der Ulkusprophylaxe zurück

geführt werden. Diese Beobachtung stimmt mit mehreren Studien überein, die über eine entweder unveränderte oder leicht abnehmende Inzidenz der Blutungskomplikationen der peptischen Ulkuskrankheit in der letzten Dekade berichteten (*Bakkevold 2010, Lau et al. 2011*).

Die Altersverteilung ist hier ähnlich wie bei der gesamten Studiengruppe (alle Patienten mit peptischem Ulkus) und bestätigt die Rolle des Alters als wichtigen Risikofaktor für die Ulkusblutung.

Generell haben die *H. pylori* positiven Patienten statistisch signifikant häufiger geblutet als *H. pylori* negative Patienten (62% vs. 53,6%, $p=0,017$). Die Blutung war nicht abhängig von der Lokalisation. Patienten mit *H. pylori* positiven Ulzera ventriculi haben häufiger geblutet als Patienten mit *H. pylori* negativen Ulzera ventriculi. Bei Vorliegen eines Ulkus duodeni wurde kein Unterschied zwischen den *H. pylori* positiven und *H. pylori* negativen Patienten beobachtet, bei multiplen Ulzera trat die Blutung ebenfalls häufiger bei *H. pylori* positiven Patienten auf. Das Vorhandensein zusätzlichen Risikofaktoren der Ulkusblutung in Kombination mit einer *H. pylori*-Infektion wie ASS/NSAR oder Antikoagulation wurde nicht untersucht, da diese Subgruppen für eine statistische Analyse zu klein waren.

Die *H. pylori*-Infektion kann bei unseren Patienten als Risikofaktor der Ulkusblutung unabhängig von der Ulkuslokalisierung angesehen werden. Dies stimmt mit mehreren Arbeiten einschließlich prospektiver Studien (*Labenz et al. 1999, Chang et al. 2011, Sánchez-Delgado et al. 2011*) überein, die über den Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und einem erhöhtem Blutungsrisiko berichteten.

In der Patientengruppe mit ASS/NSAR assoziierten Ulzera traten an allen Ulkuslokalisationen statistisch signifikant ($p<0,001$) häufiger Blutungen auf. Im Vergleich zu den Patienten ohne ASS/NSAR hatten die Patienten mit ASS/NSAR-Einnahme unabhängig von der Ulkuslokalisierung deutlich mehr Blutungskomplikationen (69,3% vs. 54%, $p<0,001$). Die ASS/NSAR-Einnahme zeigte sich bei unseren Patienten als Risikofaktor für die Ulkusblutung, was auch in anderen Studien dokumentiert wurde (*Kang et al. 2011, Lau et al. 2011, Musumba et al. 2012*).

Bei *H. pylori* infizierten Patienten mit zusätzlicher ASS/NSAR-Einnahme kam es unabhängig von der Ulkuslokalisation statistisch signifikant häufiger zu Blutungen (78% vs. 22%, $p < 0,001$). Auch im Vergleich zu den Patienten mit einem solitären Risikofaktor, entweder einer *H. pylori*-Infektion (78% vs. 61,9%) oder einer ASS/NSAR- Einnahme (78% vs. 69,3%) haben die Patienten mit beiden Risikofaktoren häufiger geblutet. Dies bestätigt einen synergistischen Effekt dieser beiden Risikofaktoren in der Ulkusblutung in allen Lokalisationen und entspricht den Ergebnissen einer Metaanalyse von 25 Beobachtungsstudien (Huang et al. 2002) sowie anderer jüngerer Arbeiten (Lanas et al. 2006, Papatheodoridis et al. 2006).

Hinsichtlich der beiden Hauptrisikofaktoren im Zeitverlauf fand sich in der Patientengruppe 2006-2010 im Vergleich zur Patientengruppe 2001-2002 eine statistisch signifikante Abnahme der *H. pylori*-Infektion (53,9% vs. 40,3%, $p = 0,04$) und eine statistisch signifikante Zunahme der ASS/NSAR- Einnahme (42,2% vs. 33,5%, $p = 0,03$). Diese Tendenzen wurden in mehreren Studien in den letzten Jahren weltweit beobachtet. Als Gründe dafür sind wirksame und konsequent durchgeführte Eradikationstherapien, der Anstieg von Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von „low-dose“ ASS in der Prophylaxe und zur Therapie der kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie die Zunahme regelmäßiger PPI-Einnahmen zur Ulkusprophylaxe bei ASS/NSAR-Nutzern in den vergangenen Jahren zu diskutieren (Sung et al. 2009).

Die Einnahme von Antikoagulantien stellte in unserer Kohorte einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten einer Ulkusblutung dar. Durch die direkte oder indirekte Hemmung der Koagulationskaskade sind Antikoagulantien *per se* mit erhöhtem Blutungsrisiko vergesellschaftet. Dies mag der Grund sein, warum in den Studien zu den Risikofaktoren der Ulkusblutung die Antikoagulantien explizit kaum erwähnt sind.

Sowohl in der Gruppe von Patienten mit ASS/NSAR- Einnahme als auch in der Gruppe von Patienten ohne ASS/NSAR- Einnahme wurden signifikant ($p < 0,001$) mehr Blutungen bei Ulzera an beiden Lokalisationen beobachtet. Analoge Beobachtungen konnte bei *H. pylori* positiven, *H. pylori* negativen Patienten und auch bei Patienten mit beiden Hauptrisikofaktoren dokumentiert werden. Daraus kann man schlussfolgern, dass Vorhandensein mehrerer Ulzera an beiden

Lokalisationen ein zusätzlicher Risikofaktor für eine Blutungskomplikation ist.

Die Ulkusgröße (> 2cm) war bei unseren Patienten ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Blutungskomplikation assoziiert. Zum ähnlichen Fazit kamen zwei Studien mit insgesamt 391 Patienten (*Hsu et al. 2000, Peetsalu et al. 2011*). Die größeren peptischen Ulzera bluten öfters, intensiver und benötigen oft wiederholte endoskopische Therapien.

5.5 Therapie der Ulkusblutung

Alle Patienten mit blutenden Ulzera haben PPI bekommen, meistens parenteral. Zusätzlich wurde in 347 Fällen endoskopische Therapien durchgeführt, davon bei 194 Patienten eine endoskopische Monotherapie, zumeist als Injektionstherapie mit verdünnter Adrenalinlösung. Bei 153 Patienten wurde eine kombinierte endoskopische Behandlung durchgeführt. Nur bei einer Ulkusblutung im Stadium Forrest Ia wurden häufiger kombinierte endoskopische Therapien, zumindest im Zeitraum von 2006-2010, eingesetzt. Bei anderen Hochrisiko-Ulzera wurde sowohl im Zeitraum 2001-2002 als auch im Zeitraum 2006-2010 häufiger eine Monotherapie zur Blutungsstillung genutzt. Der Grund hierfür kann die Tatsache sein, dass die Injektionstherapie in ihrer Anwendung unkompliziert und mit einem schnellen blutstillenden Effekt versehen ist. Dies entspricht nicht den aktuellen Empfehlungen (*Holster und Kuipers 2011, Laursen et al. 2012*), nach denen für die Ulkusblutung Forrest Ia-IIb zwei oder sogar mehrere endoskopische blutstillende Methoden in einer Endoskopie-Sitzung angewendet werden sollten, da die kombinierte endoskopische Behandlung zur Re-Blutungsprophylaxe wirksamer ist als eine alleinige endoskopische Modalität. In der Tat hatten unsere Patienten mit einer Ulkusblutung Forrest Ib-IIb deutlich höheren Re-Blutungsrate nach endoskopischer Monotherapie als nach kombinierter endoskopischer Therapie. Eine Ausnahme stellten die Patienten im Blutungsstadium Forrest Ia dar, bei denen aber überwiegend kombinierte endoskopische Therapien angewendet wurden (28 vs. 13 Patienten). Dies konnte der Grund für die höhere Re-Blutungsrate nach der kombinierten endoskopischen Therapie bei unseren Patienten im Blutungsstadium Forrest Ia sein.

Die höchste Re-Blutungsrate fand sich bei Ulkusblutung im Stadium Forrest IIb, die in 4/5 der Fälle primär nur mit einer endoskopischen Monotherapie behandelt wurden. Die Art und die Anzahl der notwendigen endoskopischen Therapien bei der Ulkusblutung im Stadium Forrest IIb werden oft diskutiert und die Empfehlungen hierzu sind nicht eindeutig. Unsere Arbeit gibt jedoch Hinweise für die Notwendigkeit einer kombinierten endoskopischen Therapie mit vorsichtiger aber kompletter Entfernung des Blutkoagels, um einen Gefäßstumpf auf der Ulkusbasis zu entdecken und behandeln zu können.

Nur acht (1,3%) Patienten mit einer Ulkusblutung mussten sich im Rahmen der primären Therapie einer radiologischen oder chirurgischen Intervention unterziehen. In anderen Arbeiten schwankt der Patientenanteil mit dem Versagen der endoskopischen Behandlung im Rahmen der primären Blutstillung zwischen 3,7% (*Bor et al. 2011*) und 6% (*Peetsalu et al. 2011*). Eine Studie aus Polen berichtet über die Notwendigkeit der chirurgischen Therapie bei 1,7% Patienten mit Ulkusblutung, die jünger als 75 Jahre waren und bei 4,7% der Patienten mit einer Ulkusblutung, die älter als 75 Jahren waren (*Wierzchowski et al. 2012*). Der niedrige Anteil unserer Patienten, die eine radiologische bzw. chirurgische Intervention im Rahmen der primären Blutungstherapie bedürfteten und die niedrige Re-Blutungsrate (10,6%) widerspiegeln eine gute Effektivität der endoskopischen Behandlung der Patienten mit einer Ulkusblutung in unserer Klinik. Der Grund dafür ist ein in der endoskopischen Blutstillung erfahrenes Personal, welches regelmäßig an endoskopischen Rufbereitschaftsdiensten teilnimmt.

Die Mortalität der Ulkusblutung innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis lag bei unseren Patienten über 70 Jahre bei 7,8%, bei den Patienten unter 70 Jahren betrug die Mortalität 4,9%. Die Patienten mit Re-Blutung wiesen eine Mortalität von 14% auf im Gegensatz zu den Patienten ohne Re-Blutung mit einer Mortalität von 5,5%. Entsprechend der Literaturangaben zeigte sich in unserer Studie, dass sowohl das Alter als auch die Re-Blutungsrate die wesentlichen negativen prognostischen Faktoren für die Mortalität darstellen.

5.6 Ausblick

Bei sinkender Prävalenz der *H. pylori*-Infektion wird auch die Rolle dieser Infektion für die Prävalenz der Ulkuskrankheit künftig weiter an Bedeutung verlieren, so dass voraussichtlich weniger *H. pylori*-positive Ulzera diagnostiziert werden. Demgegenüber wird die Rolle von ASS/NSAR in der Ätiologie der Ulkuskrankheit bei einem zunehmenden Anteil an älteren Menschen in der europäischen Population

und dem damit verbundenen erhöhtem Verbrauch von ASS/NSAR aufgrund kardio- und zerebrovaskulärer sowie degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates gestärkt. Daher ist zukünftig nicht mit einer Abnahme von Blutungskomplikationen im Rahmen der Ulkuskrankheit zu rechnen. Die Bedeutung von neuen oder direkt wirkenden oralen Antikoagulantien, die in einigen Indikationen zunehmend die klassischen orale Antikoagulantien (Cumarinderivate) ersetzen, ist aufgrund bislang fehlender Daten im Hinblick auf das Auftreten der Ulkusblutung noch nicht zu beurteilen. Eine signifikante Verringerung des Blutungsrisikos bei diesen Patienten ist durch den Einsatz der neuen Antikoagulantien unserer Meinung nach nicht zu erwarten.

In der Therapie der Ulkusblutung werden neue endoskopische Methoden und Therapieoptionen wie z.B. die lokale Applikation von Hämostatika in Sprayform oder die Applikation von „OTS-Clips“ sehr wahrscheinlich ihren Weg in die breite klinische Praxis finden, um die Effektivität der endoskopischen Blutstillung zu steigern.

In Zukunft sind weitere sowohl retrospektive als auch prospektive Studien in Hinblick auf die in der Dissertation untersuchten Aspekte erforderlich, um Diagnostik und Therapie der Patienten mit einer Ulkuserkrankung zu verbessern. Des Weiteren stehen Untersuchungen zur Pathogenese der jetzt als „idiopathisch“ bezeichneten Ulzera aus, um weitere relevante Risikofaktoren für diese Erkrankungen zu identifizieren.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Doktorarbeit wurden retrospektiv Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum von Mai 2001 bis Dezember 2002 sowie im Zeitraum von 2006 bis 2010 in der Endoskopie der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Magdeburg ein peptisches Ulkus ventriculi oder Ulkus duodeni diagnostiziert wurde. Es konnten retrospektiv insgesamt 1007 Patienten eingeschlossen werden, davon 172 Patienten im Zeitraum 2001-2002 und 835 Patienten im Zeitraum 2006-2010. In beiden Gruppen befanden sich mehr Männer als Frauen, ca. 60% zu ca. 40%. Das durchschnittliche Alter aller Patienten war 64,3 Jahre. In beiden Gruppen waren Ulzera ventriculi häufiger vertreten als Ulzera duodeni, 48,8% zu 41,8%. 9,4% Patienten hatten Ulzera in beiden Lokalisationen.

Als die wesentlichen ätiologischen Ursachen der Pathogenese der Ulkuskrankheit wurden *H. pylori* bei 25,4% der Patienten und die Einnahme von ASS/NSAR bei 30% der Patienten identifiziert. Bei 15,4% der Patienten konnten beide Risikofaktoren festgestellt werden. 29,1% der Patienten waren sowohl *H. pylori* als auch ASS/NSAR negativ. Diese Gruppe wird als idiopathische Ulzera bezeichnet. Im Vergleich beider Zeiträume nahmen die *H. pylori* positiven Ulzera ab, 52,8% zu 38,4%. Die ASS/NSAR-assoziierten Ulzera nahmen im Gegenteil im Vergleich der Zeiträume zu, 37,5% zu 47%. Auch der Anteil der idiopathischen Ulzera nahm im Zeitverlauf leicht, von 27% auf 30% zu.

Ca. 60% aller Patienten mit einem peptischen Ulkus zeigten klinische, laborchemische oder endoskopische Blutungszeichen. Als Risikofaktoren für die Ulkusblutung ließen sich die Einnahme von ASS/NSAR, eine *H. pylori*-Infektion, die Einnahme von Antikoagulantien, die Ulkusgröße und die Ulkuslokalisierung identifizieren. Das häufigste klinische Symptom der Ulkusblutung war Teerstuhl, der als alleiniges Symptom bei 45,6% der Patienten und in Verbindung mit Hämatemesis bei ca. 9% der Patienten auftrat. 26% der Patienten boten keine klinischen Blutungszeichen. Das häufigste endoskopisch diagnostizierte Blutungsstadium nach der Forrest-Klassifikation war die Forrest Ib-Blutung.

Die kombinierte Behandlung mit PPI und mindestens einer Modalität einer endoskopischen Therapie zeigte sich bei Patienten mit Hochrisikoulzera als sehr effektiv, nur bei 1,5% der Patienten mit Ulkusblutung kamen die interventionelle Radiologie oder die Chirurgie in Einsatz.

Bei 10,6% der Patienten kam es zu einer Re-Blutung. Als Risikofaktoren für die Re-Blutung konnten die Einnahme von Antikoagulantien, die Ulkusgröße, das primäre Blutungsstadium nach der Forrest-Klassifikation und die Art der endoskopischen Behandlung (Mono- vs. Kombinationstherapie) identifiziert werden.

Die Gesamtmortalität der Patienten mit einer Ulkusblutung betrug 6,4%, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden analysierten Zeiträumen nachweisbar war. Die wesentlichen negativen prognostischen Faktoren für die Mortalität waren die Re-Blutung und das Patientenalter.

Mit zunehmendem Anteil an älteren Menschen in der europäischen Population und dadurch steigendem Gebrauch von ASS/NSAR sowie mit der Erweiterung des Indikationsspektrums für die neuen direkten oralen Antikoagulantien ist künftig trotz sinkender Prävalenz der *H. pylori*-Infektion mit einer Abnahme von Blutungskomplikationen der peptischen Ulzera nicht zu rechnen. Die neuen endoskopischen Therapieeinsätze wie zum Beispiel die Applikation von „OTS-Clips“ oder die lokale Applikation von Hämostatika in Sprayform werden die Effektivität der endoskopischen Blutstillung weiter verbessern.

Weitere Studien in Hinblick auf den steigenden Anteil der idiopathischen Ulzera zur Identifizierung von neuen potentiellen Risikofaktoren der Ulkuserkrankung sind nötig, um den Trend der sinkenden Prävalenz und Inzidenz der peptischen Ulzera zu erhalten und alternative prophylaktische Konzepte zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

1. Åhsberg K, Höglund P, Staël Holstein C, von: Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 32 (6). 801–810 (2010)
2. Al-Akeely Mohammed H, Alam Mohammed K, Al-Salamah Saleh M, Abdu Mahmood A, Al-Teimi Ibrahim N, Mohammed Abdulmajeed A: Initial factors predicting rebleeding and death in bleeding peptic ulcer disease. *Saudi medical journal*. 25 (5). 642–647 (2004)
3. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M. et al.: Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *American journal of epidemiology*. 163 (11). 1025–1034 (2006)
4. Bae SJ, Kim N, Kang JM, Kim D-S, Kim K-M, Cho YK et al.: Incidence and 30-day mortality of peptic ulcer bleeding in Korea. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 24 (6). 675–682 (2012)
5. Bakkevold KE: Time trends in incidence of peptic ulcer bleeding and associated risk factors in Norway 1985-2008. *Clinical and experimental gastroenterology*. 3. 71–77 (2010)
6. Barkun AN: The role of intravenous proton pump inhibitors in the modern management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998). 39 Suppl A. 3–10 (2003)
7. Barkun AN, Leontiadis G: Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *The American journal of medicine*. 123 (4). 358-366 (2010)

8. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RNN et al.: The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *The American journal of gastroenterology*. 99 (7). 1238–1246 (2004)
9. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of internal medicine*. 152 (2). 101–113 (2010)
10. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M: Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointestinal endoscopy*. 69 (4). 786–799 (2009)
11. Bashinskaya B, Nahed BV, Redjal N, Kahle KT, Walcott BP: Trends in Peptic Ulcer Disease and the Identification of *Helicobacter Pylori* as a Causative Organism: Population-based Estimates from the US Nationwide Inpatient Sample. *Journal of global infectious diseases*. 3 (4). 366–370 (2011)
12. Bjarnason I, Hayllar J, Mac-Pherson AJ, Russell AS: Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 104. 1832-1847 (1993)
13. Bini EJ, Cohen J: Endoscopic treatment compared with medical therapy for the prevention of recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastrointestinal endoscopy*. 58 (5). 707–714 (2003)
14. Bode G, Hoffmeister A, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D: Characteristics of differences in *Helicobacter pylori* serology and ¹³C-urea breath-testing in a asymptomatic sample of blood donors. *Scandinavian journal clin. lab. invest*. 6. 603-608 (2001)

15. Bor S, Dağlı U, Sarer B, Gürel S, Tözün N, Sıvrı B et al.: A retrospective study demonstrating properties of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 22 (3). 249–254 (2011)
16. Censini S, Lange C, Xiang Z et al.: CagA pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93. 14648-14653 (1996)
17. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT 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*. 369 (9573). 1621–1626 (2007)
18. Chang CY, Wu M-S, Lee C-T, Hwang J-C, Tai C-M, Perng D-S et al.: Prospective survey for the etiology and outcome of peptic ulcer bleeding: a community based study in southern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 110 (4). 223–229 (2011)
19. Chiu PWY, Joeng HKM, Choi CLY, Kwong KH, Ng EKW, Lam SH: Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy*. 38 (7). 726–729 (2006)
20. Chow LW, Gertsch P, Poon RT, Branicki FJ: Risk factors for rebleeding and death from peptic ulcer in the very elderly. *The British journal of surgery*. 85 (1). 121–124 (1998)
21. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH et al.: Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy*. 33 (11). 969–975 (2001)
22. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Crofts TJ, Li AK: Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *British medical journal (Clinical researched.)*. 296 (6637). 1631–1633 (1988)

23. Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, Doherty M, Wilson JV, Garrud P et al.: Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 14 (2). 177–185 (2000)
24. Dixon MF: Patterns of inflammation linked to ulcer disease. *Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology*. 14 (1). 27–40 (2000)
25. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database of systematic reviews*. 4. CD005415 (2010)
26. Elghuel A: The characteristics of adults with upper gastrointestinal bleeding admitted to Tripoli Medical Center: a retrospective case-series analysis. *The Libyan journal of medicine*. 6. (2011)
27. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S et al.: *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 113 (1). 15–24 (1997)
28. Fan X, Crowe SE, Behar S, Gunasena H et al.: The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T-helper cell type 1-mediated damage. *Journal of experimental medicine*. 187 (10). 1659–1669 (1998)
29. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O et al.: S3-guideline "helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 47 (12). 1230–1263 (2009)

30. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Deutsches Ärzteblatt international*. 106 (49). 801–808 (2009)
31. García Rodríguez Luis A, Barreales Tolosa L: Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 132 (2). 498–506 (2007)
32. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E: Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 19 (6). 617–629 (2004)
33. Gisbert JP, Abaira V: Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 101 (4). 848–863 (2006)
34. Goggin PM, Marrero JM, Spychal RT, Jackson PA, Corbishley CM, Northfield TC: Surface hydrophobicity of gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection: effect of clearance and eradication. *Gastroenterology*. 103.1486-1490 (1992)
35. Goh K-L, Chan W-K, Shiota S, Yamaoka Y: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 16 Suppl 1, 1–9 (2011).
36. Graham DY, Go MF, Lew GM, Genta RM, Rehfeld JF: *Helicobacter pylori* infection and exaggerated gastrin release. Effects of inflammation and progastrin processing. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 28 (8). 690–694 (1993)

37. Gralnek IM, Jensen DM, Gornbein J, Kovacs TO, Jutabha R, Freeman ML et al.: Clinical and economic outcomes of individuals with severe peptic ulcer hemorrhage and nonbleeding visible vessel: an analysis of two prospective clinical trials. *The American journal of gastroenterology*. 93 (11). 2047–2056 (1998)
38. Groenen Marcel JM, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJTh: Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 23 (9). 604–608 (2009)
39. Gutthann SP, García Rodríguez LA, Raiford DS: Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 8 (1). 18–24 (1997)
40. Halland M, Young M, Fitzgerald MN, Inder K, Duggan JM, Duggan A: Bleeding peptic ulcer: characteristics and outcomes in Newcastle, NSW. *Internal medicine journal*. 41(8). 605–609 (2011)
41. Hasselgren G, Carlsson J, Lind T, Schaffalitzky Muckadell O. de, Lundell L: Risk factors for rebleeding and fatal outcome in elderly patients with acute peptic ulcer bleeding. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 10 (8). 667–672 (1998)
42. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, Zilling T: Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC gastroenterology*. 9. 25 (2009)
43. Higham J, Kang J-Y, Majeed A: Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 50 (4). 460–464 (2002)

44. Hills BA: Gastric mucosal barrier: evidence for *Helicobacter pylori* ingesting gastric surfactant and deriving protection from it. *Gut*. 34. 588-593 (1993)
45. Hiraishi H, Maeda M, Sasai T, Kanke K, Shimada T: Strategy to manage low dose aspirin-induced gastrointestinal injury. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 69 (2). 369–375 (2011)
46. Holster IL, Kuipers EJ: Update on the endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Current gastroenterology reports*. 13 (6). 525–531 (2011)
47. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lin CK, Lo GH, Cheng JS et al.: Risk factors for presentation with bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 30 (4). 386–391 (2000)
48. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 359 (9300). 14–22 (2002)
49. Kahi ChJ, Jensen DM, Sung JJY, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, Imperiale ThF: Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 129 (3). 855–862 (2005)
50. Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM et al.: Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 46 (11). 1295–1301 (2011)
51. Kaviani MJ, Pirastehfar M, Azari A, Saberifiroozi M: Etiology and outcome of patients with upper gastrointestinal bleeding: a study from South of Iran. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 16 (4). 253–259 (2010)
52. Kawai T, Fukuzawa M, Moriyasu F, Yamashina A: [Influence of *H. pylori* infection on upper gastrointestinal damage]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 68 (11). 2020–2024 (2010)

53. Khulusi S, Badve S, Patel P, Lloyd R, Marrero JM, Finlayson C et al.: Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration. *Gastroenterology*. 110 (2). 452–458 (1996)
54. Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Lee SW: Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clinical endoscopy*. 45 (3). 220–223 (2012)
55. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. In: *Clinical microbiology reviews*. 19 (3). 449–490 (2006)
56. Laine L: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 6 (3). 489–504 (1996)
57. Laine, L.: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 120 (3). 594–606 (2001)
58. Laine L, Tokeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 135. 41-60 (2008)
59. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A et al.: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 55 (12). 1731–1738 (2006)
60. Lanas A, Ferrandez A: Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs & aging*. 24 (2). 121–131 (2007)
61. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al.: Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *The New England journal of medicine*. 343 (5). 310–316 (2002)

62. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC: Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 84 (2). 102–113 (2011)
63. Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky Muckadell OB. de: Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Danish medical journal*. 59 (7). C4473 (2012)
64. Leest H de, van Dieten H, van Tulder M, Lems WF, Dijkmans BAC, Boers M: Costs of treating bleeding and perforated peptic ulcers in The Netherlands. In: *The Journal of rheumatology*. 31 (4). 788–791 (2004)
65. Levin DA, Watermeyer GA, Deetleefs E, Metz DC, Thomson SR: The efficacy of endoscopic therapy in bleeding peptic ulcer patients. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 102 (5). 290–293 (2012)
66. Lin H-J, Hsieh Y-H, Tseng G-Y, Perng C-L, Chang F-Y, Lee S-D: A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 55 (6). 615–619 (2002)
67. Lin KJ, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S: Systematic review of peptic ulcer disease incidence rates: do studies without validation provide reliable estimates? *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 20 (7). 718–728 (2011)
68. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH: Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World journal of gastroenterology: WJG*. 12 (19). 3108–3113 (2006)
69. Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I, Bišćanin A, Bratanić A, Pavić T et al.: The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Digestive diseases and sciences*. 57 (12). 3195–3204 (2012)
70. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL: Peptic ulcer disease. *Lancet*. 374 (9699). 1449–1461 (2009)

71. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axo AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut*. 61 (5). 646-664 (2012)
72. Manguso F, Riccio E, Nucci G de, Aiezza ML, Amato G, Degl'Innocenti L et al.: *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer patients after non-steroidal antiinflammatory drug consumption. *World journal of gastroenterology : WJG*. 17 (40). 4509–4516 (2011)
73. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L: Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 102 (2). 279-289 (2007)
74. Morales Uribe CH, Sierra Sierra S, Hernández Hernández AM, Arango Durango AF, López GA: Upper gastrointestinal bleeding: risk factors for mortality in two urban centres in Latin America. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 103 (1). 20–24 (2011)
75. Mose H, Larsen M, Riis A, Johnsen SP, Thomsen RW, Sørensen HT: Thirty-day mortality after peptic ulcer bleeding in hospitalized patients receiving low-dose aspirin at time of admission. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 4 (3). 244–250 (2006)
76. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M: The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Alimentary and Therapeutics*. 36. 48-56 (2012)

77. Ng TM, Fock KM, Khor JL, Teo EK, Sim CS, Tan AL, Machin D: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 14 (2). 203–209 (2000)
78. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T et al.: Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 40 (8). 914–920 (2005)
79. Olbe L, Hamlet A, Dalenbäck J, Fändriks L: A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 110 (5). 1386–1394 (1996)
80. Oxner RB, Simmonds NJ, Gertner DJ, Nightingale J M, Burnham WR: Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet*. 339 (8799). 966–968 (1992)
81. Palmer KR, Choudari CP: Endoscopic intervention in bleeding peptic ulcer. *Gut*. 37 (2). 161–164 (1995)
82. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ: Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 4.130-142 (2006)
83. Park C-H, Lee S-J, Park J-H, Park J-H, Lee W-S, Joo Y-E et al.: Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy*. 60 (6). 875–880 (2004)
84. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP: Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*. 30 (12). 1704–1707 (1989)
85. Peetsalu A, Kirsimägi U, Peetsalu M: Giant peptic ulcer hemorrhages: epidemiology, treatment, and outcome in the teaching hospital of Tartu. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 47 (1). 19–24 (2011)

86. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EAJ, Tytgat, GNJ: Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 3 (9). 859–864 (2005)
87. Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, Menchén P, Catalina M-V, Echenagusia A, Turegano F: Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *Journal of vascular and interventional radiology*. 15 (5). 447–450 (2004)
88. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E et al.: Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet*. 350 (9079). 692–696 (1997)
89. Sadic J, Borgström A, Manjer J, Toth E, Lindell G: Bleeding peptic ulcer - time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 30 (4). 392–398 (2009)
90. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, García-Iglesias P, Brullet E, Gallach M et al.: Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *The American journal of gastroenterology*. 106 (3). 398–405 (2011)
91. Santolària S, Lanás A, Benito R, Pérez-Aisa M, Montoro M, Sainz R: *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 13 (11). 1511–1518 (1999)
92. Schacher GM, Lesbros-Pantoflickova D, Ortner MA, Wasserfallen JB, Blum AL, Dorta G: Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. *Endoscopy*. 37 (4). 324–328 (2005)

93. Schilling D, Demel A, Nüsse T, Weidmann E, Riemann JF: Helicobacter pylori infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy*. 35 (5). 393–396 (2003)
94. Singh G: Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. American journal of therapeutics*. 7 (2). 115–121 (2000).
95. Sommer F, Faller G, Konturek P, Kirchner Th, Hahn EG, Zeus J, Röllinghoff M, Lohoff, M: Antrum- und Corpusmucosa-infiltrating CD4⁺ lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis display a Th1 phenotyp. *Infect immune*. 66 (11). 5543-5546 (1998)
96. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database of systematic reviews*. (7). CD005415 (2010)
97. Sugawa C, Joseph AL: Endoscopic interventional management of bleeding duodenal and gastric ulcers. *The Surgical clinics of North America*. 72 (2). 317–334 (1992)
98. Sung JJY, Kuipers EJ, El-Serag HB: Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 29 (9). 938–946 (2009)
99. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY et al.: Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 152 (1). 1–9 (2010)

100. Tamaro L, Di Paolo MC, Zullo A, Hassan C, Morini S, Caliendo S, Pallota L: Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 14 (32). 5046–5050 (2008)
101. Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, Leeson S: The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 21 (7). 425–429 (2007)
102. Uyanikoglu A, Danalioglu A, Akyüz F, Ermis F et al.: Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 23 (2). 99-103 (2011)
103. van Doorn IJ, Figueiredo C, Sanna R et al.: Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 115. 58-66 (1998)
104. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EAJ, Geraedts AAM, Tijssen JGP, Reitsma JB, Tytgat GNJ: Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *The American journal of gastroenterology*. 98 (7). 1494–1499 (2003)
105. Vane JR: The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 51 (4). 573–586 (2000)
106. Villanueva C, Balanzó J, Espinós JC, Fábrega E, Sáinz S, González D, Vilardell F: Endoscopic injection therapy of bleeding ulcer: a prospective and randomized comparison of adrenaline alone or with polidocanol. *Journal of clinical gastroenterology*. 17 (3). 195–200 (1993).

107. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN: Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American journal of Physiology*. 259. 462-67 (1990)
108. Wang F-W, Tu M-S, Mar G-Y, Chuang H-Y, Yu H-C, Cheng L-C, Hsu P-I: Prevalence and risk factors of asymptomatic peptic ulcer disease in Taiwan. *World journal of gastroenterology*. 17 (9). 1199-1203 (2011)
109. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P: Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 18 (12). 2109–2112 (2011).
110. Wierzchowski P, Dabrowiecki S, Szczesny W: Urgent endoscopy in elderly patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Wideochir. innetech malo inwazyjne*. 7 (4). 246-50 (2012)
111. Wong SKH, Yu L-M, Lau JYW, Lam Y-H, Chan ACW, Ng EKW et al.: Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut*. 50 (3). 322-325 (2002)
112. Wong BLW, Zhu S.-L, Huang XR, Ma J, Xia HH, Bucala R, Wong BCY, Lan HY: Essential role for macrophage migration inhibitory factor in gastritis induced by *Helicobacter pylori*.: *Gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic pathology*. 174 (4). 1319-28 (2009)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Dr. h. c. Peter Malfertheiner möchte ich für die Möglichkeit zur Promotion herzlich danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Wex für die hervorragende und engagierte Betreuung, zahlreiche Anregungen und stetige Unterstützung in allen Phasen dieser Dissertation.

Im Weiteren danke ich herzlich Frau Dr. rer. nat. Daniela Adolf und Dr. med. Jan Bornschein für die Hilfe bei statistischer Auswertung der Daten.

Für die freundliche Hilfestellung beim Schreiben dieser Dissertation danke ich meinem ehemaligen Kollegen Dr.med. Christian Schulz.

Meiner Frau danke ich von ganzem Herzen für ihre Motivation, Geduld sowie für ihre moralische und praktische Unterstützung bei Erstellung dieser Dissertation.

Meiner Mutter sei gedankt für die Ermöglichung meines Studiums.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Blutungskomplikationen der peptischen Ulkuskrankheit in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg im Zeitverlauf von 2001 bis 2002 und von 2006 bis 2010

in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. Thomas Wex

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine andere als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19.09.2013

Radovan Breja

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Breja
Vorname: Radovan
Geburtsdatum: 18.07.1973
Geburtsort: Humenné, Slowakei

Schulbildung:

1979-1987 Grundschule, Humenné, Slowakei
1987-1991 Gymnasium, Humenné, Slowakei
1991 Abitur

Hochschulbildung:

1991-1997 Studium der Humanmedizin an der Universität
Pavol Josef von Šafarik, Košice, Slowakei
1997 Staatsexamen

Ausbildung:

1998-2004 Assistenzarzt
Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses
Andrej von Leňo, Humenné, Slowakei

2004-2007 Assistenzarzt
Neurologisches Rehabilitationszentrum
(Medianklinik), Magdeburg

2007-2008 Facharzt
Klinik für Gastroenterologie, Klinikum Magdeburg

2009	Facharzt Klinikum für Innere Medizin, DRK Klinikum Berlin Köpenick
2009-2013	Facharzt Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg (Prof. Dr. med. habil. d.h. P.Malferteiner)
Seit 2013	Facharzt Klinik für Gastroenterologie, Klinikum St.Marienstift, Magdeburg

Mitgliedschaften:

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Europäische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie