

B. Aktuelle Fragen zur Therapie des Magen-Duodenalulcus

Mittwoch, 10. April 1985

8. Symptomloses und kompliziertes Ulcus pepticum als extreme Erscheinungsform der Ulcuskrankheit: Konsequenzen für die Wahl zwischen konservativer und chirurgischer Therapie

W. Lorenz¹, K. Thon², Ch. Ohmann¹ und H. D. Röher²

¹Abteilung für Theoretische Chirurgie und ²Chirurgische Klinik, Zentrum für Operative Medizin I, Philipps-Universität, Klinikum Lahnberge, Baldingerstraße, D-3550 Marburg/Lahn

Asymptomatic and Complicated Peptic Ulcer: Extreme Manifestations of Ulcer Disease

Summary. Asymptomatic recurrent ulcers following drugs and surgical therapy are true failures of treatment (Visick IV). Several types of bias at present do not allow any conclusion whether medical treatment and maintenance increase the rate of ulcer complications. The mechanisms of action for medical treatment with cimetidine and operative treatment with SPV are similar, but not identical. Bad compliance and incomplete vagotomies mainly account for success of mutual exchange between the two types of therapy. Using a decision tree with mortality as outcome recommendations are developed for a step-wise therapeutic concept in peptic ulcer patients.

Key words: Asymptomatic ulcer – Ulcer complications – Pathogenesis – Decision tree.

Zusammenfassung. Symptomlose Rezidivgeschwüre nach medikamentöser und operativer Behandlung sind echte Therapieversager (Visick IV). Verschiedene Möglichkeiten von Bias lassen gegenwärtig nicht entscheiden, ob eine medikamentöse Therapie und Prophylaxe (maintenance) zu einer erhöhten Komplikationsrate führt. Die Wirkungsmechanismen der konservativen Therapie mit Cimetidin und der operativen mit SPV sind ähnlich, aber nicht identisch. Schlechte Arzneimitteleinnahme (compliance) und inkomplette Vagotomien begründen hauptsächlich den Erfolg beim gegenseitigen Wechsel zwischen beiden Behandlungsformen. Mit einem Entscheidungsbaum (Prognosekriterium Letalität) werden Empfehlungen für ein stufenweises therapeutisches Konzept beim Ulcuskranken entwickelt.

Schlüsselwörter: Symptomloses Ulcus – Ulcuskomplikationen – Pathogenese – Entscheidungsbaum.

1. Epidemiologie der Ulcuskrankheit: Konsequenzen für die Ziele der Therapie

Epidemiologische Studien aus den Industrienationen, aber auch aus den entferntesten Ländern wie China, Indien, Schwarz-Afrika und Süd-Amerika vermitteln die Feststellung, daß das chronische Ulcus pepticum *weltweit* eine häufige Krankheit darstellt [1–4].

Exakte Daten aus Mittel- und Nordeuropa [5, 6] veranschaulichen dieses Bild: die Prävalenz des chronischen Ulcus duodeni beträgt 20–60 Patienten/1000 Einwohner, die Inci-

denz 1–3 neue Fälle/Jahr und 1000 Einwohner. Der Begriff „Prävalenz“ gibt die tatsächliche Anzahl der Kranken in der Bevölkerung an. 60 Patienten/1000 Einwohner bedeuten, daß etwa jeder 15. Bewohner der Bundesrepublik mit dieser Krankheit durch klinische Untersuchung, Endoskopie, Röntgen, Operation oder Autopsie erfaßt wird. Dies ist in der Tat häufig.

Bei der langen Zeitdauer der Krankheit sind es aber pro Jahr wesentlich weniger Patienten, die neu entdeckt werden, was als „Incidenz“ bezeichnet wird. Eine rasche, *endgültige* Heilung ist deshalb das Ziel jeder konservativen und operativen Ulcusterapie. Sie senkt nicht die Incidenz, d. h. die Rate der echten Neuerkrankungen, wohl aber erheblich die Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung.

In den letzten 20 Jahren trugen die Ergebnisse pathophysiologischer und pathobiochemischer Forschung erfolgreich dazu bei, wirksame Verfahren zur beschleunigten und gesicherten Abheilung des Geschwürs und zur dauernden oder wenigstens temporären Rezidivulcusprophylaxe zu entwickeln. In der konservativen Therapie bestanden sie in den in England 1972 erstmals produzierten Histamin H₂-Receptorantagonisten [7] und in den in Deutschland bei Thomae hergestellten spezifischen Muscarin-M₂-Receptorantagonisten [8]. Bemerkenswerterweise waren es aber zuerst operative Verfahren mit einer *niedrigen Letalitätsrate*, wie die von Holle in der Mitte der sechziger Jahre eingeführte selektive-proximale Vagotomie [9], die uns dem Ziel der endgültigen Heilung des chronischen Ulcus duodeni in wenigstens 80% aller Patienten entscheidend näher brachten. Von diesem langfristigen Erfolg kann die konservative Therapie mit 50–60% Rezidiven im ersten Jahr nach einer Ulcuskur bis heute nur träumen.

2. Symptomloses Ulcus, kompliziertes Ulcus, Heterogenität der Ulcuspathogenese – drei aktuelle Fragen

Drei aktuelle Fragen, unter vielen anderen auf einem so klassischen Gebiet der Chirurgie, betreffen uns aber heute besonders:

- Wie ernsthaft ist ein symptomloses Geschwür zu bewerten?
- Nimmt das komplizierte Geschwür im chirurgischen Krankengut zu?
- Inwieweit beruhen Therapieversager auf der Heterogenität der Ulcuskrankheit?

Bemerkenswerterweise geht es beim symptomlosen (asymptomatischen) Geschwür keinesfalls um die prätherapeutische Einschätzung und damit Indikation zur Therapie, sondern in erster Linie um eine Art von Entschuldigung beim Rezidivulcus nach internistischer, leider aber auch nach chirurgischer Therapie. Zwei sehr gegensätzliche Zitate mögen dies belegen. Troidl et al. [10] stellten nach systematischer Kontrolluntersuchung [11] fest: ... Da etwa die Hälfte der von uns nachgewiesenen Rezidivgeschwüre zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung „asymptomatisch“ war, müssen wir Angaben über die Zahl in praktisch allen bisherigen Ulcusstudien, einschließlich der anglo-amerikanischen, ernsthaft bezweifeln ...“. Demgegenüber behaupten Blackett und Johnston [12] „... Kein Zweifel, die Incidenz der Rezidive in unserer Serie würde höher gewesen sein, wenn wir routinemäßig asymptotische Patienten endoskopiert hätten, aber dies schien uns nicht gerechtfertigt zu sein ...“. Die Mehrzahl unserer internistischen Kollegen [34] schließt sich dabei mit Sicherheit dem Zitat aus England an.

Noch mehr beschäftigt uns aber die zweite Frage: Nimmt das komplizierte Geschwür, die Ulcusblutung und -perforation, aber auch die Magenausgangsstenose und tiefe Penetration im chirurgischen Krankengut zu? Wir können uns in der Chirurgie dieses *Eindrucks* nicht erwehren. Aber diese Frage ist wegen der länger dauernden internistischen Behandlungsversuche und wegen des natürlichen Verlaufs der Krankheit [13, 14] schwer zu beantworten. Zuviele vermengte Effekte (s. unten) treten hierbei auf.

Schließlich, in Erläuterung der dritten Frage, haben wir alle gelernt, daß die Ulcuskrankheit nicht einheitlich hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese verläuft. Aber die Definition mit verschiedenen subklinischen Markern ist neu [2] und widerlegt eindrucksvoll

I	Ulcus assoziiert mit seltenen genetischen Syndromen
A	Beziehung gesichert MEA I (Gastrinom) Mastocytose etc.
B	Beziehung vermutet Hyperparathyreoidismus etc.
II	Ulcus in Oesophagus
III	Magenulcus
IV	Kombiniertes Magen- und Duodenalulcus
V	Ulcus duodeni mit Hyperpepsinogenämie I
VI	Ulcus duodeni mit Normopepsinogenämie I
VII	Ulcus duodeni im früheren Lebensalter
VIII	Immunologische Formen des Ulcus duodeni
IX	Ulcus pepticum assoziiert mit chron. Krankheiten
X	Meckel-Divertikel

Tabelle 1. Klassifizierung des Ulcus pepticum: Genetische und ätiologische Heterogenität, nach Rotter [38]

die Hypothese alternativer Postulierer, aber leider niemals Prüfer (Literatur s. [15]), daß die Ulcuskrankheit in erster Linie eine psychische und nicht eine somatische, biochemisch definierbare Krankheitsgruppe wäre (Tabelle 1). Ohne Zweifel gibt es peptische Geschwüre beim Zollinger-Ellison-Syndrom, bei Mastocytose. Aber das besondere Augenmerk muß auf den Regelfall gerichtet werden: Von 100 Patienten wiesen in einer jüngst veröffentlichten Studie [16] 80 Patienten ein genetisch definiertes, dominant vererbtes, erhöhtes Serumpepsinogen I auf. Ohne die peptische Andauung ist aber ein Geschwür schlecht denkbar. Es muß deshalb auch die ketzerische Frage erlaubt sein, ob Therapieversager vielleicht durch eine zu *verschiedenartige* Behandlung des Ulcus pepticum bei sehr *ähnlicher* Pathogenese verursacht werden.

3. Systematische Fehler (Bias) und Zufallsergebnisse: Ursache für Irrwege in der Entscheidungsfindung beim chronischen Ulcus

Um die drei gestellten Fragen besser beantworten zu können, benötigen wir einige Kenntnisse über die Methoden der Epidemiologie (Tabelle 2). Sie zeigen – aus einer mehrseitigen Liste von Möglichkeiten [17] – drei wesentliche Arten von *Bias*. Das Bias ist ein systematischer Fehler in einer Studie = ein durch verzerrende Einflüsse, Verdrehungen, Voreingenommenheiten oder bewußte Einschränkungen entstandenes Ergebnis. Wir müssen uns große Mühe geben, systematische Fehler beim Finden von Argumenten für unsere Entscheidungen zu vermeiden. Das erste Bias ist die *Patientenselektion*. Früher kamen die Patienten eher zum Chirurgen, heute sind sie oft konservativ ausbehandelte Kranke. Dies könnte uns täuschen, wenn wir unter Nichtberücksichtigung des natürlichen, langwierigen Verlaufs der Ulcuskrankheit an eine Zunahme komplizierter Geschwüre denken. Das zweite Bias ist die häufigere *Entdeckung*. Die Endoskopie könnte uns eine Zunahme der Rezidive vortäuschen, weil wir sie öfter sehen, aber auch zur Verharmlosung der Rezidive führen, weil wir makroskopisch sichtbare Läsionen auch in *beschwerdefreien Zeiträumen* beobachten können. Eines Tages ganz plötzlich aber führt so ein Geschwür in seinem natürlichen Verlauf zur Blutung oder Perforation, was keinesfalls mehr als harmlos bewertet werden kann. Das dritte Bias, die sogenannten *vermengten Effekte*, lassen uns vergessen, daß ein Ulcus auch ohne jede Therapie abheilt, ganz einfach saisonal, und wir glauben bei der Nachuntersuchung an unseren Therapieerfolg, oder Untergruppen mit hohem Rezidivrisiko, wie Gastarbeiter, scheiden aus unseren Beobachtungen aus (kehren in ihre Heimat zurück) und senken so die Rate unserer Rezidive [18]. Der vierte Hauptfehler in der Epidemiologie ist kein Bias, sondern schlicht und einfach der *Zufall*, der Ergebnisse nicht

Tabelle 2. Grundsätzliche Fehler in klinischen Studien zur Beantwortung der aktuellen Fragen zur Therapie des *Ulcus pepticum*. Zusammenstellung der Fehler aus Fletcher et al., *Clinical epidemiology – the essentials* [18]. Beispiele ermittelt aus eigenen Untersuchungen

Fehler	Beispiele
– Auswahlbias	– vorbehandelte Patienten
– Diagnosebias	– häufigere Endoskopie
– Vermengungsbias	– natürliche, saisonale Abheilung, Rückkehr von Gastarbeitern
– Zufall	– zu kleine Stichproben in kontrollierten klinischen Studien

Tabelle 3. Symptomatische und symptomlose Rezidivgeschwüre nach selektiver-proximaler Vagotomie wegen unkompliziertem und kompliziertem chronischen *Ulcus duodeni*. Systematische Kontrolluntersuchung von 1979–1983 in der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg. Gesamtzahl der operierten Patienten 360, Gesamtrezidivrate $44/360 = 12,2\%$. Klinik + = *Ulcus*nachweis anhand des klinischen Beschwerdebildes, Klinik – = symptomloses Rezidivulcus, Klinik \mp = zunächst symptomloses *Ulcus*, bei dem eine genaue Befragung unzweifelhaft ein typisches *Ulcus*beschwerdebild im jeweiligen Nachuntersuchungszeitraum zu Tage förderte. ERO = Rezidivnachweis mit Endoskopie, Röntgen und/oder Operation. Für weitere Bedingungen siehe Text

Zeit nach SPV	Rezidivgeschwüre nach SPV			
	Klinik + ERO? I	Klinik + ERO+ II	Klinik – ERO+ III	Klinik \mp ERO+ IV
1 Jahr	4	8	7	4
5 Jahre	4	9	3	4
Zusammen	8	17	10	8

ERO = Endoskopie, Röntgen und/oder Op., Rezidivrate $44/360 = 12,2\%$

reproduzieren läßt – zu kleine Fallzahlen in den meisten unserer kontrollierten klinischen Studien sind hierfür verantwortlich.

An eigenen Befunden wollen wir die Wirksamkeit solcher systematischer Fehler und des Zufalls demonstrieren und veranschaulichen (Tabelle 3). Von 1979 bis 1983 erfolgte an 360 Patienten mit unkompliziertem und kompliziertem *Ulcus duodeni* und selektiver proximaler Vagotomie zur Therapie des *Ulcus*leidens eine systematische Kontrolluntersuchung [11] mit Ausfüllen eines detaillierten Befragungsbogens, zuerst durch den Patienten, dann bei der klinischen Untersuchung durch den Arzt („Klinik“ in Tabelle 3), mit Sekretionsanalyse, Endoskopie, Röntgen und Nachbehandlung über die entsprechenden 5 Jahre (Erfolgsrate für die Einbestellung der Patienten 85%). Bei 44 Patienten wurden Rezidive nachgewiesen, in Abhängigkeit von der Art der Diagnostik. Dies ergibt eine Rezidivrate von 12,2%.

- Das erste Bias, die Patientenselektion, ergibt sich aus dem Zusammenlegen von Patienten mit unkompliziertem und kompliziertem *Ulcus duodeni*. Vagotomien im Notfall (nachts!) haben eine höhere Inkomplettheitsrate. Dies darf man bei der Interpretation und Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht vergessen.
- Das Diagnose- oder Erkennungsbias ist in unserer Zusammenstellung am auffälligsten zu bemerken. In Tabelle 3 (linke Spalte) wiesen 8 Patienten das klinische Beschwerdebild eines Rezidivulcus auf, mit Schmerzen, Erbrechen etc., verweigerten aber trotz großer Bemühung durch den Arzt die zuverlässigere Diagnosesicherung durch Endoskopie oder Röntgen. Was sollen wir mit diesen Patienten machen? Nach alter chirurgischer

Sitte werden sie zu den Rezidiven hinzugezählt. Nur 17 Patienten (2. Spalte von links), d. h. weniger als die Hälfte der Patienten, waren klare Fälle. Unser größtes Interesse verdient aber die beiden Gruppen in den rechten Spalten. Faßt man die Patienten in Gruppe III und IV zusammen, so traten symptomlose Rezidivulcera bei insgesamt 18 Kranken, also etwa in der Hälfte aller Fälle, auf. Aber eine sorgfältige Nachbefragung, vor allem über die Klinik im letzten vergangenen Jahr, ergab in der Hälfte der symptomlosen Rezidivgeschwüre eine eindeutige, *klinisch relevante Symptomatik*. Es ist wie beim Zahnarzt: mit dem Arztbesuch hören die Beschwerden auf. Aber zwei Beispiele mögen das Problem verdeutlichen: im Urlaub litt ein Patient an heftigen Schmerzen, Nahrungs- und Galleerbrechen – und hatte es wenige Wochen später schon wieder vergessen. Ein anderer Patient hatte in den vergangenen 5 Jahren seinen Internisten wegen Ulcusbeschwerden nach der Operation aufgesucht, wobei eindeutig ein Rezidivgeschwür durch Endoskopie festgestellt wurde. Weder bei seiner Durcharbeitung des Fragebogens noch bei der Befragung durch den Arzt konnte er sich an dieses Ereignis erinnern, weil es bereits 2 Jahre zurücklag.

- Ein *Zufallsergebnis* zeigt sich in Spalte III, in das man ohne weiteres klinische Bedeutung hineininterpretieren könnte. Nach dem 1. Jahr nach der Operation wurden mehr symptomlose Ulcera beobachtet als nach 5 Jahren. Der Unterschied ist immerhin über 100%, aber die Gesamtzahl an Ulcusrezidiven in dieser Gruppe (10 Patienten) ist eben zu klein für eine gesicherte statistische Aussage (Überlappung bei den 95% Vertrauensgrenzen für die Binomialverteilung). Wie oft wird aber eine klinische Schlußfolgerung aus ähnlich großen Zahlen in klinischen Studien gezogen?

4. Bewertung des symptomlosen Rezidivulcus aus der Sicht der Chirurgen

Das Problem des symptomlosen Rezidivulcus nach internistischer und chirurgischer Therapie ist also zur Hälfte ein Problem der *klinischen* Diagnostik. Es muß aber noch von einer anderen Seite betrachtet werden. Wie steht es eigentlich beim unstrittigen klinischen Notfall der Ulcusblutung mit der klinischen Symptomatik, d. h. mit dem typischen Ulcusbeschwerdebild? Durch eine prospektive Studie über die klinische und computerunterstützte Diagnose bei oberer Gastrointestinalblutung können wir diese Frage *quantitativ* beantworten (Tabelle 4). Nur wenig mehr als die Hälfte der Patienten wies das typische Ulcusbeschwerdebild auf. Dieses Ergebnis bestätigte die alte klinische Erfahrung, daß Ulcuskomplikationen aus „heiterem Himmel“ auftreten können.

Wegen des fraglichen Zutreffens von Beschwerdefreiheit beim symptomlosen Rezidivulcus und wegen des Fehlens von Beschwerden bei der Ulcuskomplikation mit ihrer noch immer hohen Letalität (s. unten) wagen wir es deshalb nicht, die extreme Erscheinungsform der Ulcuskrankheit zu verharmlosen und nicht mehr – wie bisher [10] – als Therapieversager = Visick IV einzustufen.

5. Ähnlichkeit, aber nicht Identität der Wirkungsmechanismen von medikamentöser und chirurgischer Ulcustherapie

Nachdem die verschiedenen Möglichkeiten von Bias bisher mit klinischen Studien nicht ausgeräumt werden können (Abschnitt 3), ist nicht zu entscheiden, ob eine wiederholte

Klinisches Symptom	Blutungspatienten mit klin. Symptom (%)
Nüchternschmerz	58
Schmerzen nach dem Essen	25

Tabelle 4. Klinische und computerunterstützte Diagnose bei oberer Gastrointestinalblutung. Prospektive klinische Studie in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg, Januar 1978–Dezember 1979. Gesamtzahl der Blutungspatienten: 58. Nach Thon et al. [39]

oder längerdauernde medikamentöse Therapie zu einer erhöhten Rate von komplizierten Ulcera duodeni führt. Bisher lassen sich alle derartigen Behauptungen mit dem natürlichen Verlauf der Ulcuskrankheit in Einklang bringen [14].

Die 3. in dieser Arbeit gestellte Frage aber, inwieweit Therapieversager nach Medikamenten und Operationen auf der Heterogenität der Ulcuskrankheit beruhen, fand im letzten Jahr eine überraschende Antwort [19]: „... die selektive-proximale Vagotomie kann nicht bei Patienten mit unkompliziertem Ulcus duodeni empfohlen werden, das therapieresistent gegenüber Cimetidin ist, und eine therapeutische Alternative wird für diese Patienten benötigt...“. Die klinischen Studien, die sich aber jüngst mit dieser Frage beschäftigten, sind in ihrer Planung und Durchführung unbefriedigend und in ihrem Ergebnis widersprüchlich [19, 20]. Sie berücksichtigen zwei Grundtatsachen bei der Therapie des chronischen Ulcus duodeni überhaupt nicht: Patienten mit schlechter Arzneimittelleinnahme (compliance) werden wirkungsvoller operiert (Vagotomie) und umgekehrt die chirurgische Therapie versagt dann, wenn sie schlecht durchgeführt wird, d. h. wenn die Rate der inkompletten Vagotomien hoch ist, so daß Cimetidin-Einnahme eine ganze Reihe dieser Therapieversager nach Operation heilen könnte.

Mit dieser negativen Stellungnahme zu klinischen Studien dürfen wir uns aber nicht zufrieden geben, wenn wir eine so sehr benötigte Aussage zum Verhältnis medikamentöser/operativer Ulcusterapie vornehmen wollen. Die *Ähnlichkeit* der beiden Therapieverfahren Histamin H_2 -Rezeptorantagonisten und selektiv-proximale Vagotomie fällt hinsichtlich der Art ihrer Erfolge und ihrer Therapieversager auf. Die Homogenität eines großen Anteils der Ulcus-duodeni-Kranken ist möglicherweise größer als bisher angenommen. Die Ergebnisse der Pathogeneseforschung beim chronischen Ulcus duodeni können dies erklären [21].

Untersuchungen von wenigstens drei gastroenterologischen Zentren [22–24] belegen *übereinstimmend und wiederholt* – und dies ist im Bereich der gastrointestinalen Hormone und Mediatoren eine große Seltenheit –, daß beim chronischen Ulcus duodeni nicht nur gesicherte Abnormalitäten in der basalen und stimulierten Säuresekretion und in der Pepsinsekretion bestehen, sondern auch mehrere Abnormalitäten in Histaminspeicherung

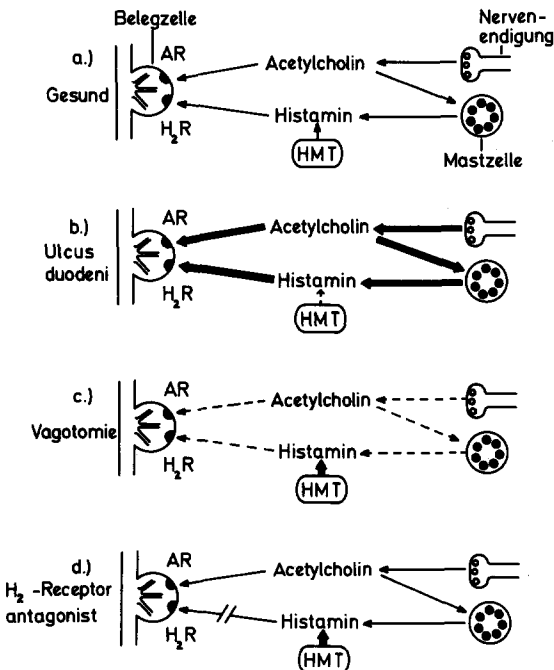


Abb. 1. Schema der Wirkung von Vagus und Histamin bei der Stimulierung der Magensaftsekretion an Gesunden, Ulcus-duodeni-Kranken, nach Vagotomie (selektive Vagotomie mit Pyloroplastik und selektive-proximale Vagotomie ohne Pyloroplastik) und nach Therapie mit Cimetidin. HMT, Histaminmethyltransferase (histaminabbauend); AR, Acetylcholinrezeptor; H₂R, Histamin H₂-Rezeptor; ← = normale Wirkung; ← = verstärkte Wirkung; ← --- = abgeschwächte Wirkung; ≡ Säurekanälchen in der Belegzelle; ○ Bläschen mit Acetylcholin; ● Granula mit Histamin. Acetylcholin wirkt am Acetylcholinrezeptor und an der Mastzelle durch Histaminfreisetzung. Histamin wird aus der Mastzelle freigesetzt und wirkt am H₂-Rezeptor. Histaminmethyltransferase inaktiviert Histamin. Nach Lorenz et al. [40]

und -stoffwechsel [25, 26]: Die Histaminspiegel in der Magenschleimhaut sind beim Ulcuskranken signifikant erniedrigt, weil weniger Histamin gespeichert und damit aus dem Verkehr gezogen wird. Das vermehrt aus Mastzellen freigesetzte Histamin stimuliert vermehrt die Säuresekretion (Abb. 1 b). Die Histamin H_2 -Receptorantagonist Cimetidin hemmt nicht nur die vermehrte Säuresekretion, sondern macht auch die übrigen pathobiochemischen Abnormalitäten reversibel (Abb. 1 d). Damit ist die Behandlung des chronischen Ulcus duodeni mit Histamin H_2 -Receptorantagonisten nicht nur eine symptomatische, sondern auch eine rationale Therapie.

Überraschenderweise zeigte aber auch die selektive Vagotomie mit Pyloroplastik [27] und die selektive-proximale Vagotomie ohne Pyloroplastik [28] *denselben* Effekt wie Cimetidin. Es wurde nicht nur die Säuresekretion vermindert, sondern hinsichtlich Histaminspeicherung und Stoffwechsel wurden biochemische Verhältnisse hergestellt, die sich im oberen Bereich der Norm bewegten (Abb. 1 c). Bei der selektiven proximalen Vagotomie beschränkte sich diese Normalisierung nicht nur auf die säurebildende Magenschleimhaut, sondern war besonders im Duodenum ausgeprägt, wo ja der Sitz der Läsion ist [28]. Diese Befunde nehmen noch an Spezifität zu, weil bei Therapieversagern, also beim Auftreten von Rezidivulcera, die Histaminspiegel nach Vagotomie niedrig bleiben, genauso niedrig wie bei Patienten mit Ulcus duodeni vor der Operation.

Deshalb beruhen Therapieversager der medikamentösen und operativen (Vagotomie) Ulcustherapie in erster Linie nicht auf der Heterogenität der Ulcuskrankheit. Vielmehr greifen verschiedene Maßnahmen in dieselben pathogenetischen Mechanismen ein und verlangen möglichst zuverlässige Durchführung oder am Ende eine alternative Behandlung (Resektion).

6. Entscheidungsfindung zwischen medikamentöser und operativer Ulcustherapie – Letalität als das wesentliche prognostische Kriterium

Die Ulcuskrankheit ist mit einer prinzipiellen frühen und späten Letalität verbunden, von denen nur die frühe (etwa innerhalb 5 Jahren nach Behandlungsbeginn) auf die Krankheit selbst zurückgeführt werden kann. Die späte Letalität fußt stark auf Krankheiten, die mit dem Rauchen verbunden sind (vermengte Effekte!) [29]. Die frühe Letalität beruht auf den Komplikationen der Ulcuskrankheit wie Blutung und Perforation und den mit ihnen verbundenen therapeutischen Maßnahmen.

Das komplizierte Ulcus ist aber eine unausweichliche Konsequenz der Krankheit und ergibt sich aus ihrem natürlichen Verlauf. Deshalb ist es wichtig, zunächst die Rezidivrate des Ulcus, die Komplikationsrate des Rezidivs und die Sterberate (Letalität) des komplizierten Ulcus aus Studien zu schätzen, in denen eine unwirksame Therapie zu Ergebnissen führte, die denen des natürlichen Verlaufs der Ulcuskrankheit nahekommen.

Die Rezidivrate des chronischen Ulcus duodeni betrug nach Small und Krause [30] in der Vorendoskopieära in 5 Jahren 50%. Moderne Studien weisen 50–90% Rezidive nach Heilung des Geschwürs unter H_2 -Receptorantagonisten und nachfolgender „Prophylaxe“ mit Placebomedikation bereits im 1. Jahr nach Therapiebeginn nach [31]. Es ist deshalb zu vertreten, für einen Zeitraum von 5 Jahren eine Rezidivrate von *durchschnittlich* 80% zu schätzen. Die Komplikationsrate (Blutung) des Rezidivs nimmt in den ersten 5 Jahren *linear* mit der Anamnesedauer zu und beträgt für diesen Zeitraum 20% [14]. Sicherlich liegen wir nicht zu hoch, wenn wir die Rate sämtlicher Ulcuskomplifikationen für den 5-Jahreszeitraum nach Erstdiagnose des chronischen Geschwürs *durchschnittlich* mit 20% schätzen. Schließlich irren wir nach den von Farthmann und Kirchner [14] gesammelten Daten und der ASGE-Studie [32] nicht wesentlich, wenn wir die Letalität der Ulcuskomplifikationen einschließlich der dabei angewandten oder nicht angewandten Therapie *durchschnittlich* mit 10% einschätzen. Über das gewichtete Mittel (10% von 20%, 20% von 80%) können wir aus den Durchschnittswerten nun die Gesamtletalität für einen Zeitraum von 5 Jahren nach der ersten „erfolglosen“ konservativen Ulcustherapie abschätzen: 1,6%.

Um nun herauszufinden, ob und *wann* eine zweifellos wirksame konservative Ulcus-therapie mit Histamin H₂-Rezeptorantagonisten einer zweifellos wirksamen chirurgischen Therapie mit selektiver-proximaler Vagotomie ohne Pyloroplastik vorzuziehen ist, bedienen wir uns der Aufstellung eines Entscheidungsbaumes als einer Methode medizinischer Entscheidungsfindung [33] (Abb. 2). Ganz links in der Abbildung (Viereck = Entscheidungsknoten) stehen wir vor den Alternativen, unserem Patienten mit endoskopisch nachgewiesenem Ulcus duodeni entweder Rollkuren (natürlicher Verlauf der Krankheit), eine konservative Therapie mit Cimetidin mit nachfolgender Ulcusprophylaxe (maintenance) oder eine Operation mit niedriger Letalität (SPV ohne Pyloroplastik) vorzuschlagen. Welche Gesamtleletalität kann für jedes der drei Behandlungskonzepte *durchschnittlich* für einen Zeitraum von 5 Jahren erwartet werden?

Für die Rollkuren oder eine niedrige Dosis von Antacida kennen wir das Ergebnis bereits. Die Gesamtleletalität nach 5 Jahren entspricht der des natürlichen Verlaufs der Krankheit und beträgt somit 1,6% (Sprechblase oberhalb von „natürlicher Verlauf“ in Abb. 2), für die Histamin H₂-Rezeptorantagonisten liegen bisher nur Daten von Cimetidin über einen Zeitraum von 3 Jahren vor (Therapie und maintenance) [34]. Nach dieser Studie ist mit 50% Rezidiven in einem Zeitraum von 5 Jahren zu rechnen. Leider geben die bisherigen internistischen, kontrollierten klinischen Studien keine Daten über die Komplikationsrate und Letalität an. Wir müssen den Rezidiven deshalb 20% Komplikationen und den Komplikationen 10% Letalität zuweisen wie beim natürlichen Verlauf der Krankheit. Die Gesamtleletalität der konservativen Therapie beträgt deshalb 1% (Sprechblase oberhalb von „H₂-Rezeptorantagonisten“ in Abb. 2). Ursache für die hohe Rezidivrate dürfte überwiegend eine schlechte Arzneimitteleinnahme (compliance) im immer wieder saisonal symptomlosen Zustand über eine so lange Zeit sein. Das Problem ist aus anderen medizinischen Sektoren, z. B. der Strumaprophylaxe, bekannt: „Nur ein Neurotiker ist dazu zu bringen, wenn er sich wohlfühlt, regelmäßig Tabletten einzunehmen“ [35].

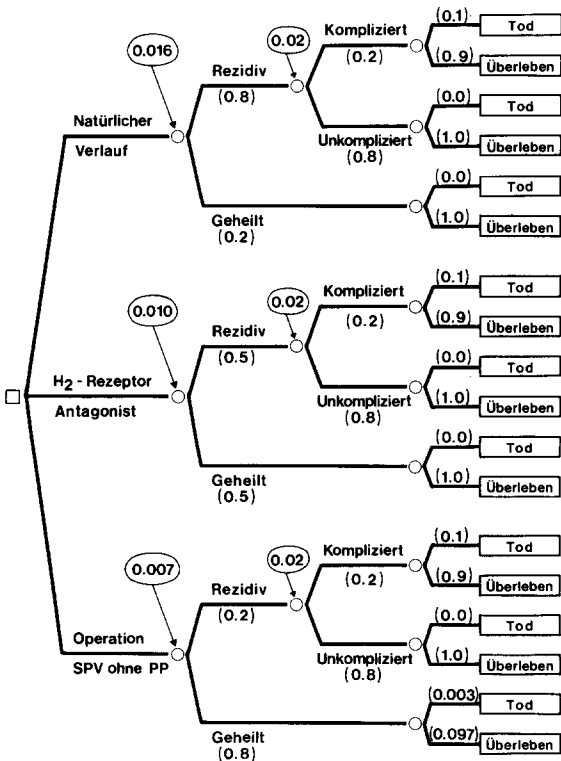


Abb. 2. Entscheidungsbaum mit eingezeichneten Raten (Wahrscheinlichkeiten) von guten und schlechten Behandlungsergebnissen bei unwirksamer, wirksamer internistischer und wirksamer chirurgischer Therapie (SPV) des chronischen Ulcus duodeni. Das prognostisch relevanteste Endergebnis, das hier herangezogen wurde, ist die Letalität in einem Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnose und Erstbehandlung eines chronischen Ulcus duodeni. Nach Small und Krause [13] erfolgt diese konsequente Erstbehandlung im Mittel 5 Jahre nach dem Beginn der Ulcuskrankheit (erste nachweisbare Ulcusbeschwerden). 1,0 = 100%, entsprechend ist 0,016 = 1,6% Letalität für den natürlichen Verlauf. Sonstige Bedingungen s. Text und Lorenz [33]

Die chirurgische Therapie mit SPV ohne Pyloroplastik hat eine durchschnittliche Operationsletalität von 0,3% [36]. Hinzu kommt die Gesamletalität aus 20% Rezidiven in 5 Jahren [35], insgesamt 0,7% (Abb. 2). Damit ist die durchschnittliche, geschätzte Gesamletalität der chirurgischen Therapie (SPV) des chronischen Ulcus duodeni nach 5 Jahren *niedriger* als die der konservativen Therapie und Prophylaxe.

Der naheliegende Schluß, die chirurgische Therapie deshalb der internistischen Therapie und Prophylaxe grundsätzlich vorzuziehen, wäre aber voreilig. Die Krankenhausletalität von 0,3% ereignet sich bei der Operation *sofort*, bei der konservativen Therapie aber erst im Laufe der Zeit. Da die Letalität von den Komplikationen abhängt und diese *linear* mit der Zeit zunehmen, läßt sich der Zeitpunkt errechnen, zu dem die Gesamletalität der konservativen Therapie der nach SPV ohne Pyloroplastik gleichkommt. Dieser Zeitpunkt liegt zwischen 1–2 Jahre nach konservativer Therapie und anschließender Dauerprophylaxe (maintenance) (10% von 8%, 8% von 40%).

Folgendes Vorgehen in der Therapie des chronischen Ulcus duodeni erscheint uns deshalb empfehlenswert:

- *Erstmaliger Ulcusnachweis*: Wirksame, konservative Therapie, z.B. mit 800–1000 mg Cimetidin/Tag über 6–8 Wochen. Dadurch werden die Patienten herausgefiltert, die keine Ulcuskrankheit, sondern nur ein einmaliges Ulcus aufweisen.
- *Rezidiv nach erster, erfolgreicher konservativer Ulcustherapie*: Erneute Therapie mit H₂-Receptorantagonisten und Prophylaxe (maintenance) über 1–2 Jahre (z. B. 400 mg Cimetidin zur Nachtzeit)
- *Rezidiv bei Therapie und maintenance mit H₂-Receptorantagonisten über 1–2 Jahre und bei Absetzen der Prophylaxe nach diesem Zeitraum*: Selektive-proximale Vagotomie ohne Pyloroplastik. Hierdurch werden überwiegend die Patienten mit schlechter Compliance herausgefiltert.
- *Rezidiv nach Vagotomie*: Erneute konservative Therapie bis zur Abheilung des Geschwürs und Weiterbeobachtung. Es wird vor allem eine erfolgreiche konservative Therapie bei den Patienten erwartet, die eine inkomplette Vagotomie erhalten haben. Damit wird durch dieses Vorgehen an der grundsätzlichen Ähnlichkeit der Wirkung von Histamin H₂-Receptorantagonisten und Vagotomie nicht gezweifelt.
- *Rezidiv nach Vagotomie und erneuter konservativer Therapie*: Resektion.

Danksagung. Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre Förderung (Lo 199/12-5). Anerkannt werden die Diskussionsbeiträge von Dr. H. Stöltzing, die Hilfe bei der Auswertung durch G. Acker und E. Thursar, die Zeichnungen von D. Weber und die Anfertigung des Manuskriptes durch M. Verfürth.

Literatur

1. Baron JH (1972) Aetiology. In: Wastell C (Hrsg) Chronic duodenal ulcer. Butterworths, London, S 19–52
2. Rotter JI, Grossman MI (1980) Genetic aspects of ulcer disease. In: Holtermüller KH, Malagelada JR (Hrsg) Advances in ulcer disease. Excerpta Medica, Amsterdam, S 7–26
3. Berndt H, Berndt R (1981) Epidemiologie der Magenkrankheiten. In: Domschke W, Wormsley KG (Hrsg) Magen und Magenkrankheiten. Thieme, Stuttgart, S 112–122
4. Sonnenberg A, Arnold R, Fritsch A (1982) Epidemiologie und Genetik der Ulkuserkrankheit. In: Blum AL, Siewert JR (Hrsg) Ulkus-Therapie. Springer, Berlin Heidelberg, S 3–22
5. Berndt H (1975) Z Inn Med 30:618–624
6. Anonymous (1980) Discussion on genetics and epidemiology. In: Holtermüller KH, Malagelada JR (Hrsg) Advances in ulcer disease. Excerpta Medica, Amsterdam, S 49–50
7. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ et al (1972) Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. Nature (London) 236:385–391

8. Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJ, Burgen ASV, Hulme EC (1980) Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarine receptors. *Nature (London)* 283:90–92
9. Holle F, Hart W (1967) Neue Wege der Chirurgie des Gastroduodenalulkus. *Med Klin* 62:441–450
10. Troidl H, Lorenz W, Rohde H, Fischer M, Vestweber KH, Hamelmann H (1979) Trends in der Chirurgie des chronischen Ulcus duodeni: eine prospektive kontrollierte, aber noch immer nicht randomisierte Studie. *Chirurg* 50:285–290
11. Rohde H, Troidl H, Lorenz W (1977) Systematic follow-up: A concept for evaluation of operative results in duodenal ulcer patients. *Klin Wochenschr* 55:925–932
12. Blackett RL, Johnston D (1981) Recurrent ulceration after highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Br J Surg* 68:705–710
13. Small WP, Krause U (1972) An introduction to clinical research. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 79–80
14. Farthmann EH, Kirchner R (1982) Ulcusblutung. In: Blum AL, Siewert JR (Hrsg) *Ulcus-Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg, S 596–605
15. Overbeck G, Eckensberger D, Möhlen K, Troidl H, Rohde H, Lorenz W (1978) Der Operationserfolg bei chronisch Ulkuskranken in seiner Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren. *Therapiewoche* 28:1435–1447
16. Habibullah CM, Mujahid Ali M, Ishag M, Prasad R, Pratab B, Saleem Y (1984) Study of duodenal ulcer disease in 100 families using total serum pepsinogen as a genetic marker. *Gut* 25:1380–1383
17. Sackett DL (1979) Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 32:51–63
18. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagnet EH (1982) *Clinical epidemiology – the essentials*. Williams and Wilkins, Baltimore, S 1–17
19. Hansen JH, Knigge U (1984) Failure of proximale gastric vagotomy for duodenal ulcer resistant to cimetidine. *Lancet* II: 84–86
20. Weaver RM, Temple JG (1985) Proximal gastric vagotomy in patients resistant to cimetidine. *Br J Surg* 72:177–178
21. Arnold R (1982) Pathogenese des Ulkus duodeni. In: Blum AL, Siewert JR (Hrsg) *Ulkus-Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg, S 47–71
22. Troidl H, Lorenz W, Rohde H, Häfner G, Ronzheimer M (1976) Histamine and peptid ulcer: a prospective study of mucosal histamine concentration in duodenal ulcer patients and in control subjects suffering from various gastrointestinal diseases. *Klin Wochenschr* 54:947–956
23. Man WK, Saunders JH, Ingoldby C, Spencer J (1981) Effect of cimetidine on the amounts of histamine in the gastric mucosa of patients with gastric or duodenal ulcers. *Gut* 22:923–926
24. Peden NR, Bond ES, Shepherd DM, Wormsley KG (1982) Histamine, gastric secretion and duodenal ulcer. *Hepato-Gastroenterology* 29:88
25. Barth H, Troidl H, Lorenz W, Rohde H, Glass R (1977) Histamine and peptic ulcer disease: Histamine methyltransferase activity in gastric mucosa of control subjects and duodenal ulcer patients before and after surgical treatment. *Agents Action* 7:75–79
26. Peden NR, Callachan H, Shepherd DM, Wormsley KG (1982) Gastric mucosal histamine and histamine methyltransferase in patients with duodenal ulcer. *Gut* 23:58–62
27. Troidl H, Rohde H, Lorenz W, Häfner, G, Hamelmann H (1978) Effect of selective gastric vagotomy on histamine concentration in gastric mucosa of patients with duodenal ulcer. *Br J Surg* 65:10–16
28. Thon K, Lorenz W, Ohmann Ch, Weber D, Rohde H, Röher HD (1985) Sample-taking problems in measuring actual histamine levels of human gastroduodenal mucosa: Specific and general relevance in clinical trials on peptic ulcer pathogenesis and selective proximal vagotomy. *Gut* (in press)
29. Watt PCH, Patterson CC, Kennedy TL (1984) Late mortality after vagotomy and drainage for duodenal ulcer. *Br Med J* 288:1335–1338
30. Small WP, Krause U (1972) An introduction into clinical research. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 79–80
31. Blum AL (1984) Ziele bei der Therapie der Ulkuskrankheit. *Schweiz Med Wochenschr* 114:679–683
32. Gilbert DA, Silverstein FE, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J (1981) The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 27:94–103
33. Lorenz W (1984) Der chirurgische Entscheidungsprozeß. *Langenbecks Arch Chir* 364:403–405
34. Walan A, Bianchi Porro G, Hentschel E (1985) Maintenance cimetidine for up to three years. *Lancet* I:115–116
35. Wespil-Eggersberger HJ (1950) *Wien Klin Wochenschr* 60:21

36. Johnston D (1975) Operative mortality and postoperative morbidity of highly selective vagotomy. *Br Med J* 4:545–547
37. Wastell Ch (1985) Non-resectional surgery for duodenal ulcer. In: Schweiberer L, Eitel F (Hrsg) 20 Jahre nicht resezierende Ulkuschirurgie. Zuckerschwerdt, München, S 264–269
38. Rotter JI (1981) The genetics of gastritis and peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 3 (Suppl 2):35–44
39. Thon K, Ohmann Ch, Rohde H, Haibach L, Stötzing H, Lorenz W (1982) Einführung der computerunterstützten Diagnose bei der oberen Gastrointestinalblutung. *Langenbecks Arch Klin Chir (Suppl Chir Forum)* S 231–235
40. Lorenz W, Troidl H, Barth H, Rohde H (1978) Histamine, gastric secretion and peptic ulcer disease: An attempt to define special sources of error and problems in clinical-biochemical trials. In: Creutzfeldt W (Hrsg) *Cimetidine*. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford, S 10–36