



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2023

**Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale
Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021–001**

Fischbach, Wolfgang ; Bornschein, Jan ; Hoffmann, Jörg C ; Koletzko, Sibylle ; Link, Alexander ; Macke, Lukas ;
Malfertheiner, Peter ; Schütte, Kerstin ; Selgrad, Dieter-Michael ; Sauerbaum, Sebastian ; Schulz, Christian

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1975-0414>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-239906>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Fischbach, Wolfgang; Bornschein, Jan; Hoffmann, Jörg C; Koletzko, Sibylle; Link, Alexander; Macke, Lukas; Malfertheiner, Peter; Schütte, Kerstin; Selgrad, Dieter-Michael; Sauerbaum, Sebastian; Schulz, Christian (2023). Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021–001. Zeitschrift für Gastroenterologie, 61(5):544-606.
DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1975-0414>

Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 001

Autoren

Wolfgang Fischbach¹, Jan Bornschein², Jörg C. Hoffmann³, Sibylle Koletzko^{4, 5}, Alexander Link⁶, Lukas Macke^{7, 13}, Peter Malfertheiner^{6, 7}, Kerstin Schütte⁸, Dieter-Michael Selgrad^{9, 10}, Sebastian Suerbaum^{11, 12, 13}, Christian Schulz^{7, 13}

Collaborators:

Albert Beyer, Lukas Bossaller, Philip Bufler, Severin Daum, Ulrike Denzer, Karl Dichtl, Matthias Ebert, Matthias Eck, Markus Gerhard, Manfred Gross, Arne Kandulski, Joachim Labenz, Thu Giang Le Thi, Christoph Lübbert, Ahmed Madisch, Dagmar Mainz, Stephan Miehke, Hubert Mönnikes, Ulrich Peitz, Carsten Posovszky, Christoph Röcken, Wolfgang Schepp, Michael Sigal, Christoph Spinner, Martin Alexander Storr, Birgit Terjung, Marino Venerito, Thomas Voigtländer

Institute

- 1 Gastroenterologie und Innere Medizin Aschaffenburg, Deutschland
- 2 Translational Gastroenterology Unit John, John Radcliffe Hospital Oxford University Hospitals, Oxford, Vereinigtes Königreich
- 3 Medizinische Klinik I, St. Marien- und St. Annastifts Krankenhaus, Ludwigshafen, Deutschland
- 4 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU-Klinikum München, München, Deutschland
- 5 Department of Pediatrics, Gastroenterology and Nutrition, School of Medicine Collegium Medicum University of Warmia and Mazury, 10-719 Olsztyn, Polen
- 6 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
- 7 Medizinische Klinik und Poliklinik II Campus Großhadern, Universitätsklinikum München, München, Deutschland
- 8 Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Niels-Stensen-Kliniken Marienhospital Osnabrück, Osnabrück, Deutschland
- 9 Medizinische Klinik Gastroenterologie und Onkologie, Klinikum Fürstenfeldbruck, Fürstenfeldbruck, Deutschland
- 10 Klinik für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
- 11 Universität München, Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, München, Deutschland

- 12 Nationales Referenzzentrum *Helicobacter pylori*, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München, Deutschland
- 13 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort München, München, Deutschland

Schlüsselwörter

Helicobacter pylori, Magen, gastroduodenale Ulkuskrankheit, Nicht-*Helicobacter pylori*-assoziierte Ulzera, Epidemiologie, Diagnostik, Prävention, Nachsorge, Therapie, Kinder und Jugendliche

eingereicht 06.10.2022

akzeptiert 06.11.2022

Bibliografie

Z Gastroenterol 2023; 61: 544–606

DOI 10.1055/a-1975-0414

ISSN 0044-2771

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach
Gastroenterologie und Innere Medizin Aschaffenburg,
Elisenstraße 32, 63739 Aschaffenburg, Deutschland
wuk.fischbach@gmail.com

Inhaltsverzeichnis		Seite
Abkürzungsverzeichnis		545
Tabellenverzeichnis		546
Abbildungsverzeichnis		546
1	Informationen zur Leitlinie	546
	1.1 Herausgeber	546
	1.2 Geltungsbereich und Zweck	546
	1.3 Zielorientierung der Leitlinie	547
	1.4 Versorgungsbereich	547
	1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten	547
	1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	547
	1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	547
	1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen	547
2	Methodologisches Vorgehen	548
	2.1 Evidenzsynthese	548
	2.1.1 Grundlagen der Methodik	548
	2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung	549
	2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	549
	2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	549
	2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	549
	2.3 Verbreitung und Implementierung	550
	2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	550
	2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	550
	2.4 Redaktioneller Hinweis	550
	2.4.1 Partizipative Entscheidungsfindung	550
	2.5 Besonderer Hinweis	550
3	Leitlinie – Präambel	550
4	Leitlinie – Themenkomplex 1: Epidemiologie	550
5	Leitlinie – Themenkomplex 2: Diagnostik	555
6	Leitlinie – Themenkomplex 3: Indikationen zur Diagnostik	560
7	Leitlinie – Themenkomplex 4: Prävention und Nachsorge	566
8	Leitlinie – Themenkomplex 5: Therapie	570
9	Leitlinie – Themenkomplex 6: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen	573

Inhaltsverzeichnis		Seite
10	Leitlinie – Themenkomplex 7: Nicht- <i>Helicobacter pylori</i> -assoziierte Ulzera	580
	10.1 Präambel	580
Literatur		588

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACG	American College of Gastroenterology
AEG	Adenokarzinom
AG	Arbeitsgruppe
AMO	Amoxicillin
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
ASS	Acetylsalizylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cagA	cytotoxin-associated antigen
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon (Chemotherapieprotokoll)
CLA	Clarithromycin
CML	chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COI	Conflicts of interests
DGBZL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DLBCL	diffuse large B-cell-lymphoma
DOAK	direkte Antikoagulanzen
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
EuroPedHP-Registers	European Pediatric <i>Helicobacter Pylori</i> Register
FDA	Food and Drug Administration
5-FU	Fluorouracil
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HSV	Herpes-simplex-Viren
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung
IgG	Immunglobulin-G
IgAV	Immunglobulin-A-Vaskulitis
IM	intestinale Metaplasie
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
ITT	intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue

MEN-1	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1
MET	Metronidazol
MTX	Methotrexat
NAP	Neutrophil-activating protein
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition
NET	neuroendokrine Tumore
NNH	Number-needed-to-harm
NNT	number-needed-to-treat
NOAKs	neue orale Antikoagulantien
NPV	negativer prädiktiver Wert
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
nsNSAR	nicht-selektive NSAR
NUD	non-ulcer dyspepsia
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OLGA	Operative Link of Gastritis Assessment
OLGIM	Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion, egl.: polymerase chain reaction
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PUD	Peptic ulcer disease
QALY	Quality adjusted life years
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomized controlled trial
RR	relative Risiko
RUT	Rapid urease-test
SAT	stool antigen test
SIRT	perkutane Radioembolisation, engl.: Selective internal radiation therapy
SQT	sequenzielle Therapie
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STT	Standard Triple Therapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TLR1	Toll-like-Rezeptor 1
TTT	Tailored Triple Therapy
UBT	Urea Breath Test
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vacA	vacuolating toxin A
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

► Tab. 1: Steuergruppe	547
► Tab. 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	548
► Tab. 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	549
► Tab. 4: Einteilung der Konsensstärke	549
► Tab. 5: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Nachweismethoden [Starker Konsens (5 Enthaltungen aufgrund von COI)]	556
► Tab. 6 fasst die Empfehlungen 3.1 bis 3.19 zu Tests auf <i>H. pylori</i> (Indikationen) im Überblick zusammen. [Starker Konsens]	566

► Tab. 7: Risikogruppen für die Entwicklung eines Magenkarzinoms	569
► Tab. 8: Präneoplastische Risikostratifizierung nach dem OLGA-System.	569
► Tab. 9: Standard-Dosierung bei Dreifach-Therapie nach Gewichtsklasse [Starker Konsens]	575
► Tab. 10: Dosierung für Hochdosis Amoxicillin Therapie nach Gewichtsklasse. Die Dosierungen für PPI und Metronidazol entsprechen denen von Tab. 9 [Starker Konsens]	578
► Tab. 11: Seltene Ursachen für Magen- und/oder Duodenalulzera	581
► Tab. 12: Assoziation von non- <i>H. pylori</i> Risikofaktoren mit gastroduodenalen Ulzera bzw. Ulkus-Blutungen/Komplikationen	582
► Tab. 13: Empfehlungen einer PPI-Prophylaxe in Abhängigkeit des klinischen Szenarios und der Medikation [Starker Konsens]	583

Abbildungsverzeichnis

► Abb. 1: Biopsientnahmestellen für die Histologie nach dem Sydney-System. [Starker Konsens]	556
► Abb. 2: Management von Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen nach erfolgter Eradikationsbehandlung [Starker Konsens]	561
► Abb. 3: Algorithmus zur Testung und Nachsorge von Dyspepsiepatienten. [Starker Konsens]	562
► Abb. 4: Therapiealgorithmus zur <i>H. pylori</i> -Eradikation	572
► Abb. 5: Flussdiagramm zur Auswahl der Erstlinien Antibiotika-Therapie in Abhängigkeit von der individuellen Antibiotika-Resistenz. [Starker Konsens]	578

1 Informationen zur Leitlinie

1.1 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.2 Geltungsbereich und Zweck

Die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion (*H. pylori*-Infektion) liegt in Deutschland bei etwa 30 % und stellt die häufigste Ursache der gastroduodenalen Ulkuskrankheit (rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre) dar. Darüber hinaus begünstigt die Einnahme von ASS (Azetylsalizylsäure) und bestimmter Schmerzmittel ebenfalls die gastroduodenale Ulkuskrankheit und andere Folgeerkrankungen. Jedoch bleiben viele mit *H. pylori* infizierte Patient*innen zeitlebens asymptomatisch. Dennoch wurde in der Vergangenheit vorwiegend den *H. pylori* assoziierten Beschwerden und Folgeerkrankungen im Hinblick auf eine Keimeradikation Beachtung geschenkt. Andererseits wird diskutiert, ob eine generelle Eradikation der *H. pylori*-Infektion vielleicht sogar langfristig negative Folgen nach sich könnte

und die Infektion für den Wirt auch Vorteile haben kann (s. Weißbuch Gastroenterologie 2020/21).

Um diese offenen Fragen klären und die Diagnostik und Therapie weiterhin verbessern zu können, wird von den Expert*innen eine Aktualisierung der Leitlinie als besonders wichtig erachtet.

1.3 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist es, in der hausärztlichen, internistischen, infektiologischen, rheumatologischen, mikrobiologischen, pathologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit einer *H. pylori*-Infektion oder mit *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen jeden Alters sowie Patient*innen mit einer *H. pylori*-negativen Ulkuserkrankung.

1.4 Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, internistisch, infektiologisch, kardiologisch, rheumatologisch, mikrobiologisch, pathologisch, pädiatrisch und gastroenterologisch.

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Gastroenterolog*innen, Infektiolog*innen, Mikrobiolog*innen, Kardiolog*innen, Rheumatolog*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen und Internist*innen), Patientenvertreter*innen sowie Betroffene, Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin wurde zur Mitarbeit eingeladen, hat jedoch eine Beteiligung abgelehnt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner*innen für relevant.

1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) erstellt, die als Koordinierende Herr Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg, und Herr PD Dr. Christian Schulz, München, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Monika Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
M. Gerhard (München), S. Suerbaum (München)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
C. Lübbert (Leipzig)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
J. Labenz (Siegen), W. Schepp (München)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
T. Voigtländer (Frankfurt)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)
M. Eck (Aschaffenburg), C. Röcken (Kiel)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)
L. Bossaller (Greifswald)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
P. Bufler (Berlin)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
S. Koletzko (München), T. Le Thi (München), C. Posovszky (Ulm)
- Nationales Referenzzentrum (NRZ)
K. Dichtl (München)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und das Robert Koch Institut (RKI) wurden ebenfalls zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnten das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen.

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

A. Madisch (Hannover), B. Terjung (Bonn) der Gastro-Liga Neben der Steuergruppe (► **Tab. 1**) wurden sieben Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von ein bis zwei Leiter*innen geleitet wurden (► **Tab. 2**). In den AGs arbeiteten neben Gastro-

► **Tab. 1** Steuergruppe.

Name	Ort	Zuständigkeit
W. Fischbach	Aschaffenburg	DGVS
C. Schulz	München	DGVS
J. Bornschein	Oxford	DGVS
J. Hoffmann	Ludwigshafen	DGVS
S. Koletzko	München	GPGE
A. Link	Magdeburg	DGVS
P. Malfertheiner	München	DGVS
K. Schütte	Osnabrück	DGVS
D. Selgrad	Fürstenfeldbruck	DGVS
S. Suerbaum	München	DGHM

► **Tab. 2** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1: Epidemiologie der <i>H. pylori</i> -Infektion	AG-Leitung	A. Link, Magdeburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	L. Macke, München (DGVS) M. Storr, Starnberg (DGVS) M. Venerito, Magdeburg (DGVS)
AG 2: Diagnostik der <i>H. pylori</i> - Infektion	AG-Leitung	S. Suerbaum, München (DGHM)
	AG-Mitglieder	K. Dichtl, München (NRZ) M. Eck, Aschaffenburg (DGPathologie/BDP) M. Gerhard, München (DGHM) D. Mainz, Saarlouis (DGVS) U. Peitz, Münster (DGVS) B. Terjung, Bonn (Gastro-Liga)
AG 3: Indikationen zur Therapie der <i>H.pylori</i> -Infektion	AG-Leitung	J. Bornschein, Oxford (DGVS)
	AG-Mitglieder	L. Bossaller, Greifswald (DGRh) W. Fischbach, Aschaffenburg (DGVS) H. Mönnikes, Berlin (DGVS) M. Sigal, Berlin (DGVS) C. Spinner, München (DGVS)
AG 4: Prävention und Nachsorge	AG-Leitung	P. Malferteiner, München, Magdeburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Beyer, Altötting (DGVS) S. Daum, Berlin (DGVS) U. Denzer, Marburg (DGVS) M. Ebert, Mannheim (DGVS) C. Röcken, Kiel (DGPathologie/BDP)
AG 5: Therapie der <i>H. pylori</i> - Infektion	AG-Leitung	D. Selgrad, Fürstenfeldbruck (DGVS)
	AG-Mitglieder	J. Labenz, Siegen (DGIM) C. Lübbert, Leipzig (DGI) A. Madisch, Hannover (Gastro-Liga) S. Miehle, Hamburg (DGVS) C. Schulz, München (DGVS)
AG 6: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen	AG-Leitung	S. Koletzko, München (GPGE)
	AG-Mitglieder	P. Bufler, Berlin (DGKJ) T. Le Thi, München (GPGE) C. Posovszky, Ulm (GPGE)
AG 7: Non- <i>H. pylori</i> assoziierte Ulzera (Epidemiologie, Prävention, klinisches Management und Therapie)	AG-Leitung	J. Hoffmann, Ludwigshafen (DGVS) K. Schütte, Osnabrück (DGVS)
	AG-Mitglieder	L. Bossaller, Greifswald (DGRh) M. Gross, München (DGVS) A. Kandulski, Regensburg (DGVS) W. Schepp, München (DGIM) T. Voigtländer, Frankfurt (DGKardiologie)
Leitliniensekretariat		L. Macke, München (DGVS)
Koordinierende		W. Fischbach, Aschaffenburg (DGVS) C. Schulz, München (DGVS)

enterolog*innen Infektiolog*innen, Mikrobiolog*innen, Kardiolog*innen, Rheumatolog*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen und Internist*innen mit.

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Evidenzsynthese

2.1.1 Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind im Leitlinienreport dargestellt.

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50–75
Kein Konsens	< 50

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 3**. Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 4** festgelegt.

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2021“ gekennzeichnet. Die mit „modifiziert 2021“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2016 modifiziert, die mit „neu 2021“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden neu aufgenommen.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsulta-

tionsfassung für 4 Wochen im März/April 2022 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS- und AWMF-Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Online-Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenzen. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie, von Herrn Macke (Leitliniensekretariat) und von Frau Nothacker (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert. Der Vorschlag zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft von Firmen, die Diagnostika oder Therapeutika für die *Helicobacter pylori* Erkrankung herstellen, wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als potenzieller Interessenkonflikt wurden folgende Firmen identifiziert:

Für diagnostische Verfahren: Mayoli Spindler, Kibion und Imevax GmbH

Als Hersteller von Medikamenten: Abbvie und Allergan

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Im Ergebnis wurden bei fünf Expert*innen geringe und bei acht Expert*innen moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt. Darüber hinaus wurde bei über 93 % der Empfehlungen (99/106) ein „starker Konsens“ erreicht, was sich ebenfalls positiv auf die potenziellen Interessenkonflikte auswirkte.

Alle Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport dargestellt.

2.3 Verbreitung und Implementierung

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in der Zeitschrift für Gastroenterologie, bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte im Mai 2022. Da die Gültigkeit etwa fünf Jahre beträgt, ist die Leitlinie bis 30. April 2027 gültig. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartnerin steht Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

2.4 Redaktioneller Hinweis

2.4.1 Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

2.5 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich ge-

schützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

3 Leitlinie – Präambel

DEFINITION (NEU 2021)

Die *H. pylori*-Infektion ist eine bakterielle Erkrankung des Magens, unabhängig von Symptomen bzw. klinischem Erscheinungsbild.

[Starker Konsens]

EMPFEHLUNG (NEU 2021)

Ein Test auf eine *H. pylori*-Infektion impliziert im Erwachsenenalter im Falle eines Erregernachweises eine Therapieindikation. Die Entscheidung für eine mögliche Eradikationsbehandlung sollte demnach vor der Diagnostik getroffen werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

H. pylori ist ein bakterielles Pathogen des Magens, die *H. pylori* Gastritis eine Infektionserkrankung. Eine *H. pylori*-Infektion kann mit oder ohne Symptome verlaufen und kann zu Komplikationen und Folgekrankheiten wie peptischer Ulkuskrankheit, Adenokarzinom des Magens oder Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) führen [1]. Diese Einschätzung steht im Einklang mit internationalen Expertenempfehlungen und Konsensusreporten [1, 2].

4 Leitlinie – Themenkomplex 1: Epidemiologie

STATEMENT 1.1 (NEU 2021)

H. pylori steht in einem kausalen Zusammenhang mit chronisch aktiver Gastritis, gastroduodenaler Ulkuskrankheit, Magenkarzinom und Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Magens.

[Starker Konsens]

STATEMENT 1.2 (NEU 2021)

Für zahlreiche weitere Erkrankungen gibt es positive bzw. negative Assoziationen mit einer *H. pylori*-Infektion.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die *H. pylori*-Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis. Mögliche Komplikationen oder Folgeerkrankungen sind die gastroduodenale Ulkuskrankheit, das Adenokarzinom des Magens und das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT (mucosa-associated-lymphoid tissue) [3–5]. Eine *H. pylori*-Infektion erhöht das Risiko für ein distales Magenkarzinom um den Faktor 2–3 (OR 1,92–2,56) im Vergleich zu nicht infizierten Individuen. Die Assoziation der *H. pylori*-Infektion mit den unterschiedlichen Typen des Magenkarzinoms ist dabei ähnlich hoch: intestinaler Typ OR 2,49–4,45; diffuser Typ OR 2,58–3,39 [6–10]. Die relativen Risiken sind höher, wenn zeitlich weit vor der Karzinomdiagnose zurückliegende Serumproben zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion herangezogen werden (OR 5,9), da die Assoziation zwischen *H. pylori* und Magenkarzinom aufgrund eines möglichen Verlustes des Erregers im Verlauf der Karzinomerkrankung unterschätzt werden kann [3, 11]. Wird eine vorangegangene *H. pylori*-Infektion durch länger persistierende CagA-Antikörper im Serum belegt, erhöht sich das geschätzte Magenkarzinomrisiko auf das 18–20 fache [12].

Die Inzidenz des MALT-Lymphoms korreliert mit der Prävalenz der *H. pylori*-Infektion. Das relative Risiko, ein primäres Magenlymphom zu entwickeln, ist bei serologisch nachgewiesener *H. pylori*-Infektion in großen Fall-Kontroll-Studien um den Faktor 6 erhöht [13]. Das überwiegend zoonotisch vorkommende Bakterium *Helicobacter heilmannii* weist beim Menschen eine Prävalenz von ca. 0,5% auf und ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein gastrales MALT-Lymphom assoziiert [14, 15].

Die NHANES III-Studie aus den USA zeigt, dass eine *H. pylori*-Infektion nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist und sogar protektive Effekte für die Schlaganfallentwicklung hat [16]. Zwar ist das Risiko für ein Magenkarzinom bei *H. pylori* erhöht, aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz des Magenkarzinoms wirkt sich dies indessen nicht auf die Sterblichkeit der Kohorte aus. Assoziationsstudien zur *H. pylori*-Infektion und gastroösophagealen Refluxerkrankung sowie der eosinophilen Ösophagitis belegen jeweils eine inverse Assoziation [17–21]. In den früheren Studien wurde über eine mögliche inverse Assoziation zwischen dem Adenokarzinom des Ösophagus und einer *H. pylori*-Infektion berichtet, wobei eine plausible Kausalität hierfür noch nicht vorgelegt wurde [22]. Assoziationen zwischen der *H. pylori*-Eradikation und einem Barrett-Ösophagus bzw. einem Adenokarzinom des Ösophagus bestehen dagegen nicht [23].

Neuere Studien deuten auf eine positive Korrelation zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem kolorektalen Karzinom hin, auch wenn der genaue Mechanismus bisher unklar ist. Eine Meta-Analyse bezifferte das Risiko für kolorektale Adenome mit einer OR 1,49 und für kolorektale Karzinome mit einer OR 1,44. [24]. Die Daten müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Inzidenz für kolorektale Neoplasien keine Korrelation mit der *H. pylori*-Inzidenz zeigt und ein Risiko für einen Selektionsbias besteht.

Weiterhin bestehen negative Assoziationen zwischen der *H. pylori*-Infektion und der eosinophilen Ösophagitis, wie sowohl in einer Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland als auch einer aktuellen Meta-Analyse gezeigt wurde [25, 26], sowie zwischen einer

H. pylori-Infektion und der Zöliakie bei pädiatrischen wie auch erwachsenen Patienten (OR 0,56; 95%CI 0,45–0,70) [27–29].

Ergänzend ist in Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Infektion das Auftreten einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) [30], einer Eisenmangelanämie [31] und eines Vitamin B12 Mangels beschrieben [32]. Eine *H. pylori*-Eradikation war bei keimpositiven Personen mit einer signifikanten Verbesserung der Thrombozytopenie assoziiert [33]. Zu verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern, wie chronischer Urtikaria, Rosazea, Alopecia areata und anderen gibt es zahlreiche Publikationen incl. Meta-Analysen mit zumeist nicht erbrachtem statistischen Nachweis einer Assoziation mit *H. pylori* [34].

Eine Metaanalyse von fünf Fall-Kontroll-Studien belegt eine höhere *H. pylori*-Prävalenz bei Patienten mit Migräne. Die OR wird mit 1,92 angegeben, die Zusammenhänge verbleiben aber unklar [35]. Eine kleinere randomisierte klinische Studie ergänzt, dass eine *H. pylori*-Eradikationstherapie Krankheitsverläufe bei Migräne positiv beeinflusst [36].

In systematischen Übersichten identifizierte Assoziationen bestehen auch zwischen *H. pylori* und Übergewicht [37], Diabetes mellitus Typ 2 [38], kardiovaskulären Erkrankungen wie dem akuten Koronarsyndrom [39], Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer [40], Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit [41] und dem Guillain-Barre Syndrom [42]. Zur IgA-Vaskulitis existieren einige Fallbeschreibungen, ein eindeutiger Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Infektion ist bisher nicht belegt [43].

STATEMENT 1.3 (NEU 2021)

Die *H. pylori*-Infektion gehört zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion ist seit Jahren in vielen Regionen der Welt rückläufig. Deutschland gehört innerhalb Europas zu den Ländern mit geringerer Prävalenz.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Ein systematischer Review mit Meta-Analyse zur globalen Prävalenz der *H. pylori*-Infektion zeigt eine starke Variation der Infektion zwischen verschiedenen Regionen bzw. Ländern [44]. Die höchste Prävalenz besteht nach aktuellen Erkenntnissen in Afrika (70,1%, 95%CI, 62,6–77,7) und die niedrigste in Ozeanien (24,4%, 95%CI 18,5–30,4). Westeuropäische Länder zählen mit 34,3% (95%CI 31,3–37,2) im globalen Vergleich zu den Regionen mit niedriger Prävalenz. Innerhalb Europas variiert die Prävalenz jedoch stark mit höchsten Werten in Portugal (86,4%), Estland (82,5%) und Lettland (79,2%) und niedrigsten Werten in der Schweiz (18,9%), Dänemark (22,1%) und Schweden (26,2%). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 35,3% (95%, CI 31,2–39,4). Daten aus der letzten Dekade zeigen in unterschiedlichen Kohorten eine Seroprävalenz von 44–48% bei Erwachsenen [45, 46], neuere Daten eine Seroprävalenz bei Blutspenden von 28,9% mit Trend zu einer geringeren Prävalenz bei jüngeren Personen [47]. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion bei Kindern ohne Migrations-

hintergrund in Deutschland beträgt im Alter von 4 Jahren 3,0% [48] und im Alter zwischen 5 und 7 Jahren 5–7% [49].

STATEMENT 1.4 (NEU 2021)

Das individuelle Risiko für eine *H. pylori*-Infektion ist abhängig von zahlreichen Faktoren, vor allem von geographischer und ethnischer Zugehörigkeit, sozioökonomischem Status und Hygiene-Bedingungen.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Unterschiede in der Prävalenz zwischen verschiedenen geographischen und ethnischen Gruppen sind meistens Folge einer unterschiedlichen Expositionsintensität gegenüber *H. pylori* (sozioökonomische Faktoren, Hygiene, Ernährungs- und Umweltfaktoren) [50–52]. Für zahlreiche Länder existieren Daten, welche die höhere Prävalenz der *H. pylori*-Infektion bei Personen mit Migrationshintergrund [53] und niedrigem sozioökonomischem Status (Beruf, Einkommen, Wohnungssituation) [54] belegen. Zusätzlich spiegeln Hygiene-Bedingungen und Bildungsstand die *H. pylori*-Prävalenz wider [55]. Es ist stark anzunehmen, dass diese Daten auch auf Deutschland gut übertragbar sind. In der Zusammenschau erhöhter Migration innerhalb bzw. außerhalb der europäischen Region in den letzten Jahren ist von möglichen, zumindest regionalen Veränderungen in der *H. pylori*-Prävalenz auszugehen. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen keine aktuellen Daten zur *H. pylori*-Prävalenz bzw. zu *H. pylori*-assoziierten epidemiologischen Aspekten in diesem Zusammenhang zur Verfügung. Neben den oben genannten Faktoren spielen vermutlich auch die genetische Veranlagung des Menschen und Virulenzfaktoren des Erregers eine potenzielle Rolle in der Prädisposition für eine *H. pylori* Infektion. So wurde im Rahmen einer Genom-weiten Assoziationsstudie ein Toll-like-Rezeptor 1 (TLR1) Polymorphismus als Suszeptibilitätsgen in einem populationsbasierten Ansatz in zwei unabhängigen Kohorten identifiziert [56]. Weiterhin wurden Polymorphismen in zwei Fucosyltransferase-Genen (Lewis und Sekretor Gene) mit der Suszeptibilität für eine *H. pylori*-Infektion in Verbindung gebracht [57].

STATEMENT 1.5 (NEU 2021)

Mehrere Faktoren sind mit höherer Prävalenz bzw. Wahrscheinlichkeit mit einer *H. pylori*-Infektion assoziiert: höheres Lebensalter, Migrationshintergrund und *H. pylori*-Infektion bzw. -assoziierte Erkrankungen (vor allem Magenkarzinom) bei Familienangehörigen.

[Starker Konsens]

Kommentar:

In zahlreichen Studien wurde eine altersabhängige Zunahme der *H. pylori*-Infektion mit höchster Prävalenz bei älteren und niedrigster bei jüngeren Erwachsenen berichtet [45, 47]. Diese wird als Ausdruck eines Geburtskohorteneffektes interpretiert [58, 59]. Auch wenn in einigen früheren Publikationen eine höhere

Prävalenz der *H. pylori*-Infektion beim männlichen Geschlecht festgestellt wurde, konnten aktuellere Arbeiten keine eindeutige Korrelation aufzeigen [45, 47]. Wesentlicher Faktor für die Infektionstransmission ist die Infektion im familiären Kreis. Beispielsweise ist einer der wichtigsten Faktoren für die Infektion im Kindesalter der Infektionsstatus der Mutter (OR 13,0; 95%KI 3,0–55,2) [48]. Für die letzte Dekade wurde über eine stabil niedrige Prävalenz von 9% bei Kindern zwischen 7–9 Jahren berichtet [60]. Eine Meta-Analyse zur *H. pylori*-Infektion zeigte bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom eine bis zu 2-fach höhere Prävalenz [61]. Interessanterweise nimmt das Risiko für eine *H. pylori*-Infektion in Deutschland mit der Zahl der Geschwister zu (OR 1,65). Wird jedoch für Alter, Geschlecht, Ausbildung, Auftreten von Magenkarzinomen in der Familie, Nikotin und Alkoholkonsum korrigiert, so zeigt sich keine erhöhte Prävalenz mehr [62]. Mit Hinblick auf den Migrationshintergrund konnte gezeigt werden, dass auch in Deutschland eine Abhängigkeit zwischen der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion und der Abstammung bzw. Geburtsland besteht. Im Vergleich zur Kohorte mit Personen ohne Migrationshintergrund (13%) hatten Personen mit Migrationshintergrund aus der Türkei eine Prävalenz von 30% und eine Kohorte in der Türkei von 44,5% [63].

STATEMENT 1.6 (NEU 2021)

Das Risiko von *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen ist mit einer individuellen genetischen Prädisposition des Menschen und *H. pylori*-Virulenzfaktoren assoziiert.

[Konsens]

Kommentar:

Neben den Sozial- und Umweltfaktoren spielen auch die genetische Veranlagung des Menschen und Virulenzfaktoren des Erregers eine potenzielle Rolle in der Prädisposition für *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen. In einer Genom-weiten Assoziationsstudie wurden kürzlich 9 Gene (*MUC1*, *MUC6*, *FUT2*, *PSCA*, *ABO*, *CDX2*, *GAST*, *CCKBR*), die an der Homöostase der Magenschleimhaut beteiligt sind, mit der peptischen Ulkuserkrankung in Verbindung gebracht [64].

Unterschiedliche Stämme von *H. pylori* unterscheiden sich in Virulenzfaktoren, wie *cytotoxin-associated antigen* (*cagA*) und *vacuolating toxin A* (*vacA*). Diese Virulenzfaktoren können mit einem erhöhten Risiko für *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen einhergehen. Die Infektion mit *cagA*-positivem *H. pylori* ist mit höhergradiger Gastritis und höherem Risiko für ein Magenkarzinom im Vergleich zu *cagA*-negativen Stämmen assoziiert [10, 65]. In Deutschland sind bis zu 93% der *H. pylori* Stämme *cagA*-positiv. Als Surrogat-Biomarker für *cagA*-Positivität wird häufig Anti-CagA-IgG benutzt. Die Seropositivität gegen CagA liegt bei 30–44,4% [45, 47, 66, 67]. Der alleinige Nachweis eines CagA-positiven Stamms ist jedoch kein Beweis für ein funktionales Typ-4 Sekretionssystem, was die teils geringere Seropositivität für CagA erklären könnte. VacA induziert eine Vakuolenbildung in Zellen und ist wie *cagA* mit Magenkarzinom und Ulkuserkrankung assoziiert. Vor allem der Genpolymorphismus *s111m1* von *vacA* ist mit

einem höheren Risiko im Vergleich zu *s2i2m2* verbunden [68]. Daten aus einer prospektiven Kohorte in Deutschland bestätigen die Assoziation zur höhergradigen Inflammation der Mukosa [66]. Eine *H. pylori* Infektion mit einem aggressiveren Stamm mit Polymorphismus *vacA s1m1* liegt bei 42 %, *vacA s1m2* bei 23 % und *VacA s2m2* bei 34 % vor [66]. Es existieren jedoch keine Studien, die den Einfluss von Pathogenitätsfaktoren auf die klinische Praxis bei der *H. pylori*-Infektion untersucht haben. Die *cagA*-Positivität, Anti-CagA-IgG-Serologie oder *vacA*-Polymorphismen haben beim Management der *H. pylori*-Infektion aktuell keinen Stellenwert.

STATEMENT 1.7 (NEU 2021)

Die Übertragung von *H. pylori* erfolgt von Mensch zu Mensch. Der enge Kontakt von Kindern mit *H. pylori*-infizierten Familienangehörigen stellt den wichtigsten Übertragungsweg dar. Die Übertragung einer Infektion zwischen erwachsenen Lebenspartnern ist dagegen selten.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die intrafamiliäre Übertragung von *H. pylori* ist gut belegt [69–72]. Es besteht eine hohe molekularbiologische Übereinstimmung einzelner übertragener *H. pylori*-Stämme zwischen der Mutter und den infizierten Kindern [73, 74]. In einer aktuellen Studie an 50 Personen aus 13 Familien in Irland konnten interessanterweise bei 37,7 % der Probanden mehrere *H. pylori*-Stämme nachgewiesen werden. In drei Familien mit drei bis vier Mitgliedern wiesen sämtliche Mitglieder unterschiedliche Stämme auf, was auf zusätzliche Übertragungswege hindeutet [75]. Die Zahl der Familienmitglieder und die Größe des Wohnraumes gelten als zusätzliche Risikofaktoren [76]. Das Stillen von Neugeborenen hat keinen Einfluss auf die Übertragung von *H. pylori* [77, 78]. Vor allem ältere infizierte Geschwister stellen einen Prädiktor für eine *H. pylori*-Infektion dar [79]. Die Inzidenzrate der *H. pylori*-Infektion ist am höchsten bei Kindern unter 3 Jahren und geht ab einem Alter von 5 Jahren deutlich zurück [80]. Zudem werden genetische Faktoren und die Zusammensetzung des gastrointestinalen Mikrobioms als Erklärung für die erhöhte Übertragungsrate in Familien diskutiert [56, 81]. Interessanterweise findet die Ansteckung mit *H. pylori* außerhalb der Familie nicht gleichermaßen statt, wie in einer Metaanalyse aus 16 Studien von Kindern im Kindergarten bzw. in Krippen gezeigt wurde [82].

Auch die Übertragung einer *H. pylori*-Infektion zwischen Lebenspartnern ist möglich. Sie gilt aber nur dann als gesichert, wenn der Nachweis des gleichen Stammes bei beiden Lebenspartnern gelingt [83]. In einer serologischen Studie an 389 Ehepartnern aus dem Vereinigten Königreich bestand für den Ehepartner ein erhöhtes Infektionsrisiko [84]. In einer Studie aus Deutschland mit 670 Ehepaaren war das Risiko für eine *H. pylori*-Infektion eines Partners bei Positivität des anderen Partners nur in Paaren nicht-deutscher Abstammung signifikant erhöht, was die Hypothese einer vermehrten *H. pylori*-Übertragung innerhalb von Bevölkerungsgruppen mit hoher *H. pylori*-Prävalenz unterstützt (beide

Partner in Deutschland geboren: OR 1,10; 95 % KI 0,47–2,61; ein Partner nicht in Deutschland geboren: OR 1,57; KI 0,72–3,45; beide Partner nicht in Deutschland geboren: OR 6,05; KI 1,31–17,96;) [85]. Das Risiko für eine Infektion ist jedoch deutlich erhöht bei Vorliegen von gastroösophagealem Reflux eines infizierten Partners (OR 4,41) [86]. In Studien aus Asien war nach erfolgreicher Eradikationstherapie das Rezidivrisiko erhöht, wenn weitere *H. pylori*-infizierte Personen im Haushalt lebten (OR 4.231) bzw. erniedrigt, wenn alle Mitglieder des Haushaltes eine Eradikationstherapie erhalten hatten (6,08 % vs. 0,96 %) [87, 88].

STATEMENT 1.8 (NEU 2021)

Der genaue Übertragungsmodus einer *H. pylori*-Infektion (oral-oral, gastral-oral, fäkal-oral bzw. deren Kombination) ist unklar. Auch eine Übertragung durch Trinkwasser, Abwässer, Lebensmittel oder Tiere wird diskutiert, spielt in Industrieländern jedoch eine untergeordnete Rolle.

[Starker Konsens]

Kommentar:

H. pylori kann aus Erbrochenem, Stuhl und Speichel kultiviert werden und mit molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden [89–91]. Insbesondere der erbrochene Mageninhalt weist eine hohe Bakteriendichte auf [92]. *H. pylori*-Übertragungen auf Kontaktpersonen wurden nach Ausbrüchen akuter gastrointestinaler Infektionen beobachtet [93]. *H. pylori* kann in mehreren Nischen der Mundhöhle nachgewiesen werden und ist mit chronischer Periodontitis assoziiert [94–96]. Der Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Infektion im Magen und anderen Erkrankungen der Mundhöhle ist jedoch unklar [97]. Für die fäkal-orale Route spricht eine serologische Assoziation von *H. pylori* mit Hepatitis A und mit dem Nachweis von *Giardia lamblia* im Stuhl, beides bekannt fäkal-oral übertragene Erreger [98, 99].

Eine mögliche Rolle von Abwässern, Nahrungsmitteln und Tieren für die Übertragung von *H. pylori* wird auf Basis epidemiologischer Beobachtungen postuliert. Zudem gelang der Nachweis des Erregers in multiplen nicht-humanen Reservoirs. Die Bedeutung von Gewässern und Abwässern als mögliche Infektionsquelle wird kontrovers diskutiert, spielt in entwickelten Regionen aber wahrscheinlich keine relevante Rolle [100–103]. In Abwässern und Trinkwasserproben konnte *H. pylori* sowohl mit molekularbiologischen Methoden als auch durch kulturelle Anzucht nachgewiesen werden [104–106]. Eine iranische Studie konnte *H. pylori* auch in abgefülltem Mineralwasser kulturell und via PCR detektieren [107]. Eine Übertragung durch Lebensmittel wird diskutiert, nachdem *H. pylori* in Schafsmilch, auf Obst und Gemüse und weiteren Lebensmitteln nachgewiesen wurde [108–111]. Es bestehen keine eindeutigen Hinweise auf eine zoonotische Übertragung von *H. pylori*, wobei jedoch der Keim auch in Primaten, Nutztieren, Haustieren, Honigbienen und Fliegen angetroffen werden konnte [112–115].

STATEMENT 1.9 (GEPRÜFT 2021)

Der direkte ärztliche oder pflegerische Patientenkontakt stellt keinen relevanten Risikofaktor für eine *H. pylori*-Infektion dar.
[Starker Konsens]

Kommentar:

Frühe Studien zeigten ein erhöhtes Infektionsrisiko für Mitarbeiter des Gesundheitswesens, wobei heterogene oder fehlende Kontrollgruppen die Aussagekraft limitieren [116]. Nach neueren Studien stellt der direkte ärztliche oder pflegerische Kontakt mit *H. pylori*-infizierten Personen keinen signifikanten Risikofaktor für die Infektion dar [117]. Eine Metaanalyse von 15 Studien zeigt ein allenfalls gering erhöhtes Risiko einer *H. pylori*-Infektion für Gastroenterologen (RR 1,6; 95 % KI 1,3–2,0) und Endoskopieassistenzpersonal (RR 1,4; 95 % KI 1,1–1,8) [118].

STATEMENT 1.10 (GEPRÜFT 2021)

Die Rate an Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist in Industrieländern niedrig.
[Starker Konsens]

Kommentar:

Bei einer Rezidivinfektion bzw. einer Rekurrenzenz wird unterschieden zwischen einer Rekrudescenz und einer Reinfektion. Eine Rekrudescenz kennzeichnet das Wiederauftreten des ursprünglichen Stammes nach einer falsch-negativen Eradikationskontrolle. Als Reinfektion wird eine Infektion durch einen neuen Stamm nach erfolgreicher Eradikation bezeichnet [119]. Bei einer Infektion innerhalb des ersten Jahres nach Eradikationstherapie wird in 60 % der Fälle der gleiche Stamm gefunden, während beim Nachweis der Infektion nach Ablauf von 12 Monaten meist ein neuer Stamm nachgewiesen wird. Es ist daher zu vermuten, dass es sich bei einem Rezidiv von *H. pylori* innerhalb von 12 Monaten meist um eine Rekrudescenz und bei einem Auftreten ab einem Jahr nach Eradikation eher um eine Reinfektion handelt [120].

Eine große Metaanalyse von 132 Studien aus fünf Kontinenten beziffert die globale jährliche Rezidivrate mit 4,3 % bei einer Rekrudescenzrate von 2,2 % und Reinfektionsrate von 3,1 %. In Europa beträgt die jährliche Rezidivrate 2,7 % und in Deutschland 1,4 %. Über Reinfektionsraten in Deutschland gibt es nur limitierte Daten. In einer Studie an 108 *H. pylori*-Infizierten wurde bei 25 Teilnehmern, von denen ¹³C-Atemtests 12 und 24 Monate nach Eradikationstherapie vorlagen, keine Reinfektion festgestellt [121].

Die Rezidivraten sind regional invers korreliert mit dem *human developmental index*, der als Surrogat für sozioökonomische und hygienische Bedingungen herangezogen wird, und direkt korreliert mit der *H. pylori*-Prävalenz. Die globalen Rezidivraten sind in den Zeiträumen der 1990er, 2000er und 2010er Jahre stabil geblieben, bei jedoch starken regionalen Schwankungen [122]. Nach erfolgreicher systemischer Eradikationstherapie kann *H. pylori* in der Mundhöhle persistieren, sodass die Mundhöhle als Reservoir für eine Rekrudescenz oder Reinfektion diskutiert wird [123, 124]. Das

Rezidivrisiko nach Eradikationstherapie war in einer pädiatrischen (OR 2.283) und einer erwachsenen Kohorte (OR 4.231) aus China erhöht, wenn weitere *H. pylori*-infizierte Personen im Haushalt lebten [87, 124]. Umgekehrt zeigte sich eine niedrigere Rezidivrate, wenn Familienmitglieder ebenfalls eine Eradikationstherapie erhalten hatten (6,08 % vs. 0,96 %, P = 0,035).

STATEMENT 1.11 (NEU 2021)

Eine spontane Elimination einer *H. pylori*-Infektion ohne vorherige Eradikationstherapie ist bei Säuglingen und Kleinkindern häufig, ab dem Vorschulalter und bei Erwachsenen selten.
[Starker Konsens]

Kommentar:

Die Pasitos-Studie verfolgte Neugeborene aus hispanischen Familien in Mexiko und Texas in sechsmonatigen Abständen mit *H. pylori* Atemtests. Von 218 Kindern, die im Verlauf positiv getestet wurden, waren 168 Kinder (77 %) in einem Folgetest wieder negativ [126]. In einer deutschen Studie mit 2235 Vorschulkindern konnte bei 30 von 104 *H. pylori*-positiven Kindern nach zwei Jahren der Keim nicht mehr nachgewiesen werden. Eine Elternbefragung war bei 25 der 30 Kinder möglich. Die meisten Kinder hatten entweder eine dreifache *H. pylori*-Eradikationstherapie (18/25) oder Antibiotika aus anderen Gründen (4/25) erhalten, bei 3/25 Kindern war von einer spontanen Elimination auszugehen. [127]. Bei chinesischen Schulkindern zwischen sieben und zwölf Jahren wurde unter Berücksichtigung erfolgter Eradikationstherapien eine spontane Eliminationsrate von 2,9 %/Jahr beschrieben [128]. In mexikanischen Schulkindern von sechs bis 13 Jahren wurde eine spontane Eliminationsrate von 4,74 % jährlich beobachtet, zwischenzeitliche Antibiotikatherapien wurden hier jedoch nicht erfasst [129]. Der Effekt inzidenteller Antibiotikatherapien auf die Elimination von *H. pylori* könnte dagegen überschätzt sein: In der oben beschriebenen Pasitos-Studie wurden detaillierte Daten zu Antibiotika-Einnahmen erhoben. Der Anteil der Kinder, die im Verlauf *H. pylori*-negativ wurden, lag unter denen ohne vorherige Antibiotika-Therapien bei 66 %, nach mindestens einmaliger Antibiotikatherapie bei 72 %, und nach einer *H. pylori*-wirksamen Therapie bei 79 %. Die adjustierte Risikodifferenz pro Therapiezyklus wurde mit 7 % für jegliches Antibiotikum und 8 % für *H. pylori*-wirksame Antibiotika berechnet [130]. Die meisten Studien an Kindern und Erwachsenen haben inzidentelle Antibiotikatherapien nicht erfasst [129, 131].

Nach partieller Magenresektion wurde eine spontane Elimination von *H. pylori* in 39–55 % beobachtet, die Daten zum Einfluss des chirurgischen Verfahrens (z. B. Billroth-I vs. Billroth-II vs. Roux-Y) auf die Eliminationsrate sind jedoch widersprüchlich [132–135]. Der Verlust des Antrums mit sekundärer Achlorhydrie wird als Mechanismus der spontanen *H. pylori*-Elimination angesehen [136]. Auch ein enterogastraler Gallereflux ist mit einer verminderten *H. pylori*-Besiedlung assoziiert [137]. Eine weitere Ursache für die spontane Elimination einer *H. pylori*-Infektion im Erwachsenenalter ist die Achlorhydrie bei schwerer Atrophie der

Korpusschleimhaut, Progredienz des Infektionsprozesses und bei autoimmuner Gastritis [138, 139].

STATEMENT 1.12 (MODIFIZIERT 2021)

Es existieren keine anerkannten populationsbasierten Präventionsstrategien zur Verhinderung einer *H. pylori* Infektion. Eine wirksame Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Derzeit steht keine wirksame *H. pylori*-Impfung zur Verfügung. In einer Placebo-kontrollierten Phase I/II Studie in Deutschland führte eine Antigen-basierte intramuskuläre Immunisierung (mit VacA, cagA und Neutrophil-activating protein (NAP)) zu einer starken Antikörperproduktion. Diese war jedoch nach einer *H. pylori*-Challenge von gesunden Probanden nicht mit einem zusätzlichen Schutz verbunden [140]. In einer Placebo-kontrollierten Phase III Studie, bei der 4464 Kinder aus China eingeschlossen wurden, konnte die Effektivität einer oralen rekombinanten Impfung gegen *H. pylori* gezeigt werden [141]. Der Impferfolg betrug 71,8% (95% CI 48,2–85,6), die Nebenwirkungsrate lag unter 1% bei einer Nachbeobachtung von 3 Jahren. Die Bewertung des Langzeiterfolges ist jedoch nicht veröffentlicht worden. Auch die Entwicklung dieser Impfung wird nicht mehr verfolgt.

5 Leitlinie – Themenkomplex 2: Diagnostik

EMPFEHLUNG 2.1 (MODIFIZIERT 2021)

Die nachfolgenden Methoden zum Nachweis von *H. pylori* sind ausreichend validiert und sollten unter Berücksichtigung der individuellen Faktoren des Patienten zur klinischen Infektionsdiagnostik angewendet werden.

Invasive Methoden: Histologie; Urease-Schnelltest; Kultur; PCR

Nicht-invasive Methoden: ¹³C-Harnstoff-Atemtest; Antigen-nachweis aus Stuhl; IgG-Antikörpernachweis aus Blut.

[Empfehlung, starker Konsens (4 Enthaltungen aufgrund von COI)]

STATEMENT 2.2 (MODIFIZIERT 2021)

Für eine zuverlässige *H. pylori*-Diagnostik sollten eigentlich zwei positive Testergebnisse mit unterschiedlichen Verfahren vorliegen. Im praktischen Alltag ist dies allerdings kaum zu vermitteln, auch ist es bei bestimmten Konstellationen nicht notwendig. Im Falle eines endoskopisch nachgewiesenen Ulkus duodeni genügt ein positiver *H. pylori*-Test für die Einleitung einer Eradikationstherapie. Auch der histologische Nachweis von *H. pylori* in Kombination mit einer chronisch aktiven Gastritis ist ausreichend.

[Konsens]

Kommentar:

Die genannten Methoden sind hinreichend validiert, unterscheiden sich jedoch teilweise in der Testgenauigkeit und den Anwendungsbereichen [142–148]. Keine Testmethode ist für sich allein absolut genau. Für eine zuverlässige *H. pylori*-Diagnostik sollten daher eigentlich zwei positive Testergebnisse mit unterschiedlichen Testverfahren vorliegen. Diese Forderung begründet sich in der niedrigen und weiter sinkenden Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in den industrialisierten Ländern [158, 159]. Bei niedriger Prävalenz wirkt sich ein konstanter Anteil falsch positiver Befunde stärker aus als bei höherer Prävalenz und führt so zu einem niedrigen positiven prädiktiven Wert. In bestimmten Konstellationen ist ein zweites Testverfahren dagegen definitiv nicht notwendig:

1. Ein histologischer Nachweis von *H. pylori* in Kombination mit einer chronisch aktiven Gastritis ist zu nahezu 100% spezifisch. Die in der Histologie typische spiralförmige Bakterienmorphologie in Kombination mit dem charakteristischen Entzündungsbild einer chronisch aktiven Gastritis führt zu einer sicheren histologischen *H. pylori*-Diagnostik. Wird der *H. pylori*-Nachweis invasiv-endoskopisch angestrebt, kann die Kombination von Urease-Schnelltest und Histologie durchgeführt werden, da zum Untersuchungszeitpunkt das histologische Ergebnis noch nicht vorliegt.
2. Aufgrund der hohen *H. pylori*-Prävalenz bei Vorliegen eines Ulkus duodeni ist die Kombination aus Ulkus duodeni und einem positiven Testergebnis bereits ausreichend zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion.
3. Eine positive Kultur ist für sich allein zu 100% spezifisch und ausreichend, da es definitionsgemäß keine falsch positiven Befunde geben kann. Eine negative Kultur schließt jedoch eine *H. pylori*-Infektion nicht aus und erfordert bei klinischem Verdacht weitere Diagnostik.

Allerdings gibt es für jedes Verfahren mehr oder weniger große Einschränkungen der Testgenauigkeit. In Studien zur Validierung neuer Testmethoden werden daher übereinstimmende Ergebnisse mehrerer etablierter Testverfahren als Referenz herangezogen [142–144]. Für Sensitivität und Spezifität der Nachweismethoden gelten, das Fehlen von Störfaktoren vorausgesetzt, die in ► **Tab. 5** aufgeführten Anhaltswerte.

In Abhängigkeit von den individuellen Begleitumständen wie der medizinischen Vorgeschichte oder dem Vorliegen von komplizierenden Faktoren haben die verschiedenen Tests unterschiedliche Anwendungsbereiche. Die Auswahl der Tests sollte nach der klinischen Indikation erfolgen. Die Entscheidung zwischen Endoskopie und nicht-invasiven Tests sollte Risiken, Kosten und dem Zeitaufwand der einzelnen Methoden Rechnung tragen.

Bei Durchführung einer Gastroskopie ist die Histologie die aussagekräftigste Methode. Das histologische Entzündungsbild einer chronisch aktiven Gastritis in Kombination mit der Bakterienmorphologie führt zu einem sicheren *H. pylori*-Nachweis und erlaubt zudem eine dezidierte Gastritisdiagnostik mit Aussagen zur Therapierelevanz, Prognose der *H. pylori*-Infektion und Abschätzung des Karzinomrisikos. Eine Gastroskopie soll demnach in der Regel nicht ohne Entnahme von Biopsien zur Histologie durchgeführt werden.

► **Tab. 5** Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Nachweismethoden [Starker Konsens (5 Enthaltungen aufgrund von COI)].

		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
invasive Methoden	Kultur	70–90	100
	Histologie	80–98	90–98
	Urease-Schnelltest	90–95	90–95
	PCR	90–95	90–95
nicht invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85–95	85–95
	Stuhl-Antigentest*		
	ELISA	85–95	85–95
	Schnelltest	70–95	85–95
	IgG-Antikörpernachweis im Serum†	>95	>90

* auf Basis monoklonaler Antikörper.

† Der IgG-Antikörpernachweis im Serum ist nicht zur Therapiekontrolle geeignet und unterscheidet nicht zwischen aktiver oder durchgemachter Infektion.

Der direkte Erregernachweis umfasst Methoden, die das Bakterium als Ganzes (Histologie, Erregeranzucht), mittels eines repräsentativen Antigens ([Schnell-]Tests zum Nachweis von *H. pylori*-Antigenen im Stuhl) oder aufgrund spezifischer bakterieller Stoffwechselleistungen (Nachweis der Ureaseaktivität des Bakteriums beim Urease-Schnelltest und beim Harnstoff-Atemtest) nachweisen. Für den Antigennachweis aus Stuhl sollten nur noch (Schnell-)Tests eingesetzt werden, die auf monoklonalen Antikörpern basieren [145, 147, 149–153].

Der indirekte Erregernachweis mittels IgG-Serumantikörpern ist heute mit verschiedenen Verfahren (ELISA, Western Blot, Line-Blot, Lateral Flow Assay) mit zumeist sehr hoher Sensitivität möglich [154–157]. Die serologischen Verfahren unterscheiden nicht zwischen einer aktuell existierenden Infektion und einer früheren, inzwischen aber eradizierten Infektion, was zu einer Reduktion der Spezifität führt. Nach Eradikation oder sogar der Gastrektomie können Serumantikörper noch Monate, mitunter sogar Jahre nachweisbar bleiben. Klinisch sinnvoll ist die Serologie daher in Fällen, bei denen eine *H. pylori*-wirksame Antibiotikatherapie (Eradikationstherapie) anamnestisch ausgeschlossen wurde. Weiterhin ist der Antikörpernachweis sinnvoll bei blutenden Magenläsionen, wenn bereits eine PPI-Therapie eingeleitet wurde. Darüber hinaus stehen IgG-ELISA-Tests zum Nachweis von Antikörpern im Urin und Speichel zur Verfügung. Die Performance dieser Tests reicht zumeist nicht an die von serologischen Verfahren heran, wobei insbesondere die Sensitivität geringer ist [158], was in Deutschland zu einem sehr niedrigen NPV führt. Daher wird eine weitere Validierung in größeren Kohorten empfohlen.

EMPFEHLUNG 2.3 (NEU 2021)

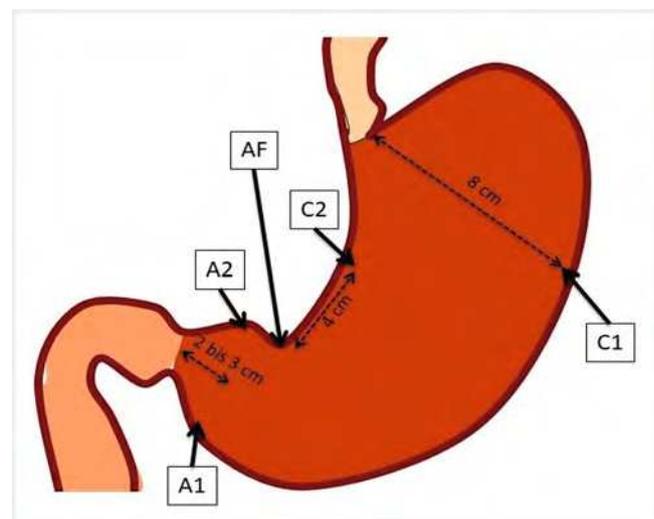
Für den histologischen Nachweis der *H. pylori*-Infektion und zur Gastritis-Klassifikation sollen Biopsien aus folgenden Magenregionen entnommen werden:

- zwei aus dem Antrum, 2–3 cm vor dem Pylorus
- zwei aus dem mittleren Korpus

jeweils eine von der großen und kleinen Kurvatur. Zusätzliche Biopsien sollen aus endoskopisch auffälliger Schleimhaut und bei gezielter Fragestellung nach prä-malignen Läsionen von der Angulusfalte entnommen werden. [Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Biopsieentnahmestellen basieren auf der Sydney-Klassifikation der Gastritis [161]. Sie sind in ► **Abb. 1** schematisch wiedergegeben. Die inhomogene Dichte und die teils fleckförmig angeordnete Verteilung von *H. pylori* im Magen erklären, warum die Sensitivität der Histologie mit der Anzahl der Biopsien steigt [162, 163]. Histologische Studien mit multiplen Magenbiopsien („mapping“) belegen die hohe diagnostische Genauigkeit der beschrie-



► **Abb. 1** Biopsieentnahmestellen für die Histologie nach dem Sydney-System. [Starker Konsens]. [rerif]

benen Biopsietechnik für den *H. pylori*-Status. Zudem können mit dem empfohlenen bioptischen Vorgehen die topographische Verteilung der Gastritis und die histologischen Parameter Atrophie und intestinale Metaplasie diagnostiziert werden, die mit einem höheren Karzinomrisiko assoziiert sind. Damit lassen sich Prognose und das Ulkus- und Karzinomrisiko der *H. pylori*-Infektion besser abschätzen. So führt die antrumprädominante *H. pylori*-Gastritis gehäuft zu Duodenalulzera. Die Pangastritis geht insbesondere bei zusätzlichem Bestehen einer Atrophie und intestinalen Metaplasie mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Magenulcus und ein Magenkarzinom einher. Auch bei der korpusprädominanten *H. pylori*-Gastritis ist das Magenkarzinomrisiko erhöht.

Es ist daher angezeigt, Antrum- und Korpusbiopsien in separat gekennzeichneten Gefäßen dem pathologischen Labor zuzusenden. Die Biopsien einer Magenregion von kleiner und großer Kurvatur werden dagegen in der Regel in ein Gefäß gegeben. Die Rationale für diese gegenüberliegenden Biopsielokalisationen ist, dass Atrophie und intestinale Metaplasie sich häufiger entlang der kleinen als der großen Kurvatur finden [164–166]. Wenn speziell die Fragestellung nach prämaligen Läsionen ansteht, sollte auch eine separate Biopsie von der Angulusfalte erfolgen, da hier die höchste Prävalenz solcher Läsionen zu finden ist [161, 167–169] (zur Risikostratifizierung mit OLGa und OLGIM siehe Themenkomplex 4). Läsionen wie Erosionen, Ulzera oder Polypen sind separat zu biopsieren. Die Biopsien zur *H. pylori*-Diagnostik sollten aus endoskopisch möglichst unauffälliger Mukosa entnommen werden, da Veränderungen der Magenschleimhaut (Ulzera, Erosionen aber auch Atrophie und intestinale Metaplasie) mit einer deutlich reduzierten *H. pylori*-Dichte einhergehen.

Endoskopisch-optische Merkmale einer *H. pylori*-Infektion im Magen können zusätzlich zur Diagnostik herangezogen werden, ersetzen jedoch nicht die anderen genannten Testverfahren. Die Verwendung von „advanced endoscopic imaging“-Techniken und virtueller Chromo-Endoskopie mit verbesserter Darstellung von feinstrukturellen mukosalen und mikrovaskulären Schleimhautveränderungen bei einer *H. pylori*-Besiedlung werden in verschiedenen internationalen Leitlinien beschrieben [170–173]. Die Sensitivität und Spezifität für die Detektion von fokaler Atrophie, intestinaler Metaplasie und Frühformen des Magenkarzinoms gegenüber der hochauflösenden Weißlichtendoskopie soll dadurch zunehmen, eine eindeutige Empfehlung für die allgemeine Anwendung wird jedoch nicht ausgesprochen [171, 172].

Magenantrum: eine Biopsie an der großen (A1) und eine an der kleinen Kurvatur (A2), jeweils 2 bis 3 cm vor dem Pylorus;

Magenkorpus: eine Biopsie an der großen Kurvatur, ca. 8 cm distal der Kardie (C1), und eine Biopsie an der kleinen Kurvatur ca. 4 cm oral der Angulusfalte (C2);

Angulusfalte (AF): eine Biopsie bei gezielter Fragestellung nach prämaligen Läsionen

EMPFEHLUNG 2.4 (NEU 2021)

Zur Erhöhung der Sensitivität der Histologie soll zum Nachweis von *H. pylori* zusätzlich zur Standard HE-Färbung eine Spezialfärbung durchgeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die modifizierte Giemsa-Färbung ist aufgrund ihrer hohen Sensitivität, der einfachen technischen Durchführbarkeit und der geringen Kosten die bevorzugte Spezialfärbung zum *H. pylori*-Nachweis. Warthin-Starry-Färbung und Immunhistochemie haben zwar die höchste Sensitivität, sind jedoch wegen ihres labortechnischen Aufwandes und der Kosten besonderen Fragestellungen vorbehalten. Hierzu gehören:

- positiver Stuhl-Antigennachweis oder positiver Urease-Test und gleichzeitig negative Histologie
- Eradikationskontrolle mit fortbestehender Gastritisaktivität ohne *H. pylori*-Nachweis, unklarer *H. pylori*-Nachweis bei unmittelbar vorangegangener PPI- oder Antibiotikatherapie [174, 175], Kontrolle des Eradikationserfolges beim *H. pylori*-assoziierten MALT-Lymphom, zumindest wenn das Lymphom persistiert.

EMPFEHLUNG 2.5 (GEPRÜFT 2021)

Für Urease-Test, Kultur und PCR sollen Biopsien aus dem Magenantrum und -korpus entnommen werden. Hierbei ist jeweils eine Biopsie von der großen Kurvatur ausreichend.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Biopsien für mikrobiologische Nachweismethoden sollten nur aus Magenregionen mit hoher Bakteriendichte entnommen werden (große Kurvatur > kleine Kurvatur). Areale mit sichtbarer intestinaler Metaplasie sollen möglichst bei den Biopsien gemieden werden [176].

Zwar ist eine höhere Bakteriendichte häufiger im Magenantrum als im Magenkorpus anzutreffen, doch kann *H. pylori* bei Hypoacidität allein im Korpus nachweisbar sein [177]. Für den RUT wurde gezeigt, dass Biopsien aus Antrum und Korpus gegenüber einer alleinigen Antrumbiopsie die Sensitivität um etwa ein Drittel erhöhen [178]. Die beiden Biopsien können zusammen in ein Testmedium gegeben werden [179, 180].

Biopsien aus Antrum und Korpus können sich auch hinsichtlich der Resistenzprävalenz unterscheiden, sodass Biopsien aus beiden Magenregionen für die Kultur mit Resistenzbestimmung repräsentativer sind [181–183].

Für den RUT empfehlen sich CE-zertifizierte Tests. Verschiedene zertifizierte Tests unterscheiden sich in der Reaktionsgeschwindigkeit und damit im Zeitintervall, in dem sie abgelesen werden sollen. Neuere Tests haben zum Teil deutlich kürzere Ableszeiten ohne Einbuße an Sensitivität [184–187]. Eine Überschreitung dieses Intervalls kann zu falsch positiven Befunden durch andere Urease-bildende Bakterien führen [188]. Eine Überlegenheit eines der zertifizierten Tests konnte nicht gezeigt werden [176, 185].

Mittels PCR lässt sich auch eine *H. pylori*-Infektion mit sehr geringer Bakteriendichte nachweisen, selbst wenn andere Testmethoden negativ ausfallen [189–193]. Ohne erschwerende Faktoren (z. B. blutendes Ulcus), welche auch die Leistung anderer diagnostischer Methoden signifikant beeinträchtigen, beträgt die

Sensitivität in Abhängigkeit der gewählten Zielsequenz der PCR über 90 %. Verschiedene CE-zertifizierte PCRs sind kommerziell verfügbar und für den Einsatz im Routinelabor geeignet.

Eine Weiterverwendung einer in ein RUT-Testmedium eingebrachten Biopsie für eine PCR zum *H. pylori*-Nachweis (bei negativem RUT), zum molekularen Nachweis einer Clarithromycin-Resistenz (bei positivem RUT) oder für einen kulturellen Anzuchtversuch ist möglich [194–196].

STATEMENT 2.6 (GEPRÜFT 2021)

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

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

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

- Vorbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)
- kürzlich durchgeführte Antibiotikatherapie
- obere gastrointestinale Blutung
- vorangegangene Magenteilresektion
- ausgedehnte Mukosaatrophie und intestinale Metaplasie
- Magenkarzinom und MALT-Lymphom

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Urease-abhängige Tests sind der ¹³C-Harnstoffatemtest und der Urease-Schnelltest. Urease spaltet Harnstoff in CO₂ und Ammoniak. *H. pylori* zeichnet sich zwar durch eine sehr hohe Urease-Aktivität aus, doch sind auch andere Bakterien des Magen-Darm-Traktes zur Harnstoffspaltung befähigt. Eine bakterielle Überwucherung des Magens oder Dünndarms mit anderen Urease-bildenden Bakterien als *H. pylori* kann sich vor allem bei verzögerter Magen-Darm-Motilität, Hypochlorhydrie sowie Protonenpumpenhemmer-Therapie finden und dann gelegentlich zu falsch positiven Urease-abhängigen Tests führen [188, 197–203].

Die Sensitivität aller Tests zum Nachweis einer aktuellen Infektion (d. h. Serologie ausgenommen) wird durch Bedingungen reduziert, die zu einer verminderten Bakteriendichte führen [177, 181]. Eine herabgesetzte Bakteriendichte wird insbesondere unter einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder *H. pylori*-wirksamen Antibiotika beobachtet. Dagegen reduzieren H₂-Blocker und Antazida die Sensitivität nur gering. Eine verminderte Bakteriendichte findet sich weiterhin bei Hypochlorhydrie und Mukosaatrophie, Magenkarzinom oder MALT-Lymphom des Magens [204, 205].

Die Sensitivität aller direkten Tests ist bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung um ca. 5–30 % vermindert, bei erheblicher Inhomogenität zwischen verschiedenen Studien, auch hinsichtlich des „Goldstandards“ [206]. Die Gründe hierfür sind teilweise unbekannt. Eine wesentliche Ursache für eine verminderte Sensitivität ist die Therapie mit PPIs. So nimmt die Sensitivität unter PPIs von Tag zu Tag ab [206], auch mit dem Stuhltest [207]. Eine PCR scheint die sensitivste Methode in dieser Situation zu sein, ist aber

nicht flächendeckend verfügbar [191, 192, 208]. Unter den direkten Methoden hat die Histologie die höchste Sensitivität [209].

Zum Teil wird auch eine verminderte Spezifität für direkte Tests gefunden. Kreuzreaktivität mit Blut kann ein Grund für die verminderte Spezifität des SAT sein [210]. Ob die teilweise auf 50 % reduzierte Spezifität der Serologie in der Blutungssituation [209] real ist, oder doch eher durch falsch negative Ergebnisse mit direkten Referenztest-Methoden zurückzuführen ist, muss offen bleiben.

Als praktische Konsequenz kann man ableiten, bei einer oberen gastrointestinalen Blutung möglichst frühzeitig die Histologie anzuwenden, idealerweise bei der ersten Endoskopie, was aber durch die Notfallsituation und eventuelle Gerinnungsstörung nur eingeschränkt möglich sein kann. Häufig bleibt das Testen in der Blutungssituation unvollständig [211, 212]. Da die Sensitivität der Serologie bei der Blutung nicht verändert ist, ist ein positives Testergebnis geeignet, die Sensitivität der gesamten *H. pylori*-Diagnostik zu erhöhen. Eine geringere Spezifität [209] kann in Kauf genommen werden, wenn wie beim blutenden Ulkus das Unterlassen einer *H. pylori*-Eradikation mehr negative Konsequenzen haben kann als eine unnötige *H. pylori*-Eradikationstherapie. Ein negativer *H. pylori*-Status zum Blutungszeitpunkt sollte nach der Blutungsepisode überprüft werden [213].

Nach Magenteilresektion ist die Sensitivität insbesondere des Harnstoff-Atemtests beeinträchtigt, wozu die verminderte Fläche der Magenschleimhaut und die beschleunigte Magenentleerung beitragen [214]. Auch hier ist die Histologie zu bevorzugen.

EMPFEHLUNG 2.7 (GEPRÜFT 2021)

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

- 2 Wochen nach Ende einer Protonenpumpeninhibitor (PPI) Therapie
- 4 Wochen nach vorangegangener *H. pylori*-Eradikations- oder sonstiger Antibiotikatherapie

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Nach Beendigung einer säuresuppressiven oder antibiotischen Therapie nimmt die Rückkehr zur ursprünglichen Bakteriendichte mehrere Tage oder Wochen in Anspruch, abhängig auch von Intensität und Dauer der vorangegangenen Therapie. In dieser Zeit ist die Sensitivität aller direkten Tests reduziert. In der klinischen Praxis stellt dies insofern ein bedeutsames Problem dar, als bei Dyspepsie häufig erst mit einem PPI behandelt wird, ehe die Indikation zu einer *H. pylori*-Diagnostik oder Endoskopie gestellt wird [215, 216]. In der aktuellen Version des Maastricht-Konsensus wird eine mindestens 7-tägige Pause, sicherheitshalber 14 Tage, zwischen PPI-Einnahme und *H. pylori*-Diagnostik (SAT, UBT) vorgeschlagen [2]. Die zugrundeliegenden Studien sind heterogen und lassen eine Evidenz-basierte zeitliche Empfehlung nicht sicher zu. Alternativ könnten zu Protonenpumpen-inhibitoren auch H₂-Re-

zeptorantagonisten oder Antazida überbrückend bei Beschwerden eingesetzt werden, da diese keinen oder allenfalls einen minimalen interagierenden Effekt auf einzelne untersuchte Nachweisverfahren (SAT, UBT) für *H. pylori* haben [2, 215, 217–221].

Werden die genannten Zeitintervalle eingehalten, sind alle Testmethoden zum Nachweis einer aktuellen Infektion (siehe Empfehlung 2.1) als auch als Kontrolle des Eradikationserfolges geeignet [146, 222].

EMPFEHLUNG 2.8 (MODIFIZIERT 2021)

Die Untersuchung auf Virulenzfaktoren sollte ausschließlich im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Pathogenitätsfaktoren von *H. pylori* haben Einfluss auf die Entwicklung von Folgeerkrankungen der *H. pylori*-assoziierten Gastritis wie das gastroduodenale Ulkus oder das Magenkarzinom. Für das klinische Vorgehen ist die Kenntnis über das Vorhandensein solcher Virulenzfaktoren jedoch nicht relevant [223].

EMPFEHLUNG 2.9 (MODIFIZIERT 2021)

Nach einmaligem Therapieversagen sollte, nach zweimaligem Therapieversagen soll eine Resistenztestung des *H. pylori* erfolgen.

[Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Auf Grund des aktuell üblichen Vorgehens, erst nach gescheiterten Therapien eine Resistenztestung durchzuführen, ist die Datenlage zur primären Resistenz in Deutschland beschränkt. Die neuesten Erhebungen zur primären Clarithromycin-Resistenz sprechen dafür, dass sich der bereits länger beobachtbare Anstieg fortgesetzt hat und dass nun auch für Deutschland eine Resistenzrate von $\geq 15\%$ angenommen werden muss [224–226]. Damit ist die Clarithromycin-basierte Tripeltherapie nicht mehr als Erstlinientherapie geeignet (vgl. Empfehlung 5.7). Bereits nach einem Therapieversagen steigen die sekundären Resistenzraten gegenüber Clarithromycin auf etwa 60%, nach zwei erfolglosen Therapieversuchen auf etwa 80% an [224]. Mehr als 60% der *H. pylori*-Isolate zeigen nach zweimaligem Therapieversagen eine kombinierte Resistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol. Weiterhin sind zunehmend Resistenzen gegenüber Chinolonen zu beobachten [224, 226, 227]. Die Möglichkeiten, weitere empirische Behandlungsschemata erfolgreich einzusetzen, sind dadurch stark eingeschränkt. Die kulturelle Anzucht von *H. pylori* und die Durchführung einer Empfindlichkeitstestung ermöglichen indessen eine gezielte Therapie.

Die Empfindlichkeit von *H. pylori* gegen relevante Antibiotika kann nach Anzucht aus einer endoskopisch entnommenen Magenbiopsie mittels Agardiffusion und anderer Verfahren

(z. B. Agardiffusion) bestimmt werden. Ein sehr gut standardisiertes Agardiffusionsverfahren zur Resistenzbestimmung ist die Testung mittels E-Test [228]. Die Validität und Reproduzierbarkeit der so erhobenen Ergebnisse wurde in den letzten Jahren durch internationale Vergleiche zwischen den verschiedenen Referenzlaboren bestätigt. E-Tests sind mit einem Konzentrationsgradienten eines Antibiotikums beschichtete Kunststoff- oder Papierstreifen. Nach Auflage des Streifens auf eine sich auf einem Festnährboden befindliche *H. pylori*-Kultur diffundiert das entsprechende Antibiotikum gemäß seinem Konzentrationsgradienten in den Festnährboden und ermöglicht so das exakte Ablesen einer minimalen Hemmkonzentration. Diese ermöglicht dann gemäß dem Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitstestung (www.eucast.org) die Einteilung zwischen empfindlich und resistent. Für die üblicherweise in der Eradikationstherapie angewandten Antibiotika Clarithromycin, Metronidazol, Levofloxacin, Tetracyclin und Amoxicillin sind Etest Streifen kommerziell erhältlich. Für die Testung der Empfindlichkeit gegenüber Rifabutin kann ersatzweise ein Rifampicin-Teststreifen angewandt werden. Da die Resistenz gegenüber Tetracyclin selten ist und eine Resistenz gegenüber Amoxicillin in Deutschland praktisch nicht vorkommt [224], sollten entsprechende Ergebnisse kritisch gewertet und überprüft werden. Eine Kontrolle solcher unerwarteten Resistenzen in einem Referenzlabor (z. B. Nationales Referenzzentrum für *H. pylori*) sichert die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik und trägt zur Resistenzsurveillance bei.

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

Wenn die Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycin-Resistenz hoch ist (z. B. bei Patienten mit einer erfolglosen vorherigen Eradikationstherapie, bei Patienten mit Migrationshintergrund oder bei jungen Patienten) kann eine Empfindlichkeitstestung bereits vor der Erstlinientherapie erfolgen, entweder als molekulare oder phänotypische (kulturbasierte) Testung [229]. Für die molekulare Testung können auch für die Pathologie oder für den Urease-Schnelltest routinemäßig entnommene Magenbiopsien verwendet werden [230, 231].

Mit Ausnahme der Metronidazol-Resistenz sind die molekularen Resistenzmechanismen für die in der Eradikationstherapie verwendeten Antibiotika bekannt. Sie basieren auf Mutationen der mikrobiellen Zielstrukturen der Antibiotika. Dies erlaubt in manchen Fällen eine genotypische Resistenztestung [181]. Da die Resistenz gegen Clarithromycin im Regelfall auf wenigen Mutationen im 23S rRNA-Gen basiert, kann diese mit hoher Sensitivität und Spezifität mit molekularen Tests detektiert werden. Zwischen den Ergebnissen der phänotypischen und genotypischen Resistenztestung besteht für Clarithromycin eine sehr gute Übereinstimmung [232–234]. Solche Tests sind kommerziell erhältlich und ausreichend validiert. Alternativ können auch validierte In-house-Methoden zum Einsatz kommen. Derartige

Methoden zur molekulargenetischen Resistenztestung sind gegebenenfalls ausreichend, um eine angemessene First- oder Second-line-Therapie zusammenzustellen [235]. Resistenzvorhersagen aufgrund von Gesamtgenomsequenzierungen werden aktuell entwickelt [183, 236].

6 Leitlinie – Themenkomplex 3: Indikationen zur Diagnostik

EMPFEHLUNG 3.1 (NEU 2021)

Bei peptischem Ulkus ventrikuli oder duodeni soll auf *H. pylori* getestet werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Es liegen mehrere homogene Metaanalysen vor, die den Nutzen einer Eradikationsbehandlung bei peptischen Ulzera des Magens und Duodenums mit und ohne Komplikationen eindeutig belegen [237–243].

Nach einer neuen Metaanalyse ist die Eradikationstherapie anderen medikamentösen Behandlungen bei *H. pylori*-positiven Ulzera duodeni überlegen, für *H. pylori*-positive Ulzera ventrikuli ist dies aber nicht nachgewiesen. Im Vergleich zu keiner Therapie verhindert die Eradikationsbehandlung effektiv Rezidive gastraler und duodener Ulzera [244].

Gleichwohl machen die abnehmende Assoziation von *H. pylori* und Ulzera ventrikuli/duodeni vor dem Hintergrund einer zurückgehenden Prävalenz der Infektion in den westlichen Industrieländern und einer zugleich ansteigenden Häufigkeit von ASS/NSAR-assoziierten Ulzera den Nachweis von *H. pylori* zwingend notwendig.

EMPFEHLUNG 3.2 (NEU 2021)

Bei endoskopischem Nachweis eines gastralen Ulkus sollte eine angemessene Anzahl an Biopsien (mindestens 8) aus dem Ulkusgrund und Ulkusrand entnommen werden.

[Empfehlung, Konsens]

EMPFEHLUNG 3.3 (NEU 2021)

Bei Vorliegen eines gastralen Ulkus soll nach 4–8 Wochen eine endoskopisch-biopsische Kontrolle durchgeführt werden, um die Abheilung des Ulkus zu bestätigen und bei unvollständiger Abheilung erneut Biopsien zum Malignitätsausschluss zu entnehmen.

[Starke Empfehlung; starker Konsens]

Kommentar:

Die in Deutschland und auch anderswo gängige Praxis der endoskopisch-biopsischen Kontrolle gastraler Ulzera ist hinsichtlich der zugrundeliegenden Evidenz umstritten und findet dementsprechend wenig Berücksichtigung in nationalen und internationalen Leitlinien. Die deutsche S2k Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ empfiehlt bei „V. a. auf das Vorliegen eines Malignoms als Blutungsquelle, dieses biopsisch zu sichern. In Übereinstimmung mit den jeweiligen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Ösophagus, Magen und kolorektalen Karzinomen sollten hierfür eine ausreichende Zahl an Proben entnommen werden.“ Dabei kann die Biopsieentnahme in „Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad der Blutung und der Gerinnungssituation des Patienten bereits während der initialen Endoskopie erfolgen“ [245].

Die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) beschreibt in ihren Empfehlungen von 2010 ebenfalls, dass die in den Vereinigten Staaten gängige Praxis der Ulkuskontrolle nicht der Evidenzlage entspricht und auch als nicht kosteneffektiv angesehen wird [246]. Es wird im Weiteren empfohlen, eine individuelle Entscheidung zur endoskopisch-biopsischen Verlaufskontrolle zu treffen und hierbei nicht nur das endoskopische Erscheinungsbild bei der Indexuntersuchung zu berücksichtigen, sondern auch die histologischen Ergebnisse der in diesem Rahmen entnommenen Biopsien und den Einfluss weiterer Risikofaktoren (u. a. NSAR Einnahme, *H. pylori*-Status, Alter). Auch in jüngeren Studien wird der diagnostische Wert des endoskopischen Erscheinungsbildes hervorgehoben und Autoren schlagen vor, bei benignem Erscheinungsbild und passender Histologie keine Verlaufskontrolle durchzuführen [247, 248]. Sollte jedoch endoskopisch der Eindruck eines Malignoms bestehen (u. a. erhabener oder unregelmäßiger Randwall), so ist auch bei negativer Histologie in der Indexgastroskopie eine Verlaufskontrolle angeraten. Eine Verlaufskontrolle wurde auch als sinnvoll angesehen bei Patienten mit fortbestehender Symptomatik trotz adäquater Therapie und bei Patienten ohne klare Ulkusursache.

Da hinsichtlich der Einflussfaktoren weiterhin deutliche Unsicherheiten bestehen, empfehlen die Autoren dieser Leitlinie eine der gängigen Praxis entsprechende endoskopisch-biopsische Verlaufskontrolle. Prospektive Studien zur Klarstellung der entsprechenden Evidenz sind nach wie vor dringend erforderlich.

Eine Verlaufskontrolle duodener Ulzera ist weiterhin nicht empfohlen [249], dies kann jedoch im Einzelfall beim komplizierten Ulkus duodeni erwogen werden.

EMPFEHLUNG 3.4 (NEU 2021)

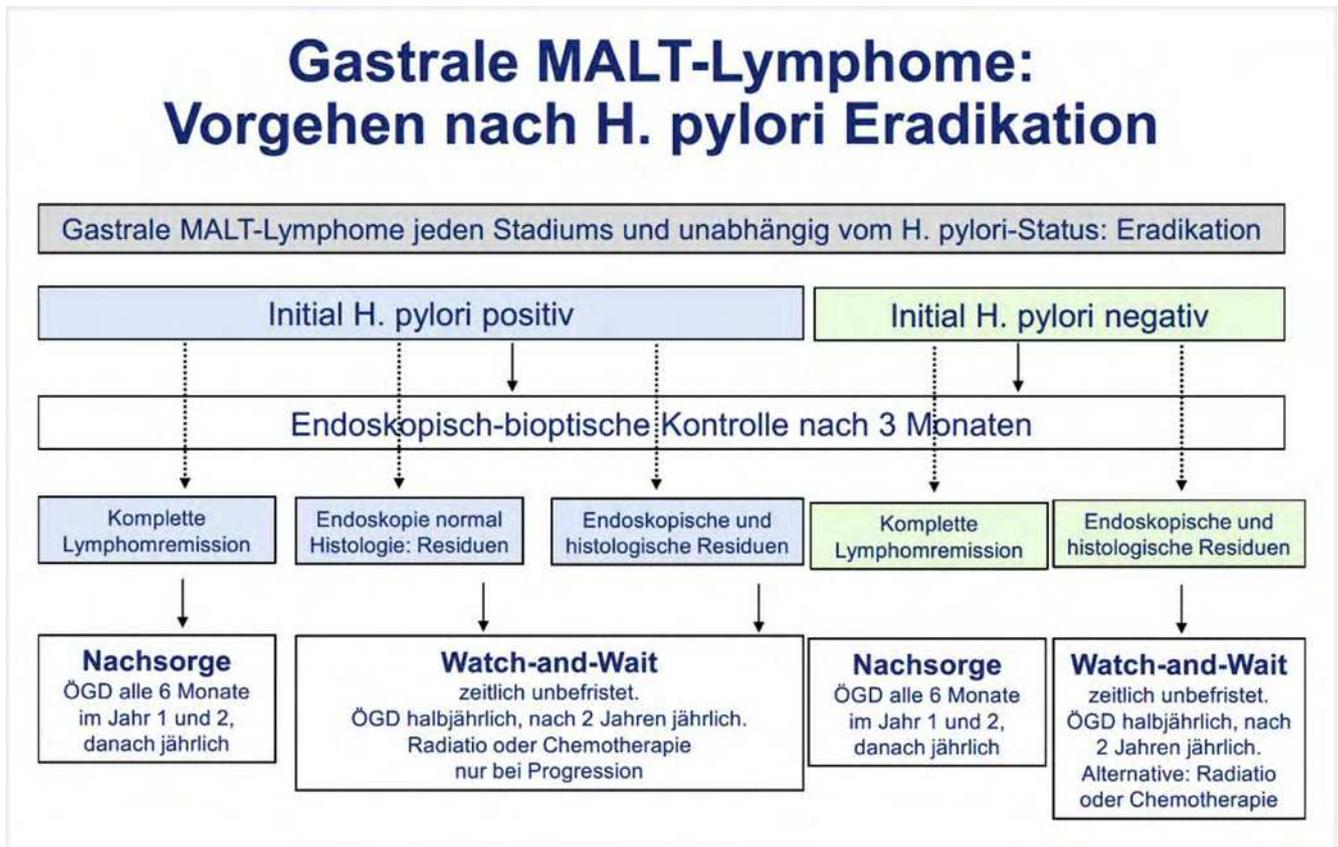
Bei allen gastralen MALT-Lymphomen soll, unabhängig vom *H. pylori*-Status und Stadium, initial eine *H. pylori*-Eradikationstherapie durchgeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Diese Empfehlung wurde bereits in der S2k-Leitlinie 2016 ausgesprochen, allerdings ohne den Zusatz „unabhängig vom *H. pylori*-Status und Stadium“. Die aktuelle Empfehlung steht im Ein-

Gastrale MALT-Lymphome: Vorgehen nach H. pylori Eradikation



► **Abb. 2** Management von Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen nach erfolgter Eradikationsbehandlung [Starker Konsens]. [rerif]

klang mit anderen Leitlinien [2, 250, 251]. Auch die neuere Literatur unterstützt unverändert diese Empfehlung [252, 253].

Alle gastralen MALT-Lymphome werden, unabhängig vom Stadium, zunächst einer *H. pylori* Eradikationstherapie zugeführt. Sie ist die Therapie der ersten Wahl mit kurativem Anspruch [254]. Nach einer Metaanalyse bewirkt eine erfolgreiche *H. pylori*-Eradikation in den Stadien I und II eine komplette Lymphomremission in 77,5% (78% im Stadium I und 56% im Stadium II) [255]. Eine Mehrheit der Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen wird dadurch geheilt [256, 257]. Auch Patienten mit negativem *H. pylori*-Status sollen eine Eradikationsbehandlung erhalten, kann sie doch ebenfalls zu einer kompletten Lymphomremission führen [258, 259].

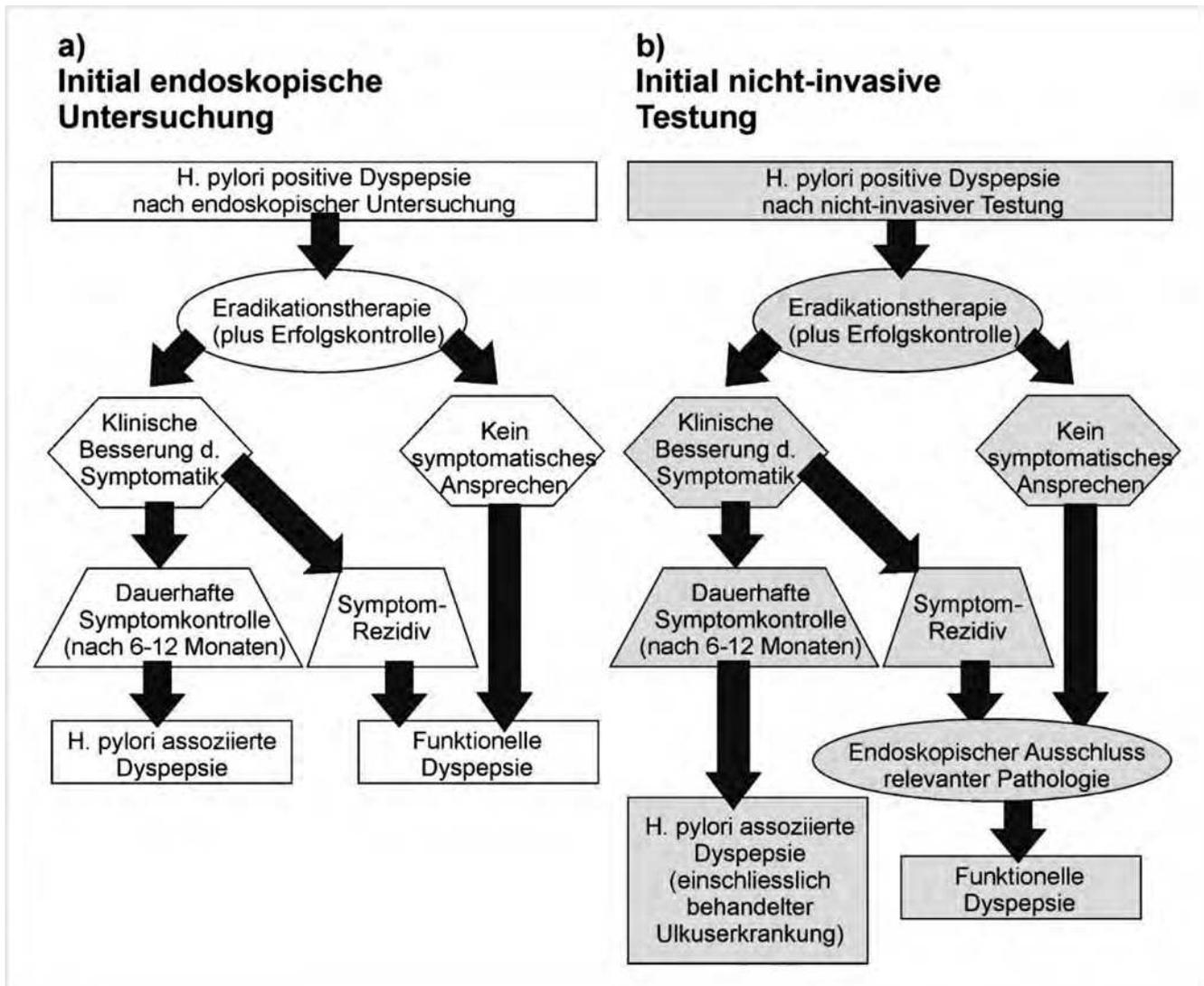
Nach der *H. pylori* Eradikation können drei Szenarien eintreten: (1) Komplette Lymphomremission. (2) Normalisierung des endoskopischen Befundes, aber persistierende histologische Residuen des MALT-Lymphoms. (3) Persistierende endoskopische und histologische Residuen. ► **Abb. 2** zeigt das weitere Vorgehen in dieser Situation. Es hat sich gezeigt, dass auch bei endoskopischen und histologischen Residuen die meisten Patienten einen sehr guten Langzeitverlauf haben, weshalb eine Watch-and-Wait-Strategie in diesen Situationen empfohlen wird [260, 261]. Vermutlich ist das gleiche Vorgehen auch bei initial *H. pylori*-negativen MALT-Lymphomen möglich, indessen gibt es hierzu bislang keine längere Beobachtung mit größeren Fallzahlen.

EMPFEHLUNG 3.5 (GEPRÜFT 2021)

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

Kommentar:

Die relevanten Arbeiten hierzu sind bereits in der S2k-LL 2016 zitiert. Die anderen Leitlinien äußern sich hierzu nicht. Nach der EGILS-Konsensempfehlung können unter der strikten Maßgabe engmaschiger klinischer und endoskopischer Kontrollen Patienten mit *H. pylori*-positiven DLBCL im Stadium I einer alleinigen Eradikationsbehandlung zugeführt werden [254]. Bleiben eindeutige Zeichen einer Lymphomregression nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation aus, sollten diese Patienten frühzeitig eine Immunchemotherapie erhalten. Dieses Vorgehen wird als sicher erachtet [254].



► **Abb. 3** Algorithmus zur Testung und Nachsorge von Dyspepsiepatienten. [Starker Konsens]. **a** stellt den Algorithmus zur weiteren Testung und Nachsorge von dyspeptischen Patienten dar, bei denen im Rahmen einer Indexgastroskopie eine *H. pylori*-Infektion diagnostiziert wurde. Das Schema ist im Wesentlichen aus dem Kyoto Konsensus Report abgeleitet und deckt sich mit den dort aufgeführten Empfehlungen, die eine Unterscheidung der *H. pylori* Dyspepsie und der funktionellen Dyspepsie im engeren Sinne erlauben (1). **b** zeigt ein modifiziertes Schema für Patienten, bei denen der initiale Erregernachweis nicht-invasiv geführt wurde. Zu berücksichtigen ist, dass bei diesen Patienten im Fall von Symptompersistenz oder Symptomrezidiv eine endoskopische Abklärung erforderlich ist. [rerif]

EMPFEHLUNG 3.6 (NEU 2021)

Im Rahmen der Abklärung dyspeptischer Beschwerden soll eine *H. pylori*-Testung erfolgen. Abhängig vom individuellen Risikoprofil der Patienten kann die Diagnostik nicht-invasiv oder endoskopisch-bioptisch erfolgen.

[Starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Der Kyoto Konsensusreport unterscheidet bei der endoskopisch abgeklärten „Nicht-Ulkus-Dyspepsie“ zwischen einer *H. pylori* induzierten Dyspepsie und einer *H. pylori* negativen funktionellen Dyspepsie im engeren Sinne (1). Letztere wird im

deutschen Sprachraum auch häufig als Reizmagen bezeichnet. Die entsprechende Nomenklatur und die sich daraus ableitenden Empfehlungen wurden auch in der europäischen Maastricht V Leitlinie übernommen (2). Für ein pragmatisches therapeutisches Vorgehen wird daher eine Testung auf *H. pylori* empfohlen (► **Abb. 3**). Abhängig vom Beschwerdebild, Alter des Patienten (> 50 J) und Vorhandensein etwaiger Risikofaktoren (z. B. Gewichtsverlust, Anämie) kann dies initial mittels endoskopischer Diagnostik durchgeführt werden (► **Abb. 3a**). Andernfalls sind auch nicht-invasive Tests eine Option (► **Abb. 3b**). Im Falle eines *H. pylori*-Nachweises mittels nicht-invasiver Diagnostik sollte jedoch eine ÖGD erfolgen, sofern sich nach Eradikation keine Symptombesserung zeigt, oder im Verlauf von 6 Monaten ein Symptomrezidiv auftritt. Damit sollen endoskopisch schwerwiegende

pathologische Veränderungen des Magens (z. B. Ulkus, Karzinom) ausgeschlossen werden.

Die Beseitigung der *H. pylori*-Infektion bei Patienten mit länger (≥ 4 Wochen) bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem endoskopischen Befund führt in bis zu 10 % zu einer anhaltenden Symptombesserung. Die number-needed-to-treat (NNT) liegt bei 12–15 [147, 264]. In einer Metaanalyse von 14 randomisierten kontrollierten Studien fand sich eine signifikante Besserung der dyspeptischen Symptome nach Eradikation im Vergleich zu den Kontrollen: OR 1,38; 95 % Konfidenzintervall 1,18–1,62; $p < 0,001$ [265]. Dieser therapeutische Vorteil gilt für Populationen in Amerika, Asien und Europa. Weitere, in der Metaanalyse z. T. noch nicht berücksichtigte Studien neueren Datums zeigen für die *H. pylori*-Eradikation unterschiedliche Auswirkungen auf die allgemeine Symptombesserung oder einzelne Symptome der funktionellen Dyspepsie [266–272].

Bei der individuellen Entscheidung für eine *H. pylori*-Eradikation können neben dem Patientenwunsch und subjektiven Leidensdruck weitere Argumente berücksichtigt werden: Fehlen therapeutischer Alternativen [273]; Aspekte der Karzinomprävention (siehe Themenkomplex 4); Reduktion der Arztbesuche [274] und der Endoskopien [275]. Andererseits beträgt die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Eradikationsbehandlung etwa 10–25 %, wobei diese zumeist nur passagerer Natur sind.

STATEMENT 3.7 (NEU 2021)

Eine gastroösophageale Refluxerkrankung stellt per se keine Indikation für eine *H. pylori*-Testung dar.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Epidemiologische Studien sprechen für eine negative Assoziation zwischen *H. pylori* und der Refluxkrankheit [276–279]. Auch Barrett-Ösophagus und ösophageale Adenokarzinome werden bei *H. pylori*-Infektion seltener beobachtet, wenngleich eine jüngere Metaanalyse keine klare Assoziation zwischen *H. pylori* und Barrett-Ösophagus nachweisen konnte [280, 281]. Daraus ließe sich die Schlussfolgerung ableiten, dass *H. pylori* protektiv wirkt und eine Keimeradikation mit dem Auftreten einer Refluxkrankheit bzw. deren Verschlechterung einhergehen könnte. In der Mehrzahl früherer Studien konnte indessen ein negativer Einfluss der *H. pylori*-Eradikation auf Refluxsymptome oder Refluxösophagitis nicht belegt werden [282–286]. Neuere Metaanalysen weisen zwar darauf hin, dass eine *H. pylori*-Eradikation zur Entwicklung einer erosiven Ösophagitis führen kann, aber insgesamt ist die Datenlage widersprüchlich [287–289]. Über eine *H. pylori*-Diagnostik kann daher unabhängig von dem Vorhandensein von Refluxbeschwerden oder einer Refluxkrankheit entschieden werden.

EMPFEHLUNG 3.8 (NEU 2021)

Bei Patienten mit geplanter oder laufender PPI-Dauertherapie sollte eine Testung auf *H. pylori* erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine Langzeittherapie mit PPI erfordert insofern eine *H. pylori*-Eradikation, als sich unter der Medikation atrophische Veränderungen der Magenkorpus Schleimhaut und eine korpus-dominante *H. pylori*-Gastritis entwickeln können [290, 291]. Letztere gilt als Risikogastritis für ein Magenkarzinom. Ähnlich zeigt sich eine verstärkte Progression vorbestehender inflammatorischer Veränderungen bei *H. pylori* positiven Patienten unter PPI Therapie, und dies vor allem im Korpus [292]. Während diese Effekte im Tierexperiment an mongolischen Wüstenrennmäusen nachzuvollziehen waren [293], konnte eine 2014 veröffentlichte Cochrane Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Langzeit Therapie mit PPI einerseits und Drüsenkörperatrophie und intestinaler Metaplasie andererseits nicht bestätigen [294]. Hierbei wurde jedoch auf inhomogene Studiendesigns und zum Teil unvollständige Daten verwiesen.

Es wird derzeit davon ausgegangen, dass eine Dauertherapie mit PPI und eine *H. pylori* Infektion einen synergistischen Effekt auf die gastrale Säuresekretion ausüben [295]. Dies führt nicht nur zu einer Verschiebung der *H. pylori*-Kolonisation vom Antrum in den Korpus sondern auch zur vermehrten Präsenz von nicht-*H. pylori* Keimen in der Magenmukosa [296]. Die dadurch veränderte Zytokin-expression unterstützt mukosale Umbauprozesse und die Entstehung einer korpus-prädominanten atrophischen Gastritis. Dieser Effekt auf die gastrale Mikroflora nimmt mit der Dauer der PPI Einnahme zu [297]. Das durch die pH-Anhebung veränderte Profil der im Magen vorhandenen Gallensäuren hat einen zusätzlichen Einfluss auf die bakterielle Kolonisation und fördert damit auch die Entzündungsvorgänge im Korpus [298].

Während dementsprechend eine Dauertherapie mit PPI bei *H. pylori*-positiven Patienten mit einem erhöhten Risiko für die atrophische Gastritis assoziiert ist, ist der Zusammenhang mit der weiteren Progression zum Magenkarzinom weiterhin umstritten [299]. Daten aus größeren Kohorten (vor allem aus dem asiatischen Raum) legen einen solchen Zusammenhang nahe und suggerieren, dass dieser Effekt auch nach der *H. pylori*-Eradikation persistieren kann [300–302]. Eine detaillierte Diskussion dieses Aspekts liegt jedoch außerhalb des Fokus dieser Leitlinie.

EMPFEHLUNG 3.9 (GEPRÜFT 2021)

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

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Unsere Empfehlung steht in Einklang mit anderen Leitlinien [2, 250, 251]. Eine neuere Metaanalyse unterstreicht die „Soll-Empfehlung“ und bestätigt zwei systematische Literaturanalysen, die in der letzten Leitlinie zitiert wurden [303, 304]. Die Metaanalyse basiert auf 6 randomisierten Studien mit 241 Patienten. Erfolgreich eradizierte Patienten wiesen signifikant höhere Ansprechraten für einen Thrombozytenanstieg auf als mit Placebo behandelte Patienten (OR 1,93; 95 % KI 1,01–3,71; $p = 0,05$). Bei Kindern fand sich kein signifikanter Anstieg (OR 1,80; 95 % KI 0,88–3,65; $p = 0,11$) [305].

EMPFEHLUNG 3.10 (GEPRÜFT 2021)

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

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Evidenz für diese Empfehlung ist zweifellos gering. Mit dieser Begründung erklärt die ACG-Leitlinie ihre Zurückhaltung im Hinblick auf einen routinemäßigen Test auf *H. pylori*. Die anderen Leitlinien greifen die lymphozytäre Gastritis nicht auf. Immerhin liegt eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie mit positivem Effekt vor, die bereits in der letzten Leitlinienversion 2016 zitiert wurde [306]. In der neueren Literatur findet sich ein Übersichtsartikel, der sich mit seltenen Gastritisformen beschäftigt und angesichts der pathogenetischen Bedeutung der *H. pylori*-Infektion für die lymphozytäre Gastritis eine mögliche Indikation für eine Eradikation sieht [307].

Ähnliches gilt für den Morbus Menetrier. In der deutschen Leitlinie 2016 waren nur wenige unkontrollierte Fallbeschreibungen zitiert [308–313] worden. In anderen Leitlinien findet sich der Morbus Menetrier überhaupt nicht. Pathogenetisch werden für bestimmte Formen des Morbus Menetrier eine CMV- und eine *H. pylori*-Infektion diskutiert. Da man im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung des Morbus Menetrier gastroskopiert und biopsiert, wird man zwangsläufig auf eine *H. pylori*-Infektion stoßen. Bei fehlenden Therapiealternativen erscheint eine Eradikationsbehandlung sinnvoll, wie dies auch in einer aktuellen Übersichtsarbeit zu lesen ist [314].

EMPFEHLUNG 3.11 (NEU 2021)

Das Sjögren Syndrom hat eine erhöhte Inzidenz für Lymphome und MALT-Lymphome. Deswegen kann bei Sjögren Patienten eine Testung auf *H. pylori* erwogen werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse mit 619 Sjögren Patienten [315] fand sich eine signifikant höhere Rate an *H. pylori*-Infektionen in diesem Patientenkollektiv gegenüber der Normalbe-

völkerung. Allerdings gibt es bisher keine Studien, die den Erfolg einer Eradikation von *H. pylori* in der Prävention von MALT Lymphomen bei Sjögren Patienten belegen [316–319].

EMPFEHLUNG 3.12 (NEU 2021)

Eine *H. pylori*-Infektion gilt als möglicher Trigger einer IgA Vasculitis. Daher sollte bei einer IgA Vasculitis eine Testung auf *H. pylori* erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Immunglobulin-A-Vaskulitis (IgAV) oder auch Henoch-Schönlein-Purpura ist die häufigste Form einer Vaskulitis im Kindesalter. Obwohl die Pathogenese noch weitgehend unbekannt ist, wird vermutet, dass Infektionen bei der Triggerung einer IgAV eine wichtige Rolle zukommt, da die IgA-Vaskulitis gehäuft nach bakteriellen oder viralen Infektionen während der Herbstsaison auftritt. Wenngleich bisher kein Erreger eindeutig als Triggerfaktor identifiziert werden konnte, ist eine Infektion mit *H. pylori* mit der Krankheit in Verbindung gebracht worden. Bei IgAV-Patienten mit *H. pylori*-Infektion verbesserte sich die Vaskulitis nach erfolgreicher Eradikation (4 Studien mit 266 HSP Kindern, RR = 0,38, 95 % CI: 0,25–0,58, $p < 0,001$), während auf der anderen Seite Rezidive einer IgA Vasculitis mit einer *H. pylori*-Rekolonisation assoziiert waren. *H. pylori*-infizierte Kinder hatten zudem im Vergleich zu uninfizierten eine 3,8-mal höhere Wahrscheinlichkeit eine IgAV zu entwickeln [320, 321].

EMPFEHLUNG 3.13 (MODIFIZIERT 2021)

Bei nach adäquater Diagnostik ungeklärter oder refraktärer Eisenmangelanämie soll auf *H. pylori* getestet werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Es liegen zwei Metaanalysen zu dieser Thematik vor [322, 323]. Danach fand sich bei *H. pylori*-infizierten Personen ein erhöhtes Risiko für einen Eisenmangel (OR 1,33; 1,15–1,54; 30 Studien) und eine Eisenmangelanämie (OR 1,72; 95 % Kofidenzintervall 1,23–2,42) [322]. Die Assoziation einer *H. pylori*-Infektion mit einer Eisenmangelanämie bestätigte sich, bei insgesamt sehr heterogenen Ergebnissen, auch in einer Metaanalyse von 15 Observationsstudien (OR 2,22; 1,52–3,24; $p < 0,0001$). In fünf randomisierten kontrollierten Interventionsstudien verbesserte die *H. pylori*-Eradikation nicht signifikant Hämoglobin und Serumferritin [323].

Weitere Daten legen ebenfalls eine Assoziation von Eisenmangel(anämie) mit einer *H. pylori*-Infektion nahe. Bei 311 Kindern korrelierte *H. pylori* mit Ferritin und Hämoglobin [324]. Ebenfalls bei Kindern vergrößerten die *H. pylori*-Eradikation plus orale Eisen substitution den funktionellen Eisenpool [325]. Eine randomisierte klinische Studie zeigte hingegen keinen Einfluss der *H. pylori*-Eradikation auf die Eisenresorption [326].

EMPFEHLUNG 3.14 (MODIFIZIERT 2021)

Vor einer geplanten Dauermedikation mit niedrig dosiertem ASS sollen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Ulkuskrankheit bzw. Ulkuskomplikation (siehe 7.3 und ► **Tab. 10**) auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 3.15 (MODIFIZIERT 2021)

Vor einer geplanten Dauermedikation mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) sollen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Ulkuskrankheit bzw. Ulkuskomplikation (siehe 7.2 und 7.3) auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine *H. pylori*-Infektion erhöht das Blutungsrisiko bei Patienten, die ASS und NSAR einnehmen [327]. In einer neuen Metaanalyse wurde ein erhöhtes Ulkusrisiko bei ASS Einnahme durch eine *H. pylori*-Infektion bestätigt [328]. Bei NSAR-naiven Patienten wird das Risiko für die Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera durch eine *H. pylori*-Eradikation signifikant gesenkt [329, 330]. Patienten unter einer bereits bestehenden Langzeit-NSAR-Medikation profitieren jedoch nicht von der *H. pylori*-Eradikation [331–333].

In der vorherigen Version dieser Leitlinie wurde die Empfehlung zur Testung auf *H. pylori* vor ASS und NSAR Einnahme nur bei positiver Ulkusanamnese empfohlen. Es gibt indessen weitere gut definierte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ulkus bzw. einer Ulkuskomplikation. Diese werden im Detail im Statement 7.4 und 7.5 herausgearbeitet. Bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für die Entstehung eines Ulkus und/oder einer Ulkuskomplikation (siehe 7.3 und ► **Tab. 10**), der über das Alter hinaus geht, sollen eine Testung und bei Positivität eine Eradikationstherapie erfolgen. Abhängig von der individuellen Situation kann ein nicht-invasives (Atemtest, Stuhl-Antigentest) oder invasives *H. pylori*-Testverfahren gewählt werden. Eine Vergütung durch die Kostenträger für die nicht-invasive Diagnostik in dieser Situation wird ausdrücklich empfohlen.

EMPFEHLUNG 3.16 (NEU 2021)

Vor geplanter Antikoagulation (VKA, DOAKs, Heparin, Fondaparinux) sollte bei Risikokonstellation (s. AG 7) eine Testung auf *H. pylori* erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon oder die neuen direkten Antikoagulanzen (DOAKs) sind mit erhöhter Wahrscheinlichkeit mit einer oberen gastrointestinalen Blutung assoziiert [334]. Im Gegensatz zu einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie ist ein zusätzlicher Einfluss von *H. pylori* auf die Blutungswahrscheinlichkeit im Allgemeinen, insbesondere in Abwesenheit gastro-duodenaler Ulzera, unklar [335, 336]. Dennoch hat eine *H. pylori*-Eradikation günstige Einflüsse auf die Sicherheit des Einsatzes oraler Antikoagulanzen [337]. Eine Observationsstudie zeigte insbesondere bei älteren Patienten (und mit Historie eines peptischen Ulcus) niedrigere und weniger komplizierte Blutungsraten bei *H. pylori*-Eradizierten im Vergleich zu Nicht-Eradizierten [338].

EMPFEHLUNG 3.17 (NEU 2021)

Vor einer geplanten Dauermedikation mit selektiven Serotonin Aufnahmehemmern (SSRI) können Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Ulkus bzw. eine Ulkuskomplikation auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Während eine retrospektive Kohortenstudie keine Erhöhung des Risikos für eine obere gastrointestinale Blutung unter SSRI-Einnahme bei gleichzeitigem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion zeigt [335], belegt eine populationsbasierte Studie aus Dänemark eine signifikante Erhöhung des Risikos in dieser Konstellation mit einer OR von 2,73 (95% CI, 1,17–6,36) [339]. Auch nach erfolgreicher Eradikationstherapie bleibt das Risiko für eine obere GI-Blutung unter SSRI erhöht [340]. Daten aus prospektiven Interventionsstudien, die einen therapeutischen Vorteil durch die Eradikationstherapie vor Dauertherapie mit SSRI bei Risikopatienten belegen, liegen nicht vor.

EMPFEHLUNG 3.18 (NEU 2021)

Patienten, die unter ASS, P2Y12 Inhibitoren und/oder Antikoagulanzen (DOAKs, VKA, Fondaparinux, Heparin) eine gastroduodenale Blutung entwickeln, sollen auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Ulkusblutung bei Einnahme von ASS nach einer *H. pylori* Eradikation bzw. unter einer Omeprazol-dauermedikation (1,9 bzw. 0,9% in 6 Monaten) vergleichbar sind [341]. In einer weiteren Studie aus Hongkong fand sich ebenfalls eine Senkung des Risikos für eine Rezidivulcusblutung bei Patienten mit Einnahme von niedrig dosiertem ASS (< 160 mg/d) nach *H. pylori*-Eradikation [342]. Dagegen hatten Patienten mit

► **Tab. 6** fasst die Empfehlungen 3.1 bis 3.19 zu Tests auf *H. pylori* (Indikationen) im Überblick zusammen. [Starker Konsens].

Indikation	Soll	Sollte	Kann
Ulkus ventrikuli/duodeni	X		
Gastrales MALT-Lymphom	X		
Gastrales diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DGBZL)			X
Dyspepsie	X		
PPI-Dauermedikation		X	
Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)	X		
Morbus Menetrier, lymphozytäre Gastritis		X	
Sjögren-Syndrom			X
IgA Vaskulitis		X	
Ungeklärte Eisenmangelanämie	X		
ASS-Dauermedikation	X ¹		
NSAR-Dauermedikation	X ¹		
Antikoagulation (VKA, NOAKs, Heparin, Fondaparinux)		X ²	
SSRI-Dauermedikation			X ¹
Gastroduodenale Blutung unter ASS, P2Y12 Inhibitoren und/oder Antikoagulanzen (VKA, NOAKs, Heparin, Fondaparinux)	X		
Gastroduodenale Blutung unter NSAR	X		

¹ Bei erhöhtem Risiko für Ulkuskrankheit bzw. -komplikationen.

² Bei Risikokonstellation.

H. pylori negativer Ulkusblutung unter ASS weiterhin ein hohes Risiko für eine erneute Ulkusblutung. Daraus kann man auch die Konsequenz ziehen, nach einer erfolgreichen Keimeradikation nur den Patienten eine dauerhafte PPI-Begleitmedikation zu verordnen, die über die ASS-Einnahme hinaus weitere Risikofaktoren für ein Ulkusrezidiv aufweisen. *H. pylori*-negative Patienten benötigen dagegen nach einer Ulkusblutung einen permanenten PPI-Schutz, wenn die Einnahme von ASS, P2Y12 Inhibitoren oder DOACs fortgesetzt wird (siehe hierzu auch Themenkomplex 7, Statement 7.11).

EMPFEHLUNG 3.19 (GEPRÜFT 2021)

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

Kommentar:

Angesichts der Tatsache, dass *H. pylori* und NSAR unabhängige Risikofaktoren für gastroduodenale Ulzera und deren Komplikationen sind, darf man einen protektiven Effekt der Eradikation annehmen. Dieser ist indessen geringer als derjenige einer PPI-Dauertherapie. In der randomisierten Studie aus Hongkong lag nach unter Omeprazol abgeheiltem Ulkus das Risiko für eine erneute Ulkusblutung unter fortgesetzter Einnahme von Naproxen nach alleiniger Eradikation bei 18,8% und bei begleitender Omeprazolmedikation bei 4,4% [341]. Deshalb ist nach Ulkusblutung unter NSAR bei Fortsetzung dieser (an sich kontraindizierten) Medikation in jedem Fall eine begleitende PPI-Therapie angezeigt, (siehe auch Statement 7.9). Die Frage, ob PPI plus *H. pylori*-Eradikation in dieser Situation das Rezidivrisiko noch weiter reduziert, ist nicht untersucht (► **Tab. 6**).

7. Leitlinie – Themenkomplex 4: Prävention und Nachsorge

STATEMENT 4.1 (GEPRÜFT 2021)

H. pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom. Dies gilt auch für eine Subgruppe von Karzinomen am ösophago-gastralen Übergang.
[Starker Konsens]

Kommentar:

H. pylori wurde erstmals 1994 von der WHO aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. In einer aktualisierten Version der IARC wird aufgrund zahlreicher weiterer Evidenz-basierter Studien *H. pylori* als kausaler Faktor und wichtigster Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms eingeordnet [343].

H. pylori ist der initiale Trigger der Karzinomentstehung beider histologischer Typen (intestinal und diffus) nach Lauren. In der allerdings multifaktoriellen Pathogenese spielen aber auch Wirts- [344–349], Umwelt- [350] und bakterielle Virulenzfaktoren [355–357] eine wichtige Rolle. Große Bedeutung in der von *H. pylori*-getriggerten Magenkarzinogenese kommt schließlich der Art der Ernährung zu [355–357].

Nach neuestem Kenntnisstand wird die Ursache des Magenkarzinoms in ca. 90% der Fälle einer Infektion mit *H. pylori* zugeschrieben. Entsprechend kann durch eine *H. pylori*-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms signifikant gesenkt werden [343, 358, 359].

H. pylori ist auch für eine Subgruppe der Adenokarzinome an der gastroösophagealen Übergangszone, dem AEG 3-Karzinom entsprechend der Siewert-Klassifikation, verantwortlich [360, 361]. Bei AEG 2-Tumoren sind zwei unterschiedliche kausale Ursachen in Betracht zu ziehen: *H. pylori* und Säure-Reflux [362–365]. Eine Unterscheidung dieser Subtypen ist derzeit nur über Surrogatparameter möglich [366, 367]. Weiter proximal gelegene Tumoren haben eine eindeutig andere Ätiologie und werden dem Adenokarzinom der Speiseröhre zugeordnet [368].

EMPFEHLUNG 4.2 (NEU 2021)

Eine Testung auf *H. pylori* kann asymptomatischen Patienten ab dem Alter von 50 Jahren in einem allgemeinen Vorsorgegespräch, zum Beispiel im Rahmen der kolorektalen Karzinomvorsorge, angeboten werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Das Magenkarzinom verursacht – trotz einer zuletzt rückläufigen Inzidenz – mit ca. 15 000 Neuerkrankungen im Jahr 2016 in Deutschland immer noch eine signifikante Morbidität und Mortalität (Daten des RKI). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 und für Frauen bei 75 Jahren. Aufgrund der meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellten Diagnose ist die fallspezifische Mortalität beim Magenkarzinom sehr hoch. Bezogen auf alle tumorbedingten Todesfälle verstarben z. B. im Jahr 2016 mehr als doppelt so viele Frauen (3,7 %) an einem Magenkarzinom als an einem Zervixkarzinom (1,5 %). Mit einer altersspezifischen Inzidenz von 7–10/100 000 Einwohner ist Deutschland im weltweiten Vergleich, je nach Landesregion, zu einem Gebiet mit niedriger/intermediärer Inzidenz des Magenkarzinoms zu zählen [369].

H. pylori weist in der deutschen Bevölkerung bei Erwachsenen eine altersabhängig mit 9 % bei 20- und 47 % bei über 60-Jährigen sehr unterschiedliche Prävalenz auf [370, 371]. Eine Primärprävention des Magenkarzinoms in der asymptomatischen Bevölkerung durch eine Eradikationstherapie der *H. pylori*-Infektion ist effektiv und auch für Deutschland denkbar. Allerdings liegen randomisierte kontrollierte Studien zur Prävention, wie in einer jüngsten Metaanalyse zusammengefasst, vornehmlich aus Asien vor. Die NNT zur Verhinderung eines Falles von Magenkarzinom lag bei 72, für den tumorbedingten Tod an einem Magenkarzinom bei 135 [372]. Erstmals hat inzwischen auch eine Studie aus Europa einen positiven Präventionseffekt auf das Magenkarzinom durch eine *H. pylori* Eradikation nachgewiesen [373]. Die größte bevölkerungsbezogene Kohortenstudie zum Effekt einer Primärprävention liegt von den Matsu Islands in Taiwan vor. In einer Risikopopulation ist es hier durch primären Einsatz nicht-invasiver Verfahren, in sequenzieller Folge von Serologie und UBT, mit konsekutiver Eradikationstherapie gelungen, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe nicht nur die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion von 64,2 % auf 15,0 % zu vermindern, sondern auch die Inzidenz und die Mortalität bezüglich des Magenkarzinoms um 53 % bzw. 25 % zu reduzieren [374].

In systematischen Reviews wird darauf hingewiesen, dass eine screen & treat-Strategie selbst bei niedriger Inzidenz einer *H. pylori*-Infektion kosteneffektiv sein kann, wenn zusätzliche *H. pylori* induzierte Komorbiditäten (NUD, PUD) berücksichtigt werden [375, 376]. In westlichen Ländern ist die Kosten-effektivität ab dem 50. Lebensjahr besser als im jüngeren Lebensalter [377]. In Ländern mit einer hohen Prävalenz der *H. pylori*-Infektion von 42,25 % legen Modellberechnungen nahe, dass eine screen & treat-Strategie nicht nur kosteneffektiv ist, sondern bei Berücksichtigung weiterer möglicher *H. pylori* induzierter Erkrankungen sogar mit Kosteneinsparungen verbunden ist [376].

Für die westlichen Länder kalkulierten neun Studien Langzeitkosten und Life years oder Quality adjusted life years (QALY) einer *H. pylori* screen & treat-Strategie durch eine einmalige *H. pylori* Serologie [377]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine solche Strategie auch in westlichen Ländern kosteneffektiv sein könnte, sehe aber noch keine ausreichende Basis für eine breite Anwendung dieses Vorgehens.

Die in Zukunft steigenden Ausgaben im Rahmen der individualisierten onkologischen multimodalen Therapie des Magenkarzinoms sind bei allen obigen Kosteneffektivitätsanalysen bislang noch unberücksichtigt geblieben. Die Kosteneffektivität einer screen & treat-Strategie wird sich dadurch noch weiter verbessern. Ein „opportunistisches“ Screening von *H. pylori* mit Behandlung bei Nachweis der Infektion bietet sich somit ab dem 50. Lebensjahr an. Die Opportunität, ein Screening zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko an die Darmkrebsvorsorge anzubinden, sollte bedacht werden. Bislang liegen wenige Studien dazu vor. Im Rahmen einer solchen Strategie kann bei Patienten mit erniedrigtem Serum-Pepsinogen und daraus abzuleitenden präneoplastischen Veränderungen der Magenschleimhaut (wie schwere Atrophie) eine Gastroskopie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden [378, 379]. Das Argument, dass im Alter über 50 Jahren die karzinogene Kaskade bereits in einem irreversiblen Stadium und damit durch die Behandlung von *H. pylori* nicht mehr aufzuhalten sei, ist widerlegt [380]. Es erscheint daher sinnvoll und praktikabel, die Vorsorge des Magen- und Kolonkarzinoms in eine kombinierte Strategie einzubetten.

EMPFEHLUNG 4.3 (NEU 2021)

Serologisch kann durch die Zunahme der Pepsinogen-Bestimmung im Rahmen der Testung asymptomatischer Personen eine Identifikation präneoplastischer Veränderungen erreicht werden. Bei erniedrigtem Serumpepsinogen sollte eine nachfolgende Endoskopie mit Biopsieentnahmen erfolgen.

[Empfehlung, Konsens]

Kommentar:

Asymptomatischen Patienten mit geringem Risiko für ein Magenkarzinom kann ein Screening auf *H. pylori* mit nicht-invasiven Tests (UBT, Antigentest im Stuhl) und eine Eradikation im Falle eines positiven Nachweises angeboten werden. In Niedriginzidenz-Regionen für das Magenkarzinom ist eine Vorsorgegastroskopie nicht kosteneffektiv [379], sodass intensiv nach nicht-invasiven Tests für das Screening auf präneoplastische und neoplastische Läsionen des Magens gesucht wird.

Die serologische Bestimmung von Pepsinogen I sowie des Verhältnisses von Pepsinogen I zu Pepsinogen II (Pgl/II-Ratio) kann ergänzend zur *H. pylori* Serologie angewendet werden, um so Patienten mit fortgeschrittener Magenschleimhautatrophie zu identifizieren, die einer weiteren Abklärung durch Endoskopie und Histologie zugeführt werden sollten. Pgl wird ausschließlich in den Hauptzellen des Korpus produziert, während Pgl II auch in der Kardialmucosa, dem Pylorus und von den duodenalen Brunner'schen Drüsen sezerniert wird [381]. Eine verminderte Pgl/II-Ratio

spricht mit einer Sensitivität von 66,7–84,6 % und einer Spezifität von 73,5–87,1 % für eine fortgeschrittene Drüsenkörperatrophie [382, 383].

Eine japanische Metaanalyse von Daten aus 40 Studien mit mehr als 30 000 Individuen zeigte, dass mithilfe der Bestimmung der Pgl/II-Ratio im Serum Personen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko identifiziert werden können, die von weiteren diagnostischen Maßnahmen profitieren [384]. In Japan werden Individuen anhand des Serum-Pepsinogen-Tests und ihres serologischen *H. pylori*-Status in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt, um so eine individuelle Risikostratifizierung und damit eine ökonomischere endoskopische Überwachung zu ermöglichen. Damit konnte eine Reduktion von Magenkarzinom-bedingten Todesfällen um bis zu 76 % erreicht werden [385, 386]. Eine Metaanalyse von Studien aus dem asiatischen Raum beschreibt, dass das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei einem pathologischen Serumpepsinogen-Test und positiver *H. pylori*-Serologie um 6–60fach erhöht ist [387]. Mehrere Kohortenstudien mit langen Beobachtungszeiträumen bis zu 14 Jahren belegen den Nutzen dieser Strategie in vergleichbarer Weise [388–391].

Bei Bevölkerungsgruppen in westlichen Industrieländern, insbesondere in Europa und Nordamerika, sind die Befunde zur Pepsinogen-Bestimmung nicht eindeutig. Sowohl die aktuelle deutsche Magenkarzinom-Leitlinie als auch die amerikanische und die aktuelle japanische Leitlinie weisen darauf hin, dass die bisherigen Studien keine belastbare Aussage erlauben [392–395]. Neuere Metaanalysen deuten jedoch auf einen Nutzen der Pepsinogen-Bestimmung für die Einschätzung des individuellen Risikos für ein Magenkarzinom und mögliche Vorläuferläsionen hin [396, 397]. In einer großen Kohorte rauchender Männer in Finnland war ein erniedrigtes Serum-Pepsinogen signifikant mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko assoziiert [398]. In einer deutschen Studie, die die Pepsinogen-Bestimmung mit kolorektaler Karzinomvorsorge kombinierte, waren erniedrigte Serum-Pepsinogen-Spiegel signifikant mit präkanzerösen histologischen Veränderungen im Magen assoziiert [378]. Trotz eingeschränkter Wertigkeit ist die Pepsinogen Bestimmung im Serum bislang die einzige nicht invasive Methode zum Nachweis einer ausgeprägten atrophischen Gastritis bzw. Magenschleimhautatrophie, die mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko einhergehen. Somit kann diese Bestimmung asymptomatischen Individuen im Rahmen einer Gesundheitsvorsorge angeboten werden. Bei pathologisch niedrigem Pepsinogen I liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit präneoplastische Läsionen des Magens und ein entsprechend erhöhtes Risiko für das Magenkarzinom vor. Diese Veränderungen sollen in jedem Fall mit einer nachfolgenden Endoskopie ausgeschlossen bzw. bestätigt werden.

EMPFEHLUNG 4.4 (NEU 2021)

Bei allen Personen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko soll eine Testung auf *H. pylori* erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Ab einem Alter von etwa 40 Jahren sollte primär eine endoskopische-biopsische Untersuchung angeboten werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Patienten mit einer positiven Familienanamnese für ein Magenkarzinom bei Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Risiko und sollen in jedem Fall einem Screening auf *H. pylori* unterzogen und im Falle eines positiven Nachweises behandelt werden. Die genetische Prädisposition und das erhöhte familiäre Risiko des *H. pylori*-assoziierten Magenkarzinoms ist seit langem belegt [399, 400]. Ein endgültiger klinischer Beweis für die Wirksamkeit der Intervention durch Testung und *H. pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms bei erhöhtem familiären Risiko ist in einer großen südkoreanischen Studie erbracht worden [401]. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass dies nicht mit dem sehr seltenen Karzinom hereditärer Genese verwechselt werden darf [402].

Bis zum 40. Lebensjahr tritt ein *H. pylori* assoziiertes Magenkarzinom bei positiver Familienanamnese in aller Regel nicht auf. Entsprechend kann die Suche nach *H. pylori* mit nicht-invasiven Methoden erfolgen. Mit zunehmendem Alter ist das Risiko für die Entwicklung präneoplastischer Magenschleimhautveränderungen höher; man kann sich dann dem internationalen Konsensus einer endoskopischen Abklärung mit Biopsieentnahme anschließen [359, 402].

Die endoskopische Primärdiagnostik sollte mit HD-Endoskopie erfolgen. Damit liegt die Spezifität für die Diagnostik von intestinalen Metaplasien bei über 90 % mit allerdings eingeschränkter Sensitivität variierend zwischen 75 % bis 53 % je nach Studie [403–405]. Chromoendoskopie real und virtuell sowie entsprechendes Training können die Detektion von prämaligen Läsionen verbessern [402]. Die aktuelle ESGE Guideline empfiehlt daher, die Untersuchung mit HD-Endoskopie und, wenn möglich, virtueller Chromoendoskopie durchzuführen.

Im Rahmen der initialen Endoskopie sollen Biopsien für die Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion sowie einer atrophischen Gastritis erfolgen. Dazu sind je zwei Biopsien in Antrum und Corpus jeweils an der großen und kleinen Kurvatur sowie zusätzliche Biopsien aus endoskopisch suspekten Läsionen zu entnehmen [402] (siehe auch Empfehlung 2.3 und ► **Abb. 1**). Hier entsprechen die ESGE Leitlinien den Empfehlungen der vormaligen deutschen Leitlinie von 2016. Das Update des Sydney Protokolls empfiehlt noch eine fünfte Biopsie an der Angulusfalte. Dadurch konnte in einzelnen Studien eine erhöhte Detektion prämaligener Läsionen mit Hochstufung der Patienten in ein Hoch-Risiko Stadium (OLGA III/IV oder OLGIM III/IV) erreicht werden [406–408]. Andere Studien konnten einen klinisch relevanten Zusatzgewinn durch eine zusätzliche Biopsie aus der Angulusfalte nicht erbringen [409].

Die besonderen Phänotypen der Gastritis mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms sind histologisch wie folgt charakterisiert: fortgeschrittenes Stadium der Atrophie mit/und ohne Intestinale Metaplasie (OLGA 3/4, OLGIM 3/4), und Korpus-prädominante schwere Entzündung. Bei Vorliegen dieser Veränderungen wird auch die Bezeichnung „Risikogastritis“ verwendet. Obwohl *H. pylori* aufgrund der schweren Schleimhautschädigung häufig nicht mehr persistieren kann, muss ein sicherer Ausschluss des Keims auch in diesen fortgeschrittenen Stadien noch erfolgen [2].

► **Tab. 7** Risikogruppen für die Entwicklung eines Magenkarzinoms.

Erstgradig Verwandte von Patienten mit Magenkarzinom
Personen, die in <i>H. pylori</i> -Hochprävalenzgebieten und Hochinzidenzgebieten für das Magenkarzinom geboren und/oder aufgewachsen sind: Asien, Osteuropa, Mittel- und Südamerika
Patienten mit fortgeschrittener, korpusprädominanter atrophischer Gastritis mit/oder ohne intestinale Metaplasie (OLGA 3/4, OLGIM 3/4)
Patienten mit früheren Magen neoplasien (Adenom, Frühkarzinom) nach endoskopischer Resektion oder Magenteilresektion

► **Tab. 8** Präneoplastische Risikostratifizierung nach dem OLGA-System.

Die Stadieneinteilung resultiert aus den nach der überarbeiteten Sydney-Klassifikation graduierten mukosalen Veränderungen.

	Schweregrad der Atrophie	Korpus			
		keine Atrophie	geringgradige Atrophie	mittelgradige Atrophie	hochgradige Atrophie
Antrum (incl. Angulusfalte)	keine Atrophie	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium II
	geringgradige Atrophie	Stadium I	Stadium I	Stadium II	Stadium III
	mittelgradige Atrophie	Stadium II	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
	hochgradige Atrophie	Stadium III	Stadium III	Stadium IV	Stadium IV

Patienten aus Hochrisikogebieten sollten ebenfalls einem Screening auf das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion unterzogen werden [409, 410]. Ein erhöhtes Risiko für das *H. pylori* assoziierte Magenkarzinom gilt es insbesondere bei Immigranten aus Hochinzidenzländern für Magenkarzinom zu bedenken. In einer neueren US-amerikanischen Studie konnte ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis für das primäre endoskopische Screening mit Biopsie für farbige, spanisch-stämmige und asiatische Einwohner nachgewiesen werden [411]. In diese Berechnung ging auch die endoskopische Überwachung bei Nachweis von atrophischer Gastritis mit intestinaler Metaplasie mit ein.

Bei Verdacht auf Autoimmungastritis wird eine endoskopische Initialuntersuchung empfohlen. Bei Bestätigung der Diagnose bleiben die Patienten mit dieser Erkrankung in weniger engmaschigen Intervallen überwachungsbedürftig [402]. In der großen US-SEER Database wurde bei perniziöser Anämie eine erhöhte Inzidenz des Magenkarzinoms (OR 2,18, 95%CI 1,94–2,45) bestätigt; in viel höherem Masse galt dies für neuroendokrine Tumore (NET) (OR 11,43, 95%CI 8,90–14,69) [412]. Die Inzidenz des Magenkarzinoms bei autoimmuner Gastritis ist im Vergleich zum *H. pylori* assoziierten Magenkarzinom um ein Vielfaches geringer (Rugge et al, GUT 2022 submitted).

► **Tab. 7** fasst die Risikogruppen für ein Magenkarzinom, wie sie oben aufgeführt und in 4.6 ergänzt werden, zusammen.

EMPFEHLUNG 4.5 (NEU 2021)

Nach erfolgter *H. pylori*-Eradikation soll bei Patienten mit Nachweis fortgeschrittener präneoplastischer Veränderungen an der Magenschleimhaut (OLGA 3/4 bzw. OLGIM 3/4) eine In-

tervalldefinierte endoskopisch-biopsische Untersuchung angeboten werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Das Risiko für ein Magenkarzinom erhöht sich bei intestinaler Metaplasie (IM) und/oder Atrophie jeweils um das 5-fache [414]. Zur Risikostratifizierung bieten sich bei aktiver *H. pylori*-Gastritis Schemata wie OLGA und/oder OLGIM an, bei denen basierend auf der Sydney-Klassifikation die Gastritis in Stadien eingeteilt wird [415–417] (► **Tab. 8**). Obwohl sich für OLGIM eine geringere Untersucher-abhängige Variabilität gezeigt hat, scheint insbesondere die Kombination beider Schemata optimale Resultate zur Risikoprädiktion zu zeigen (höchstes Risiko in Stadien III und IV) [418–422]. Bei Detektion von entsprechenden prä-/paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie und IM sollte eine endoskopisch-biopsische Überwachung unter dem Aspekt durchgeführt werden, dass sich trotz erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation eine Progression zum Magenkarzinom entwickeln kann [414, 423–427]. Die endoskopische Überwachung wird bei schwerer atrophischer Gastritis/intestinaler Metaplasie in Antrum und Corpus (OLGA/OLGIM III/IV) in einem Intervall von (2-)3 Jahren in den internationalen Leitlinien (MAPS II) empfohlen [402]. In einer großen prospektiven Kohortenstudie ergab sich ein 5-Jahres Neoplasierisiko von 36,5 je 1000 Patienten-jahren für OLGA III und 63,1 je 1000 Patienten-jahren für OLGA IV [418]. Ein dreijähriges Überwachungsintervall bei Patienten mit fortgeschrittener gastraler Atrophie oder IM ist in Europa als kosteneffektiv beschrieben [428]. Bei OLGA I und II findet sich hingegen eine Progression zu dysplastischen Veränderungen und Magenkarzinom so gut wie nie [429].

EMPFEHLUNG 4.6 (NEU 2021)

Nach Resektion eines Magenfrühkarzinoms oder Adenoms sollen zur Prävention metachroner Magenepithelneoplasien eine endoskopisch-biopsische Diagnostik und bei Nachweis von *H. pylori* eine Eradikation erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Bei intraepithelialen Neoplasien und gut- bis mäßig differenzierten (G1 / G2) Magenfrühkarzinomen mit einem Durchmesser <2 cm stellt die endoskopische en-bloc-Resektion die kurative Therapie der Wahl dar [392]. Die der Karzinomentstehung zugrundeliegende Risikogastritis bleibt jedoch bestehen, sodass diese Patienten neben dem Risiko für Lokalrezidive auch ein Risiko für metachrone Karzinome haben. In Studien aus dem asiatischen und auch dem europäischen Raum wird die Inzidenzrate metachroner Läsionen mit 1–3,5 % pro Jahr angegeben [430, 431]. Der Nutzen einer *H. pylori*-Eradikation in der Prävention metachroner Magenkarzinome ist in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt und in einer Übersicht zusammengefasst worden [359, 432, 433]. Dies gilt für die endoskopische Resektion des Frühkarzinoms wie für eine chirurgische subtotale Magenresektion [434]. Die endgültige Evidenz für die Notwendigkeit der *H. pylori*-Eradikation wurde in einer großen prospektiven randomisierten Studie in Südkorea an Patienten nach endoskopischer Resektion des Magenfrühkarzinoms erbracht. Die Zahl metachroner Magenkarzinome nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation war in einem Nachbeobachtungszeitraum von fast 6 Jahren gegenüber der Kontrollgruppe halbiert. Auch der Schweregrad der Atrophie nahm durch die *H. pylori*-Eradikation bei einer erheblichen Zahl der Patienten ab [435]. In der abschließenden Bewertung dieses Vorgehens bleibt es erforderlich, auch nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation die Patienten im Langzeitverlauf regelmäßig endoskopisch-biopsisch zu kontrollieren [436].

STATEMENT 4.7 (NEU 2021)

Die *H. pylori*-Eradikation trägt neben der Magenkarzinomprävention zur Prävention weiterer gastro-duodener Erkrankungen bei.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Neben der Prävention des Magenkarzinoms durch die *H. pylori*-Eradikation ist auch ein signifikanter Rückgang von Inzidenz und Mortalität gastroduodener Ulkuserkrankungen sowohl in europäischen als auch nicht-europäischen Populationen gezeigt worden [437–439]. Dieser Effekt wird besonders in Risikogruppen für die Entwicklung von peptischen Ulzera und assoziierten Komplikationen (Blutung oder Perforation) sichtbar, beispielsweise bei positiver Ulkusanamnese, langfristiger Einnahme von t-NSAR, ASS und von oralen Antikoagulantien oder nach erfolgter chirurgischer Ulkusübernähung [440–444].

8 Leitlinie – Themenkomplex 5: Therapie**STATEMENT 5.1 (GEPRÜFT 2021)**

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

[Starker Konsens]

Kommentar:

Diese Aussage beruht auf explorativen Analysen klinischer Studien. Korrekte Verordnung, ein möglichst einfach durchzuführendes Protokoll, Motivation zur Therapietreue sowie Rauchstopp sind Maßnahmen, die den Behandlungserfolg verbessern können. Die Säuresuppression ist ausreichend hoch zu dosieren. Das Ausmaß der Säurehemmung ist für die Wirksamkeit von Amoxicillin und Clarithromycin entscheidend [445, 446].

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

STATEMENT 5.2 (GEPRÜFT 2021)

Absolute Kontraindikationen gegen eine *H. pylori*-Therapie sind nicht bekannt.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Eine relative Kontraindikation für eine Therapie besteht immer dann, wenn keine ausreichende Nutzen-Risiko-Relation vorliegt. Dies gilt beispielsweise bei nachgewiesener oder vermuteter Medikamentenunverträglichkeit oder Allergie mit entsprechend erhöhtem Therapierisiko. Dieses sollte bereits vor der Testung auf das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion abgewogen werden. Eine abgelaufene pseudo-membranöse Kolitis bzw. Clostridioides difficile-Infektion stellt keine Kontraindikation dar.

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

EMPFEHLUNG 5.3 (NEU 2021)

Die prätherapeutische Resistenzlage von *H. pylori* ist von großer therapeutischer Relevanz. Daher sollte die Auswahl eines Therapieschemas die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Antibiotikaresistenz berücksichtigen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Resistenzen von *H. pylori* gegen Antibiotika sind ein wichtiger Risikofaktor für das Versagen einer Eradikationstherapie [447]. Eine primäre Clarithromycin-Resistenz reduziert die Eradikationsrate der Erstlinientherapie mit einer Standard-Tripeltherapie mit Clarithromycin und Amoxicillin um 66 % und die einer Standard-Tripeltherapie mit Clarithromycin und Metronidazol um 35 % [448]. Letztere wird auch durch eine primäre Metronidazol-Resistenz negativ beeinflusst. In einer deutschen Multizenterstudie (ResiNet) stieg die Rate der primären Clarithromycin-Resistenz von 4,8 % in den Jahren 2001/2002 auf 10,9 % in den Jahren 2011/2012 [449]. Europaweit existiert eine breite Spanne der primären Resistenzlage gegen Clarithromycin von 5,6 % bis 36,6 %, wobei Resistenzraten > 20 % vor allem in süd- und osteuropäischen Ländern beobachtet wurden [448]. Weltweit liegen die primären und sekundären Resistenzraten gegen das Schlüsselantibiotikum Clarithromycin bei > 15 % [450]. Eine aktuelle europäische Studie, die Daten aus 18 Ländern über den Zeitraum 2008–2017 erhoben hat, konnte eine weiter steigende Resistenz gegenüber Clarithromycin (21,4 %) und Levofloxacin (15,8 %) zeigen [451]. Die aktuellsten Daten aus Deutschland aus den Jahren 2015–2018 bestätigen den Trend zunehmender Resistenzen mit einer Clarithromycin-Resistenzrate von 11,3 % und einer Levofloxacin-Resistenzrate von 13,4 % [452]. Es besteht weiterhin ein Mangel an dokumentierten regionalen Resistenzdaten für Deutschland.

EMPFEHLUNG 5.4 (MODIFIZIERT 2021)

In der Erstlinientherapie sollte bevorzugt eine Bismuth-haltige Quadrupeltherapie für mindestens 10 Tage eingesetzt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Das Ziel einer Erstlinientherapie von Patienten mit einer *H. pylori*-Infektion sollte eine Eradikationsrate von > 90 % sein. Dieses Ziel ist wünschenswert, aber vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Medikamente, des behördlichen Zulassungsstatus und der in der Praxis häufig anzutreffenden schlechteren Bedingungen hinsichtlich der Therapietreue derzeit nicht realistisch [453]. Es sollten indessen solche Therapieschemata angewendet werden, die in randomisierten, kontrollierten Therapiestudien bei intention-to-treat (ITT) Analyse eine Eradikationsrate von mindestens 80 % erreicht haben unter weitestgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Diese Empfehlung wurde erstmals in den Mastricht-Empfehlungen gegeben, wobei die 80 %-Grenze arbiträr ist [2]. Zulassungsbehörden (z. B. FDA, EMA) wenden z. T. andere Maßstäbe an.

Zahlreiche Meta-Analysen und RCTs konnten in den letzten Jahren zeigen, dass die Clarithromycin-Resistenz einen sehr großen Effekt auf die Effektivität der Clarithromycin-basierten Standard-Tripel-Therapie hat. In zahlreichen Ländern, inklusive Deutschland, kam es in den letzten Jahren zu steigenden Resistenzraten,

so dass die Effektivität der Clarithromycin-basierten Standard-Tripel-Therapie zunehmend absinkt. In Ermangelung einer gut dokumentierten lokalen Resistenzlage für Deutschland wird die Anwendung einer Clarithromycin-basierten Triple-Therapie in der Erstlinie nicht mehr empfohlen. Die gewünschte Effektivität der Bismuth-haltigen Quadrupeltherapie konnte in mehreren multi-zentrischen Studien gezeigt werden [454–456].

EMPFEHLUNG 5.5 (NEU 2021)

Nach erfolgloser primärer 4-fach Therapie sollte eine Resistenztestung erfolgen (siehe ► **Abb. 4** und Empfehlung 2.9).

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Nach einer fehlgeschlagenen Erstlinientherapie belasten weitere ungerichtete und dadurch häufig erfolglose Therapieversuche den Patienten und können zu klinischen Komplikationen führen. Zusätzlich steigt die Gefahr weiterer Resistenzentwicklungen. Vorbehandlungen mit Antibiotika – auch aus anderer Indikation – sollten bei der Auswahl des Therapieregimes angemessen berücksichtigt werden. Insbesondere eine Resistenz gegen das Schlüsselantibiotikum Clarithromycin in der Standard-Tripel-Therapie gilt als Hauptgrund für ein Therapieversagen. In Deutschland zeigt sich in den letzten Dekaden eine zunehmende Resistenz gegenüber den in der Eradikationstherapie verwendeten Antibiotika [447, 452]. Eine prätherapeutische Resistenz gegen Amoxicillin ist bislang extrem selten. Bei den sogenannten „Reserveantibiotika“ (Levofloxacin, Moxifloxacin, Rifabutin) ist mit einem weiter zunehmenden Resistenzbedingten Wirkungsverlust zu rechnen [448, 452].

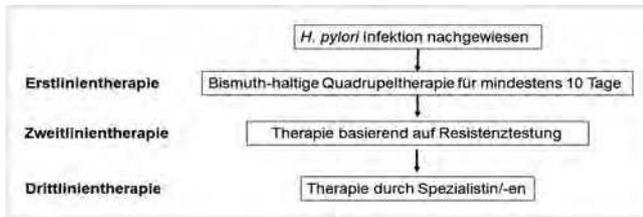
EMPFEHLUNG 5.6 (NEU 2021)

Die Zweit-Linientherapie soll, unter Berücksichtigung einer vorliegenden Resistenztestung, mit einer Standard-Tripel-Therapie oder einer Fluorochinolon-haltigen Tripel-Therapie über 14 Tage erfolgen (► **Abb. 4**).

[Starke Empfehlung; starker Konsens]

Kommentar:

Eine an die Resistenztestung adaptierte Therapie weist eine deutlich höhere Wirksamkeit auf als eine empirische Therapie. Dies konnte in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1232 Patienten gezeigt werden. Die Eradikationsraten mit einer Resistenz-adaptierten Therapie lagen mit einer Eradikationsrate von 80,7 % signifikant höher im Vergleich zu empirischen Therapieversuchen (69,5 %, 214/308; $p < 0,01$; 71,1 %, 219/308; $p = 0,01$) [457]. Weiterhin zeigen zwei kürzlich veröffentlichte Studien, dass Resistenz-adaptierte Therapien deutlich kosteneffektiver als empirische Therapien zu bewerten sind [458].



► **Abb. 4** Therapiealgorithmus zur *H. pylori*-Eradikation. [rerif]

EMPFEHLUNG 5.7 (NEU 2021)

Nach Versagen einer Zweit-Linientherapie sollen weitere Therapieversuche nur durch eine(n) Spezialistin/-en mit Zugang zu einer *H. pylori* Resistenztestung erfolgen (► **Abb. 4**).
[Starke Empfehlung; starker Konsens]

Kommentar:

Die Auswahl der nach fehlgeschlagener Resistenzgerichteter Zweitlinientherapie zur Verfügung stehenden antibiotischen Therapieoptionen nimmt deutlich ab. Es stehen somit nur sog. Reserveschemata zur Verfügung, deren Einsatz durch eine(n) Spezialistin/-en erfolgen soll.

EMPFEHLUNG 5.8 (MODIFIZIERT 2021)

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

Eine intravenöse *H. pylori*-Eradikationstherapie soll nicht durchgeführt werden.

[Starke Empfehlung; starker Konsens]

Kommentar:

Eine intravenöse Eradikationstherapie ist nicht notwendig. Es gibt keine Daten, die einen günstigen Effekt einer Eradikation im Akutstadium auf die Prognose belegen. Einzelne kleine Studien deuten zwar an, dass eine *H. pylori* Therapie (Omeprazol, Amoxicillin, Metronidazol) auch intravenös erfolgen kann, eine medizinische Notwendigkeit für ein derartiges Vorgehen ist aber nicht ersichtlich. Der entscheidende Therapiebaustein bei einem komplizierten Ulkus ist neben der gegebenenfalls notwendigen endoskopischen Therapie die profunde Säurehemmung. Da diese den Therapieerfolg einer oralen Eradikationstherapie nicht relevant schmälert, soll die Eradikationstherapie nach sicherer Beherrschung der akuten Komplikation mit Wiederbeginn der oralen Nahrungsaufnahme erfolgen [459, 460].

EMPFEHLUNG 5.9 (MODIFIZIERT 2021)

Eine Überprüfung des Therapieerfolges soll erfolgen. Zwischen Ende einer Antibiotikatherapie und der Überprüfung des Eradikationserfolges sollen mindestens 4 Wochen liegen.

Zwischen Ende einer PPI-Therapie und zuverlässiger Überprüfung des Eradikationserfolges sollen mindestens 2 Wochen liegen. (Siehe auch 2.7)

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Ulkuskrankheit kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, die durch eine Eradikationstherapie häufig verhindert werden können [461]. Dementsprechend ist es erforderlich, den Erfolg der *H. pylori*-Therapie mit geeigneten Methoden zu überprüfen. Dies kann bei einem unkomplizierten Ulkus duodeni ein nicht invasiver Atem- oder Stuhltest sein. Beim komplizierten Ulkus duodeni und in jedem Fall beim Ulkus ventrikuli ist ohnehin eine Kontrollendoskopie erforderlich, die so terminiert werden sollte, dass zugleich Eradikationserfolg und Ulkusheilung beurteilt werden können. Beim MALT-Lymphom ist eine Überprüfung der Eradikation mit invasiven Testmethoden (bei ohnehin obligater Endoskopie) zwingend erforderlich, da bei fehlender Lymphomregression auf eine erfolgreiche Eradikation Alternativen (siehe ► **Abb. 2**) zur Verfügung stehen. Es ist ratsam, auch bei anderen Therapieindikationen eine Erfolgskontrolle durchzuführen, da die Feststellung einer persistierenden *H. pylori*-Infektion prognostische Relevanz hat, die Therapie-treue des Patienten durch die systematische Planung einer Erfolgskontrolle vermutlich gesteigert wird und der Therapeut Übersicht über die Wirksamkeit der von ihm durchgeführten Eradikationstherapien behält (Qualitätsaspekt).

Ist der Zeitabstand zwischen Ende der Antibiotikatherapie und Überprüfung des Therapieerfolges kürzer als vier Wochen, ist ein „negativer Bakterienbefund“ nicht verwertbar, da es sich um eine bloße Erregersuppression unter die Nachweisbarkeitsgrenze und nicht um eine dauerhafte Elimination (= Eradikation) handeln kann. In dieser Situation wären falsche Schlussfolgerungen für den weiteren Krankheitsverlauf die Folge (siehe auch 2.7).

Ist der Zeitabstand zwischen Ende der PPI-Therapie und Überprüfung des Therapieerfolges kürzer als 2 Wochen, können durch die erfolgte PPI-Gabe in bis zu 80 % der Fälle falsch negative Testergebnisse vorgetäuscht werden, da diese zu einer Suppression von *H. pylori* führen. H₂-Rezeptorantagonisten in einmal täglicher Standarddosis oder Antazida führen in der Regel nicht zu falsch negativen Resultaten (siehe auch 2.7).

EMPFEHLUNG 5.10 (NEU 2021)

Bei klinisch indizierter Kontroll-Gastroskopie (MALT-Lymphom, Ulkus ventrikuli, Zustand nach blutendem Ulkus duodeni) soll der Eradikationserfolg bioptisch/histologisch überprüft werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Argumente für dieses Vorgehen finden sich im Kommentar zu 5.9.

EMPFEHLUNG 5.11 (MODIFIZIERT 2021)

Ist eine Kontrollendoskopie nicht erforderlich, soll die Eradikationskontrolle durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder einen Stuhlantigen-Test basierend auf monoklonalen Antikörpern erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Liegt keine Indikation für eine erneute Endoskopie vor, kommen ¹³C-Harnstoff-Atemtest und monoklonaler Stuhlantigentest als gleichwertige Optionen für eine nicht-invasive Eradikationskontrolle in Betracht. Ein serologischer Befund wäre nur dann verwertbar, wenn im Vergleich zu einem prätherapeutischen Test mit identischem Kit ein relevanter Titerabfall (um mehr als 50 %) nachgewiesen werden kann. Es kann indessen bis zu einem Jahr dauern, bis ein solcher Abfall gesehen wird. Bei manchen Patienten bleibt dieser trotz erfolgreicher Eradikation zudem gänzlich aus. Deshalb ist die *H. pylori*-Serologie als klinische Verlaufskontrolle nicht zu empfehlen (siehe auch 2.1).

EMPFEHLUNG 5.12 (MODIFIZIERT 2021)

Routinemäßige Verlaufskontrollen zum Ausschluss einer *H. pylori*-Reinfektion nach erfolgreicher Eradikationstherapie sollten nicht erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Daten aus entwickelten Ländern sprechen für eine geringe Reinfektionswahrscheinlichkeit (< 1 % pro Jahr), sofern die Eradikation mit einer empfohlenen Therapie (s. o.) durchgeführt, der Eradikationserfolg mit einer Kombination verlässlicher Methoden frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Antibiotikatherapie überprüft wird und Einflussfaktoren, wie z. B. eine Erregersuppression durch PPI zum Zeitpunkt der Diagnostik ausgeschlossen worden sind [462, 463]. Bei einem derartigen Vorgehen ist eine routinemäßige Überprüfung nicht zu empfehlen. Bei „vitaler“ Indikation (z. B. Status nach Ulkusblutung, MALT-Lymphom) kann eine erneute Überprüfung der dauerhaften Eradikation, z. B. nach einem Jahr, durchaus ratsam sein.

9 Leitlinie – Themenkomplex 6: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Zahlreiche Empfehlungen der letzten deutschen S2k-Leitlinie 2016 (AWMF-Registrierungsnummer: 021–001) haben sich nicht geändert. Die dort zitierte Literatur wird hier nicht erneut aufgeführt. Berücksichtigt wurde die Literatur seit 2015. Eingegangen

in diese Aktualisierung sind die Evidenz-basierten Leitlinien der Europäischen und Nordamerikanischen Gesellschaften für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN und NASPGHAN) [464], an der sich auch die Lateinamerikanische Leitlinie [465] orientiert, sowie die aktualisierte Japanische Leitlinie für Kinder und Jugendliche [466]. Bei den Empfehlungen ist zu berücksichtigen, dass die Entscheidungen zur Diagnostik und Therapie einer *H. pylori*-Infektion stark vom Alter des Patienten (Vorschulkind, Kind oder Teenager) abhängen sowie durch Ängste und Wünsche der Eltern für oder gegen eine *H. pylori*-Eradikationstherapie beeinflusst werden. Das erklärt die auf den ersten Blick zunächst unvereinbar erscheinenden Empfehlungen und Empfehlungsstärken innerhalb dieses Kapitels und im Vergleich zu denen von Erwachsenen aus den anderen Themenkomplexen dieser Leitlinie.

EMPFEHLUNG 6.1 (GEPRÜFT 2021)

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

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die chronische *H. pylori*-Infektion wird auch in Ländern mit niedriger Prävalenz wie Deutschland meist im jungen Kindesalter erworben, Neuinfektion nach dem 6. Lebensjahr sind eher selten [467]. Die beobachtete immunologische Reaktion auf die Infektion ist bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenenalter meist milder. Dies ist auf die Zunahme von gewebeständigen regulatorischen T- Zellen und anti-inflammatorischen Zytokinen, z. B. IL 10 zurückzuführen, die eine gesteigerte pro-inflammatorische Immunantwort und die damit verbundenen stärkeren Gewebeschädigungen unterbinden. Jüngere Studien und eine Metaanalyse zeigen eine inverse Beziehung der Infektion mit Atopie (OR = 0,82; 95 % KI: 0,73–0,91; p = 0,01) und kindlichem Asthma (OR = 0,68; 95 % KI: 0,54–0,87; p = 0,002), besonders bei Infektion mit CagA (+) Stämmen (OR = 0,54; 95 % KI: 0,35–0,96; p = 0,034) [468–472]. Eine inverse Assoziation einer *H. pylori*-Infektion konnte auch für chronisch entzündliche Darmerkrankungen gezeigt werden [473, 474]. Diese potenziell positiven Langzeiteffekte einer frühen Infektion auf die Gesundheit müssen gegen die möglichen Risiken einer späteren Ulkuskrankheit oder eines Magenkarzinoms abgewogen werden und beeinflussen den Zeitpunkt, wann eine präventive Eradikationstherapie durchgeführt werden sollte. Die chronische Infektion ist im Kindesalter selten symptomatisch. Das Risiko für ein Ulkus liegt bei infizierten Kindern und Jugendlichen, die wegen Symptomen endoskopiert werden, bei 5–6 % [475]. Magenkarzinome durch eine *H. pylori*-Infektion als kausale Ursache sind bei Kindern nicht beschrieben [476]. Außerdem sind die verfügbaren Therapieoptionen im Kindesalter im Vergleich zum Erwachsenenalter begrenzter, da die Reserveantibiotika größtenteils nicht für diese Altersklasse zugelassen sind.

Zusammenfassend liegt bei Kindern und Jugendlichen eine andere Nutzen-Risiko-Abwägung als bei Erwachsenen vor, die zu unterschiedlichen Empfehlungen für diese Altersgruppe führen. Eine Testung auf die Infektion sollte bei Kindern und Jugendlichen daher auf diejenigen Individuen beschränkt bleiben, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unmittelbar von einer Eradikationstherapie profitieren. Eine Therapie zur Prävention von Komplikationen im späteren Lebensalter sollte auf das Erwachsenenalter verschoben werden.

EMPFEHLUNG 6.2 (GEPRÜFT 2021)

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

[Empfehlung, Konsens (6 Enthaltungen aufgrund von COI)]

Kommentar:

Bauchschmerzen treten bei Kindern und Jugendlichen häufig auf. In der KIGGS Studie, dem Gesundheitssurvey von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, berichteten von den 15 241 Teilnehmern im Alter von 3 bis 17 Jahren 69,3% der 3–10-jährigen Kinder und 59,6% der 11–17-jährigen über Bauchschmerzen in den letzten 3 Monaten [477]. Rezidivierend auftretende Beschwerden wurde von 35,9% der Kinder und 28,5% der Jugendlichen berichtet, die Prävalenz nahm signifikant mit dem Alter ab. Die Häufigkeit war nicht unterschiedlich bei Kindern mit Migrationshintergrund und unabhängig von der Sozialklasse, mit der Ausnahme, dass jugendliche Mädchen mit Migrationshintergrund häufiger über Bauchschmerzen klagten als altersgleiche ohne. Die Bauchschmerzen sind in der Regel funktioneller Natur und Stressassoziiert [478]. Die Definitionen funktioneller gastrointestinaler Beschwerden (sog. Rom-Kriterien) sind abhängig vom Alter. Erschwerend kommt bei der Einordnung hinzu, dass Kinder unter 8 Jahren häufig keine exakten Angaben zu Stärke, Charakter und Lokalisation der Schmerzen machen können. Eine bereits in der letzten Leitlinie zitierte systematische Review fand keinen Zusammenhang zwischen abdominellen Beschwerden und einer *H. pylori*-Infektion im Kindes- und Jugendalter [479]. Neure prospektive Studien bei über 2000 Kindern und Jugendlichen, die mit dem ¹³C-HAT auf das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion untersucht wurden, kamen zu demselben Schluss [480–482]. Würden in Deutschland Kinder und Jugendliche, die mit Bauchschmerzen vorgestellt werden, mit einem nicht-invasiven Test auf *H. pylori* untersucht, würde das bei Ablehnung einer „Test & Treat“ Strategie bei einer großen Zahl von Kindern, besonders bei solchen mit Migrationshintergrund, die Durchführung einer Endoskopie nach sich ziehen. Da die Bauchschmerzen auch bei *H. pylori*-positiven Kindern meist funktioneller Natur und *H. pylori* bedingte Ulzera selten sind, würden diese Kinder von einer *H. pylori*-Eradikationstherapie bzgl. ihrer Beschwerden nicht profitieren. Eine Keimeradikation zur Prävention eines Magenkarzinoms sollte auf das Erwachsenenalter verschoben werden.

Zusammenfassend sprechen sich Kindergastroenterologen aus o. g. Gründen gegen die routinemäßige, nicht-invasive *H. pylori*-

Diagnostik bei pädiatrischen Bauchschmerzpatienten aus (Ausnahmen siehe Empfehlung 6.3). Die *H. pylori*-Testung mit der in der Folge ggf. erforderlichen Endoskopie von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf funktionelle Bauchschmerzen ist in der Regel nicht indiziert.

EMPFEHLUNG 6.3 (MODIFIZIERT 2021)

Bei folgenden Krankheiten oder Situationen kann bei Kindern und Jugendlichen eine Testung mit einem nicht-invasiven Test auf eine *H. pylori*-Infektion durchgeführt werden: chronische Urtikaria, chronische immuntrombozytopenische Purpura (chronische ITP) und bei einer Familienanamnese von Magenkarzinom bei Eltern oder Großeltern.

[Empfehlung offen, Konsens]

Kommentar:

Die chronische IPT im Kindesalter ist eine chronische Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen und Zerstörung von Thrombozyten mit den Folgen einer Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/L$) über mindestens 12 Monate. Seit den letzten Leitlinien sind einige unkontrollierte [483–485] und eine kontrollierte Studie mit 22 Patienten mit *H. pylori*-Infektion publiziert [486]. In letzterer hatten Kinder mit erfolgreicher Keimeradikation einen besseren Thrombozytenanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese, wenn-gleich geringe, Evidenz rechtfertigt, dass pädiatrische Patienten mit chronischer ITP mit einem nicht-invasiven Test auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht werden. Fällt der Test positiv aus, muss auf Basis der Thrombozytenzahl individuell entschieden werden, ob eine obere Endoskopie vor Therapiebeginn durchgeführt werden soll.

Auch bei Kindern mit rezidivierender Purpura Schönlein-Henoch mit gastrointestinaler Beteiligung liegen Fallberichte vor, die bei dieser Konstellation eine Testung und ggfs. die Therapie einer *H. pylori*-Infektion rechtfertigen würden [487, 488]. Wie die Purpura Schönlein-Henoch ist auch bei der chronischen Urtikaria die Ätiologie nicht geklärt und Trigger-Faktoren sind weitgehend unbekannt. Die Krankheit ist bei Kindern deutlich seltener als bei Erwachsenen. Auch wenn die Infektionsraten mit *H. pylori* bei Kindern mit etwa 20% niedrig sind [489–491], wurde in unkontrollierten Studien bei infizierten Kindern und Erwachsenen nach einer erfolgreichen Eradikationstherapie in einem hohen Prozentsatz von einem Verschwinden der Urtikaria berichtet [492]. Wegen der hohen Belastung der chronischen Urtikaria sollte den wenigen betroffenen pädiatrischen Patienten eine nicht-invasive Testung auch bei der geringen Evidenz angeboten werden.

Die Empfehlung zur Testung von Kindern oder Enkelkindern von Karzinompatienten ist ebenfalls umstritten, da zur Karzinomprophylaxe eine Eradikationstherapie im Falle einer Infektion nach dem 18. Lebensjahr durchgeführt werden kann. Das Angebot für eine Testung eines Schulkindes oder Jugendlichen, dessen Eltern oder Großelternanteil an Magenkarzinom gestorben ist, ergibt sich eher aus psychologischen Gründen. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion ist bei Enkelkindern von Betroffenen eher gering, und ein negativer Test würde Ängste nehmen. Für und Wider einer Testung muss

also vom Alter des Kindes und der Gesamtsituation sowie von möglicherweise assoziierten Erkrankungen abhängig gemacht und mit den Sorgeberechtigten und Kind/Jugendlichen besprochen werden.

EMPFEHLUNG 6.4 (GEPRÜFT 2021)

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer Therapie-refraktären Eisenmangelanämie, bei denen andere Ursachen (z. B. okkulte Blutverluste, Zöliakie, Parasitenbefall) ausgeschlossen wurden, soll auf *H. pylori* untersucht und bei Nachweis einer Infektion eine Eradikationsbehandlung durchgeführt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Eine Eisenmangelanämie im Kindes- und Jugendalter hat zahlreiche Ursachen, ihre Abklärung sollte sich an den gängigen Leitlinien orientieren. Eine *H. pylori*-Infektion als einzige Ursache einer Eisenmangelanämie ist sehr selten [493, 494]. Die Synthese von Hepcidin scheint bei *H. pylori*-infizierten Kindern mit Eisenmangel eher hochreguliert zu sein [495]. Eine asymptomatische *H. pylori*-Infektion hat in der Regel keinen Einfluss auf die Eisenabsorption aus der Nahrung [496]. Daher soll in der Initialdiagnostik kein nicht-invasiver Test auf das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion durchgeführt werden [464]. Wird zur Abklärung der Eisenmangelanämie aus anderen Gründen (z. B. bei therapierefraktärem Verlauf, Verdacht auf okkulte Blutung, unklarer Enteropathie oder Morbus Crohn) eine obere Endoskopie durchgeführt, sollen Biopsien zur *H. pylori*-Diagnostik einschließlic für die antibiotische Resistenzbestimmung entnommen werden (siehe Empfehlung 6.6.). Eine Eradikationstherapie bei Eisenmangelanämie sollte mit einer Eisentherapie kombiniert werden [464].

EMPFEHLUNG 6.5 (MODIFIZIERT 2021)

Bei Kindern und Jugendlichen mit *H. pylori*-Infektion und gastroduodenalem Ulkus oder Erosion(en) soll eine Keimeradikation erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Eine *H. pylori*-Infektion ist nur eine von vielen Ursachen von ulzerösen oder erosiven Schleimhautläsionen im Magen oder Duodenum von Kindern und Jugendlichen [497, 498]. Die Infektion ist aber gut behandelbar und nach erfolgreicher Therapie sind Rezidive selten. Findet sich bei der Endoskopie ein Ulkus, sollten zahlreiche Biopsien aus Antrum und Korpus für die antibiotische Resistenztestung, Histologie und den Urease-Schnelltest entnommen werden. Bei einer Blutung reduziert sich die Sensitivität des Keimnachweises. Bei Verdacht auf falsch negativen Befund in der His-

► **Tab. 9** Standard-Dosierung bei Dreifach-Therapie nach Gewichtsklasse [Starker Konsens].

Medikament	Körpergewicht	Morgens	Abends
PPI (Es)Omeprazol*	15 bis 24 kg	20 mg	20 mg
	25 bis 34 kg	30 mg	30 mg
	> 35 kg	40 mg	40 mg
Amoxicillin	15 bis 24 kg	500 mg	500 mg
	25 bis 34 kg	750 mg	750 mg
	> 35 kg	1000 mg	1000 mg
Clarithromycin	15 bis 24 kg	250 mg	250 mg
	25 bis 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg
Metronidazol	15 bis 24 kg	250 mg	250 mg
	25 bis 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg

PPI = Protonenpumpenhemmer.

* bei anderen PPI muss die Äquivalenzdosis zur (Es)Omeprazol umgerechnet werden (s. Kommentar).

tologie, Kultur oder beim Urease-Schnelltest kann eine Serologie auf IgG-Antikörper gegen *H. pylori* hilfreich sein [466].

Bis zum Erhalt der antibiotischen Resistenztestung soll nach der Endoskopie mit einem PPI in Standarddosis (siehe ► **Tab. 9**) therapiert werden, um Beschwerden und Komplikationen zu reduzieren bzw. zu verhindern. Diese 1–2 wöchige Vorbehandlung mit PPI hat keinen negativen Einfluss auf den Erfolg einer nachfolgenden Eradikationstherapie. Bei tiefen Ulzera können PPI nach der 2-wöchigen Antibiotikagabe für weitere 2–4 Wochen fortgesetzt werden [464]. Die Kontrolle der Keimeradikation ist beim Ulkus zwingend und soll frühestens vier Wochen nach Absetzen der Antibiotika bzw. zwei Wochen nach Absetzen der PPI erfolgen (siehe Empfehlung 6.21). Eine endoskopische Kontrolle ist in der Regel bei Kindern und Jugendlichen mit Ulkus nach erfolgreicher Therapie der Infektion nicht notwendig. Schlägt die Therapie fehl, muss bis zur nachgewiesenen Keimeradikation behandelt werden.

EMPFEHLUNG 6.6 (MODIFIZIERT 2021)

Wenn bei Kindern während einer Ösophagogastroduodenoskopie der Verdacht auf eine *H. pylori*-Infektion besteht (Nodularität im Antrum, gastrales oder duodenales Ulkus oder Erosionen), sollen für Histologie und antibiotische Resistenztestung mindestens sechs Biopsien aus Korpus und Antrum entnommen werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Im Vergleich zu Erwachsenen ist bei Kindern und Jugendlichen die *H. pylori*-Infektion eine endoskopische Blickdiagnose. In der

internationalen europäischen Registerstudie mit 1333 unselektierten *H. pylori*-infizierten Kindern und Jugendlichen (medianes Alter 12,6 Jahre), die wegen Beschwerden endoskopiert wurden, fand sich bei 78 % die für die Infektion typische Nodularität im Antrum, ein Magen- oder Duodenalulkus war bei 5,1 % und Erosionen bei 12,8 % sichtbar [475]. Die Hauptindikationen für die obere Endoskopie waren bei 81,2 % dyspeptische Beschwerden oder Bauchschmerzen.

Bei pädiatrischen Patienten werden in den meisten europäischen Ländern im Rahmen einer oberen Endoskopie Stufenbiopsien aus vier Etagen (je zwei Biopsien aus Duodenum, Antrum, Korpus und distalem Ösophagus) für die Histologie entnommen, auch wenn der makroskopische Befund unauffällig ist. Ausnahmen für routinemäßige Biopsien aus dem Magen sind z. B. zeitnahe wiederholte endoskopische Kontrollen von Ösophagusbefunden, Entfernung eines verschluckten Fremdkörpers oder andere Interventionen (Bougierung, Wechsel einer Ernährungssonde). Eine *H. pylori*-Infektion wird damit unabhängig von der Indikation zur Endoskopie oder dem Alter des Kindes histologisch diagnostiziert und muss Eltern und Patient kommuniziert werden. Auch wenn eine antrale Nodularität nicht mit Schmerzen korreliert [499] und bei der Mehrzahl der symptomatischen Kinder mit alleiniger *H. pylori*-Gastritis die Beschwerden funktioneller Natur sein dürften, entscheiden sich die meisten Eltern von Kindern mit nachgewiesener Infektion für eine Eradikationstherapie. Für eine erfolgreiche Therapie ist die individuelle Auswahl der Antibiotika basierend auf einer antibiotischen Resistenztestung wichtig (siehe Empfehlung 6.16). Entsprechend sollen bei der Endoskopie und dem Zufallsbefund einer Antrumnodularität Biopsien für die Resistenztestung entnommen werden. Entscheiden sich die Eltern in Einzelfällen gegen eine Therapie, z. B. bei sehr jungen Kindern unter 6 Jahren mit erhöhtem Risiko für eine Reinfektion oder weil Antibiotikagaben abgelehnt werden, empfiehlt es sich bei Antrumnodularität mindestens zwei zusätzliche Biopsien aus Antrum und Korpus für Kultur/PCR und antibiotische Resistenztestung zu entnehmen [500].

EMPFEHLUNG 6.7 (MODIFIZIERT 2021)

Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener *H. pylori*-Gastritis als Zufallsbefund kann eine Keimeradikation durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, Konsens (4 Enthaltungen aufgrund von COI)]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Wie in der Einleitung dargestellt, hängt die Indikation zur Therapie vom Alter des Kindes und vom Kontext ab. Bei Kindern und Jugendlichen werden in der Regel auch bei normal aussehender Schleimhaut je eine Biopsie aus Korpus und Antrum entnommen. Wenn sich bei Kindern als Zufallsbefund in den Routinebiopsien histologisch eine *H. pylori* positive Gastritis zeigt, würde man Eltern eines Vorschulkindes, das z. B. wegen Zöliakie endoskopiert wird, eher von einer Eradikationstherapie zum jetzigen Zeitpunkt abraten, bei einem 16-jährigen mit Neudiagnose Morbus Crohn dagegen eine Therapie

empfehlen. Auch die Histologie kann die Entscheidung für oder gegen eine Eradikationstherapie beeinflussen (z. B. mäßiggradige aktive Korpus-Gastritis versus leichte chronische Antrum-Gastritis). Die „kann“-Empfehlung gibt bei den verschiedenen Szenarien mit unterschiedlicher Nutzen-Risiko-Abschätzung den entsprechenden Spielraum bei alleiniger *H. pylori*-Gastritis.

EMPFEHLUNG 6.8 (MODIFIZIERT 2021)

Bei Patienten mit einer *H. pylori*-Gastritis ohne früher dokumentiertes Ulkus, die nach fehlgeschlagener Eradikationstherapie keine Symptome mehr haben, kann im Kindes- und Jugendalter auf eine erneute Eradikationstherapie verzichtet werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens (4 Enthaltungen aufgrund von COI)]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Nach fehlgeschlagener Therapie ist das Vorliegen eines Keims mit Resistenz gegen eines oder beide der verwendeten Antibiotika sehr wahrscheinlich [475, 501]. Wenn keine Beschwerden vorliegen und nur eine *H. pylori*-Gastritis bestand, kann die Eradikationstherapie zur Karzinomprophylaxe auf einen Zeitpunkt nach dem 18. Lebensjahr verschoben werden, wenn zum Beispiel eine auf Bismut basierte Therapie mit Pylera innerhalb der Zulassung möglich ist.

STATEMENT 6.9 (GEPRÜFT 2021)

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

[Starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden.

STATEMENT 6.10 (MODIFIZIERT 2021)

Von den zurzeit verfügbaren Stuhltests ist nur der ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern zur nicht-invasiven Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion und zur Überwachung des Therapieerfolges bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die dieses Statement ändern würden. Neuere Publikationen zu Stuhlantigen-Schnelltests [502–505] oder dem Nachweis von *H. pylori* im Stuhl durch Real-time PCR [506] sind in ihrer Treffgenauigkeit im Vergleich zum ¹³C-HAT

und den früher publizierten Studien zu Labor-basierten ELISA Tests unterlegen.

STATEMENT 6.11 (MODIFIZIERT 2021)

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

[Starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Zuletzt postulierten Kusano et al. 2021, dass die Genauigkeit des Serum-Antikörper-Tests für den praktischen Einsatz bei Kindern im Alter von 13 bis 14 Jahren ausreichend wären [507]. Allerdings war die Stichprobe klein und bei einer Spezifität von 99,5 % (95 % KI: 98,2–99,9) betrug die Sensitivität nur 93,3 % (95 % KI: 68,1–99,8) mit großem Konfidenzintervall. Serologische Tests haben daher nur in Einzelfällen ihren Einsatz, z. B. wenn unter Langzeit-Säuresuppression eine Infektion durch andere Methoden nicht nachweisbar ist [466].

STATEMENT 6.12 (NEU 2021)

Ziel der Therapie ist eine primäre Eradikationsrate der Infektion von >90 %. Dieses Therapieziel wird bei pädiatrischen Patienten in Ländern mit Resistenzraten >15 % gegen Clarithromycin und Metronidazol durch eine an der individuellen Antibiotikaresistenz orientierten Therapie über 14 Tage erreicht.

[Starker Konsens]

Kommentar:

In den pädiatrischen Europäischen und Nordamerikanischen Leitlinien zur *H. pylori*-Infektion wird als Therapieziel eine primäre Eradikationsrate von mindestens 90 % empfohlen, um weitere invasive Untersuchungen und Antibiotikaanwendungen bei den Betroffenen zu vermeiden [464]. Eine primäre hohe Heilungsrate von $\geq 95\%$ (optimal) oder mindestens von $\geq 90\%$ bei Patienten mit Medikamentenzuverlässigkeit (compliance) entspricht den Zielen des Antibiotika-Stewardship, deren Anwendung auch für die Therapie von *H. pylori* Infektionen zunehmend gefordert wird [508]. Eine wiederholte und gleichzeitige Gabe von verschiedenen Antibiotika haben mittel- oder längerfristig potenziell negative Auswirkungen auf das Mikrobiom. Jede fehlgeschlagene Therapie hat ein hohes Risiko, den Patienten mit einem Antibiotika-resistenten *H. pylori* im Magen zurückzulassen. Besonders rasch treten Mutationen für Clarithromycin-Resistenz unter einer Makrolidtherapie auf. Damit hat jede weitere Therapie schlechtere Chancen für eine Keimeradikation. Der höhere Zielwert in diesem Statement im Vergleich zu den 80 % bei Erwachsenen folgt den strikten Forderungen des Antibiotika-Stewardship in der Pädiatrie und er-

gibt sich auch aus der fehlenden Zulassung der Bismuth-Kombinationen (Pylera) und den meisten Reserveantibiotika (Levofloxazin, Rifambutin) für pädiatrische Patienten [475, 509–512].

EMPFEHLUNG 6.13 (GEPRÜFT 2021)

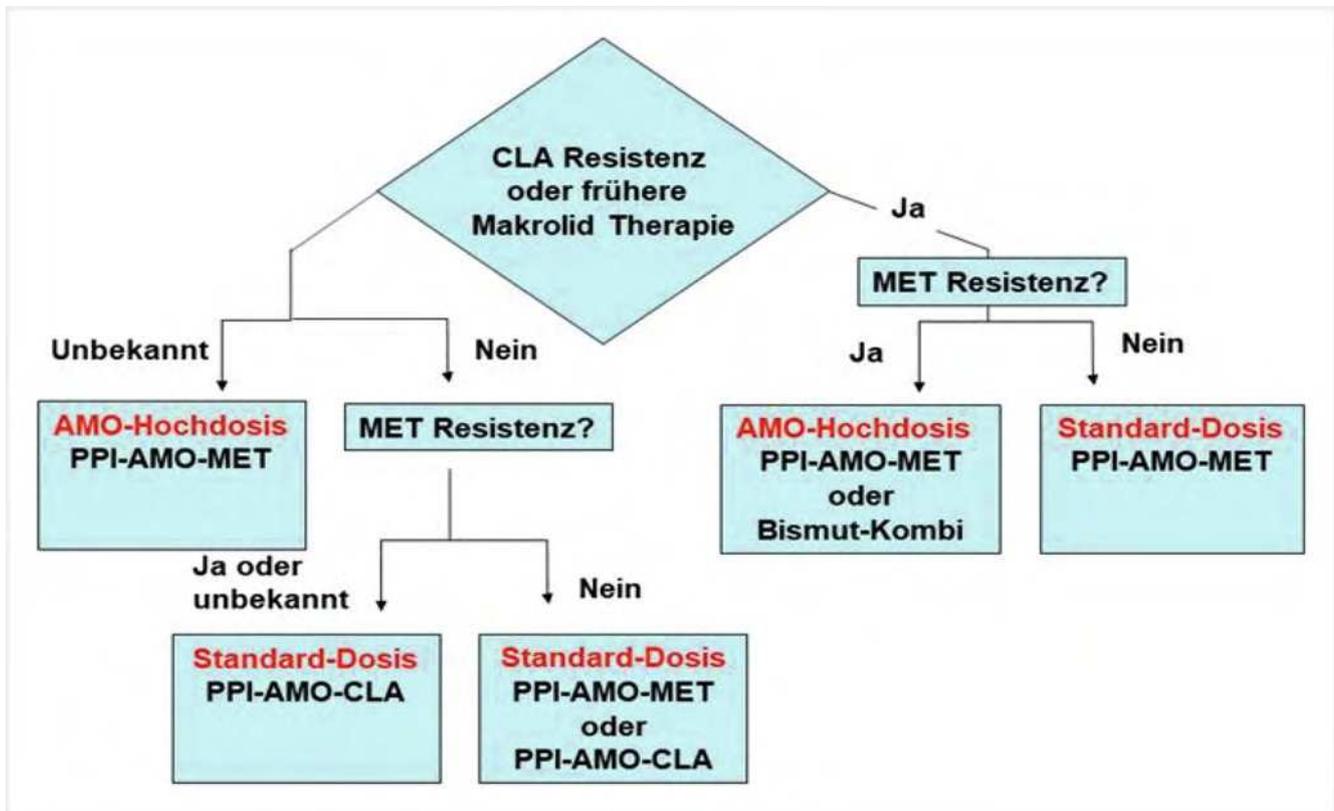
Eine antibiotische Resistenztestung sollte bei *H. pylori* infizierten Kindern und Jugendlichen vor der ersten Therapie durchgeführt werden. Die Wahl der Antibiotika sollte nach dem Ergebnis ausgerichtet werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden. Daten des EuroPedHP-Registers zeigen eine hohe primäre Antibiotika-resistenz bei Kindern und Jugendlichen ($n = 1168$) in Europäischen Ländern einschließlich Deutschland mit im Mittel 25 % für Clarithromycin und 21 % für Metronidazol [475]. Die Resistenzen variieren von Land zu Land, z. B. werden überdurchschnittlich hohe Clarithromycin-Resistenzraten bei Kindern aus Südeuropa [513, 514] und Polen [515] berichtet, während in Israel eine besonders hohe primäre Metronidazol-Resistenz von 33 % vorliegt [516]. In einer türkischen Studie lag bei Kindern die primäre Resistenz gegen Clarithromycin bei 27 %, die für Fluoroquinolone bei bereits 15 % [510]. Letzteres legt nahe, dass die Kinder die resistenten Keime von ihren Eltern erworben haben. Es gibt also große Unterschiede zwischen den Ländern, was sich innerhalb von Deutschland in unterschiedlichen Resistenzmustern bei Kindern und Jugendlichen aus Zuwanderungsfamilien im Vergleich zu deutschen Kindern ohne Migrationshintergrund widerspiegelt. Daher machen regionale oder nationale Empfehlungen bei Kindern wenig Sinn.

Mit Hilfe des EuroPedHP-Registers konnte auch gezeigt werden, dass eine primäre Eradikationsrate von 90 % erreicht werden kann, wenn eine Dreifachtherapie, die sich an der individuellen Antibiotika-resistenz orientiert, über 2 Wochen mit ausreichend hoher Dosis für PPI und Antibiotika entsprechend dem Körpergewicht leitliniengerecht verabreicht wird. Bei Einnahme von mindestens 90 % der verschriebenen Dosen erhöhte sich die Heilungsrate auf 93 %. Ergebnisse aus Slowenien [541] und Japan [517] bestätigen die hohen Erfolgsraten der am Antibiogramm orientierten Dreifachtherapie. Bei einem Vergleich vier verschiedener Therapieregime bei Kindern in China, wurden nur mit einer Bismut-basierten Vierfachtherapie Eradikationsraten von 90 % erreicht, während die Standard-Tripletherapie, die sequentielle Therapie und die konkomitante Therapie mit 74 %, 69 % und 85 % das Ziel verfehlten [512]. Sowohl bei der sequenziellen als auch bei der konkomitanten Therapie werden drei Antibiotika mit PPI kombiniert verabreicht. Dabei kommt eines der drei Antibiotika zur Anwendung, das nicht zum Eradikationserfolg beiträgt, was den Antibiotika-Stewardship Empfehlungen widerspricht [508].



► **Abb. 5** Flussdiagramm zur Auswahl der Erstlinien Antibiotika-Therapie in Abhängigkeit von der individuellen Antibiotika-Resistenz. [Starker Konsens]; AMO: Amoxicillin; CLA: Clarithromycin; MET: Metronidazol; PPI: Protonenpumpeninhibitoren. [rerif]

EMPFEHLUNG 6.14 (GEPRÜFT 2021)

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

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die neueren Publikationen unterstützen die unveränderte Empfehlung aus der 2016 publizierte Leitlinie [518–522].

EMPFEHLUNG 6.15 (MODIFIZIERT 2021)

Therapie der 1. Wahl soll eine an der Resistenzlage des Keimes orientierte Dreifachtherapie über 14 Tage sein.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Wie unter Empfehlung 6.16 ausgeführt, werden bei Kindern und Jugendlichen angesichts der hohen primären antibiotischen Resistenzraten in Europa [475] mit einer Standard Triple Therapie (STT) mit PPI, Amoxicillin und Clarithromycin oder Metronidazol über 7–14 Tage nur unbefriedigende Eradikationsraten erreicht,

► **Tab. 10** Dosierung für Hochdosis Amoxicillin Therapie nach Gewichtsklasse. Die Dosierungen für PPI und Metronidazol entsprechen denen von ► **Tab. 9** [Starker Konsens].

Medikament	Körpergewicht	Morgens	Abends
Amoxicillin	15 bis 24 kg	750 mg	750 mg
	25 bis 34 kg	1000 mg	1000 mg
	> 35 kg	1500 mg	1500 mg

wenn die individuelle antibiotische Resistenz-situation bei der Auswahl der Antibiotika nicht in Betracht gezogen werden. Eine Bismut-basierte Therapie steht in Deutschland für Kinder und Jugendliche als nicht bzw. als fixe Kombination in Form von Pylera nur außerhalb der Zulassung und wegen des Tetrazyklin-Anteils nur für Jugendliche zur Verfügung. Eine sogenannte „Tailored Triple Therapy“ (TTT) über 14 Tage, die sich an den Ergebnissen der antibiotischen Resistenztestung aus den Magenbiopsien orientiert, ist daher bei Kindern und Jugendlichen die Therapie der ersten Wahl [464, 511, 517] (siehe ► **Abb. 5**). Die Dosierung erfolgt nach Gewichtsklasse des Kindes entsprechend der ► **Tab. 10**. Damit ist pro kg Körpergewicht die Dosis bei jüngeren Kindern bis 35 kg höher im Vergleich zu Jugendlichen oder Erwachsenen.

EMPFEHLUNG 6.16 (NEU 2021)

Eine sequenzielle Therapie über 10 Tage soll bei Kindern und Jugendlichen als Ersttherapie nicht angewandt werden.
[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In einer 2016 publizierten Meta-Analyse zur sequenziellen Therapie (SQT, entsprechend PPI mit Amoxicillin für 5 Tage, gefolgt von PPI mit Clarithromycin und Metronidazol für 5 Tage) bei Kindern wurden die Daten von 14 RCTs mit 1698 Teilnehmern, davon 718 mit SQT und 980 mit Standard Triple Therapie (STT), ausgewertet [523]. Die intention-to-treat (ITT) Analyse ergab eine Eradikationsrate von 73 % (95 % KI: 70–78) für SQT und 66 % (95 % KI: 64–70) für die STT. Damit war die SQT zwar signifikant wirksamer als die STT (RR 1,15, 95 % KI 1,09–1,23), aber dennoch weit von dem angestrebten Therapieziel von 90 % Eradikationserfolg entfernt. Nach der Meta-Analyse publizierte Studien bestätigen die unbefriedigenden Eradikationsraten der SQT bei pädiatrischen Patienten, besonders wenn eine Resistenz gegen eines der Antibiotika vorlag [524–526], und der Meta-Analyse bei Erwachsenen mit einer Tendenz zur Abnahme der Effektivität der SQT seit 2008 [526]. In der Auswertung der multinationalen Daten der ESPGHAN Study Group for *Helicobacter pylori* von Schwarzer et al. 2016 zeigte die sequenzielle Therapie bei Kindern mit vollständig empfindlichen Stämmen nur eine Eradikationsrate von 85,8 % (115/134). Die Erfolgsrate sank signifikant auf 72,6 % (45/62), wenn die Kinder mit einem gegen Clarithromycin oder Metronidazol resistenten Stämmen infiziert waren [524]. Die Studie von Zhou et al. 2020 zeigte, dass eine sequenzielle Therapie über 10 Tage (PPI mit Amoxicillin für 5 Tage, gefolgt von PPI mit Clarithromycin und Metronidazol für 5 Tage) einen niedrigeren Therapieerfolg mit 69,5 % (41/59, [95 % KI: 57,8 %-81,2 %]) als die Standard-Tripletherapie mit 74,1 % (43/58, [95 % KI: 62,8 %-85,5 %]) erreichte [512]. Eine sequenzielle hat wie die konkomitante Therapie den Nachteil, dass Kinder gegenüber drei verschiedenen Antibiotika exponiert sind, im Vergleich zu nur zwei Antibiotika bei der Tripletherapie. Zusammenfassend unterstützen die neueren Publikationen die Empfehlung, eine sequenzielle Therapie bei Kindern und Jugendlichen nicht zu verwenden.

EMPFEHLUNG 6.17 (NEU 2021)

Falls vor der ersten Eradikationstherapie keine Resistenztestung gelingt, kann über zwei Wochen mit einem PPI, Metronidazol und Amoxicillin in höherer Dosierung oder bei Jugendlichen mit einer Bismut-basierten Kombination therapiert werden.
[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Liegen keine Ergebnisse vor Beginn der Ersttherapie einer *H. pylori*-Infektion vor, empfehlen die Europäischen und Nordamerikanischen Leitlinien eine Metronidazol basierte Dreifach-Therapie

über 14 Tage mit einer erhöhten Amoxicillin-Dosierung entsprechend ► **Tab. 10** [464] Diese Therapie hat auch bei Vorliegen eine Doppelresistenz noch eine relative hohe Erfolgsrate von 66 % [528]. Bei älteren Jugendlichen wäre die Bismut-basierte fixe Kombination eine Alternative. Allerdings müssen Patient und Eltern auf die Anwendung außerhalb der Zulassung hingewiesen werden.

EMPFEHLUNG 6.18 (MODIFIZIERT 2021)

Bei Therapieversagen, Penicillinallergie oder einer *H. pylori*-Infektion mit einem gegen Clarithromycin und Metronidazol doppelt resistenten Keim soll eine individuelle Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Alter des Patienten und Resistenzergebnis gefällt werden. Hierbei wird auf Reserveantibiotika zurückgegriffen.
[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Seit der letzten 2016 publizierten Leitlinie sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würden [529]. Zu beachten ist, dass in einigen Bevölkerungsgruppen bereits bei Kindern hohe Resistenzraten gegen Reserve-Antibiotika vorliegen. Auf Rifabutin sollte möglichst verzichtet werden, da gerade in der pädiatrischen Population mit Migrationshintergrund, die vor allem in Deutschland mit *H. pylori* infiziert sind, Tuberkuloseinfektionen zunehmen, bei denen Rifabutin ein wichtiges Therapeutikum ist.

EMPFEHLUNG 6.19 (NEU 2021)

Patient und Eltern sollen die Notwendigkeit der zuverlässigen Medikamenteneinnahme (Therapieadhärenz) für den Therapieerfolg erklärt und ein schriftlicher Therapieplan ausgehändigt werden.
[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine schlechte Therapieadhärenz (Compliance) ist ein signifikanter Risikofaktor für Therapieversagen. Die Studie von Kotilea et al. 2017 zeigte, dass bei hoher Compliance, d. h. einer Medikamenteneinnahme von über 90 % der verschriebenen Dosen, eine Erfolgsrate von 89,9 % erreicht wurde, während Patienten mit nicht-zuverlässiger Medikamenteneinnahme nur einen Behandlungserfolg von 36,8 % hatten [530]. Eltern und Kindern soll die Bedeutung der zuverlässigen und vollständigen Einnahme der Medikamente für den Therapieerfolg erklärt werden. Flyer in zahlreichen Sprachen sind von der ESPGHAN erstellt und kosten- und barrierefrei herunterzuladen. <https://www.espgan.org/knowledge-center/education/H-Pylori-Patient-Parent-Guide>

EMPFEHLUNG 6.20 (NEU 2021)

Eine Kontrolle des Therapieerfolges soll mit einer zuverlässigen Methode erfolgen, jedoch frühestens vier Wochen nach Therapieende. In der Regel reicht ein nicht-invasiver Test (¹³C-UBT, monoklonaler Stuhltest) aus.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Seit den letzten 2016 publizierten Leitlinien sind keine Publikationen dazugekommen, die diese Empfehlung ändern würde. Da bei pädiatrischen Patienten aus einer Veränderung der Symptomatik nach einer Therapie nicht auf eine erfolgreiche Keimeradikation zu schließen ist, das Ergebnis der Kontrolle aber Konsequenzen für die individuellen Empfehlungen hat, wurde in der vorliegenden Empfehlung eine Soll-Empfehlung ausgesprochen.

EMPFEHLUNG 6.21 (NEU 2021)

Zur Verminderung von Antibiotika assoziierten Durchfällen können bestimmte Probiotika oder Kombinationen von Probiotika erwogen werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens (4 Enthaltungen aufgrund von COI)]

Kommentar:

In der systematischen Meta-Analyse von Feng et al. von 29 RCTs mit insgesamt 3122 pädiatrischen Teilnehmern wurden 17 verschiedene probiotische Behandlungsregime identifiziert [531]. Im Vergleich zu Placebo zeigen sich eine signifikante Verbesserung der Eradikationsrate (relative ratio (RR) = 1,19; 95 % KI: 1,13–,25) und eine Verringerung der Nebenwirkungen (RR = 0,49; 95 % KI: 0,38–0,65). Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass Studien mit verschiedenen Probiotika nicht gepoolt werden sollen. *Lactobacillus casei* wurde hierbei in Bezug auf die Eradikationsrate ($p = 0,84$) als bester Probiotika-Stamm und die Kombination aus *Lactobacillus acidophilus* und *Lactobacillus rhamnosus* in Bezug auf die Reduktion der Nebenwirkungen ($p = 0,93$) identifiziert [531]. In der Meta-Analyse von Fang et al. wurden fünf pädiatrische RCTs mit 484 Teilnehmern analysiert, die eine Triple-Therapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und PPI sowie verschiedene Stämme von *Lactobacillus* (*L. acidophilus* mit *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei* und *L. GG*) erhielten [532]. Die Eradikationsrate war in der Supplementationsgruppe signifikant höher (RR = 1,19, 95 % KI: 1,07–1,33) und lag bei höherer Dosierung $\geq 5 \times 10^9$ bei RR = 1,36 (95 % KI: 1,15–1,60) gegenüber 1,08 (95 % KI 0,86–1,35) bei niedrigerer Dosierung. Darüber hinaus wurde die Eradikationsrate durch die Dauer der Gabe beeinflusst. Bei zwei RCTs ($n = 110$) wurde *Lactobacillus* länger als ≥ 4 Wochen verabreicht und erreichte bessere Eradikationsraten (RR = 1,24; 95 % KI: 1,06–1,46) als bei kurzer Supplementationsdauer (3 RCTs ≤ 2 Wochen; $n = 374$; RR = 1,17; 95 % KI 0,96–1,44) gegenüber Placebo. Ebenso reduzierte die Gabe von *Lactobacillus* signifikant die Inzidenz von Durchfall (RR = 0,30; 95 % KI: 0,10–0,85) [532]. Eine randomisierte Studie, in der die Kombination von *Lacto-*

bacillus acidophilus, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis* und *Bifidobacterium breve* verabreicht wurde, ergab signifikante höhere Eradikationsraten ($p = 0,040$) und geringere Nebenwirkungen (Übelkeit/Erbrechen $p = 0,020$, bzw. Durchfall $p = 0,039$) [533]. *Lactobacillus rhamnosus* GG zeigte insbesondere bei Kindern eine signifikante Reduktion der Antibiotika-assoziierten Diarrhö (5 RCTs, $n = 445$; RR = 0,48; 95 % KI: 0,26–0,89) [534]. Die Kombination von *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium lactis* ergab hingegen keine Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe [535]. Die Meta-Analyse von Szajewska et al. untersuchte die Effekte von *Saccharomyces boulardii* als Supplementa-tion bei *H. pylori*-Eradikationsbehandlung in 11 RCTs [536]. In zwei RCTs, die bei Kindern ($n = 330$) durchgeführt wurden, zeigte sich eine bessere Eradikationsrate (RR = 1,13, 95 % KI: 1,03–1,35). *Saccharomyces boulardii* verringerte signifikant das Auftreten von Nebenwirkungen in beiden Studien ($p < 0,05$).

Zusammenfassend, verringern einzelne Probiotika oder Probiotika-Kombinationen die Nebenwirkungen, insbesondere Antibiotika-assoziierte Durchfälle, die im Rahmen der Eradikationstherapie auftreten können und verbessern bei Kindern die Eradikationsraten in Subgruppenanalysen [537–539]. Ob das ein direkter oder ein indirekter Effekt über die Verbesserung der Medikamentenzuverlässigkeit ist, bleibt unklar. Aufgrund der Heterogenität und Limitationen der zum Teil methodisch schwachen Studien werden weitere methodisch hochwertige klinische Studien benötigt, um Empfehlungen zur Supplementa-tion mit definierten Probiotika-Stämmen, deren Dosierung und Dauer abzugeben [540].

10 Leitlinie – Themenkomplex 7: Nicht-Helicobacter pylori-assoziierte Ulzera

10.1 Präambel

Neben einer Infektion mit *H. pylori* können gastroduodenale Ulzera auch andere Ursachen haben (siehe Statements 7.1 bis 7.2). Besonders hervorzuheben sind dabei nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die ihrerseits in nicht-selektive NSAR (nsNSAR) sowie selektive, COX-2-spezifische NSAR (Coxibe) unterteilt werden können. Alle NSAR zeichnen sich durch eine potenzielle Nephro- und Hepatotoxizität sowie durch mögliche kardiovaskuläre Risiken aus. Daher ist bei beiden Untergruppen auf entsprechende Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten. Unterschiede zwischen beiden Substanzgruppen bestehen hinsichtlich der Häufigkeit der gastroduodenalen Ulkuserstehung sowie der Häufigkeit intestinaler Ulzera [541–544].

Sowohl beim Einsatz von NSAR, Acetylsalizylsäure (ASS) wie auch bei sonstigen Ursachen (siehe Statement 7.2) kommt der Einsatz einer PPI-Prophylaxe in Frage. Vergleichende Untersuchungen über die Dosierung von verschiedenen PPIs in diesem Indikationsbereich gibt es nur für die NSAR-Therapie [545–548]. Zudem wurden in der koreanischen Leitlinie 2020 randomisierte, kontrollierte Studien sowohl für die niedrigere als auch höhere Dosis gegenübergestellt mit vergleichbarem protektiven Effekt [549]. Somit zeigt sich durch direkte und indirekte Evidenz kein Vorteil für eine höhere Dosis als 15 mg Lanzoprazol, 20 mg Ome-

prazol, Esomeprazol oder Pantoprazol. Zur Frage der PPI-Prophylaxe bei ASS liegen keine head-to-head-Dosis-Studien vor, aber eine nachgewiesene Wirksamkeit in Form einer Metaanalyse mit analog niedrigen Dosierungen (10–20 mg Rabeprazol, 15 mg Lansoprazol, 20 mg Omeprazol, Esomeprazol oder Pantoprazol) [550]. Zur Frage der PPI-Dosis in der Blutungsprophylaxe bei oraler Antikoagulation können aus den vorliegenden Studien keine Dosierungsempfehlungen abgeleitet werden [551]. Daher sollten zumindest die o. g. Dosierungen eingesetzt werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass viele Studien zur Wirksamkeit von PPI als Prophylaxe bei asiatischen Patienten durchgeführt wurden. Diese weisen seltener einen genetischen Polymorphismus auf, der zu einem schnelleren PPI-Metabolismus führt [552, 553]. Daher ist evtl. bei manchen Europäern eine Verdopplung der oben genannten Dosis sinnvoll, zumindest in der Sekundärprophylaxe.

STATEMENT 7.1 (NEU 2021)

Häufige Ursachen für ein nicht *H. pylori*-assoziiertes gastroduodenales Ulkus sind die Einnahme von nsNSAR und/oder ASS.
[Starker Konsens]

Kommentar:

Neben einer *H. pylori*-Infektion ist die Einnahme von nsNSAR eine Hauptursache für die Entstehung von gastroduodenalen Ulzera. Eine weitere wichtige Ursache ist die Einnahme von ASS, auch in niedriger Dosis als Dauertherapie [554]. Insgesamt ist die Datenlage zur Epidemiologie unkomplizierter gastroduodenaler Ulzera eingeschränkt, aber sehr umfangreich bezogen auf gastroduodenale Ulkusblutungen [541, 542, 544, 555–560]. Für diese ist insbesondere das Risiko durch eine Dauertherapie mit nsNSAR sowie mit niedrig dosiertem ASS gut belegt. In manchen Regionen übersteigen diese Medikamente bereits die *H. pylori*-Infektion in ihrer Bedeutung für Ulkusblutungen [561].

EMPFEHLUNG 7.2 (NEU 2021)

Liegen bei gastroduodenaler Ulkuskrankheit keine *H. pylori*-Infektion oder ASS- und/oder NSAR-Medikation vor, sollte nach weiteren, seltenen Ursachen gesucht werden (► Tab. 11). Sofern keine Ursachen zu finden sind, besteht ein idiopathisches Ulkus.
[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Neben der *H. pylori*-Infektion und der ASS-/NSAR-Einnahme kommen zahlreiche andere Erkrankungen als seltene Ursachen für gastroduodenale Ulzera in Frage. Zu diesen seltenen Ursachen gehören: Morbus Crohn, eosinophile Gastroduodentitis, systemische Mastozytose, Vaskulitiden und Ischämien sowie Tumore (z. B. Gastrinome), Metastasen und andere konsumierende Erkrankungen. Bei immunkompromittierten oder immunsuppressiv behandelten Patienten (HIV-Infektion, nach Organtransplantation) treten

► Tab. 11 Seltene Ursachen für Magen- und/oder Duodenalulzera.

Entzündliche Erkrankungen

- eosinophile Gastroenteritis
- Morbus Crohn
- Morbus Behcet
- Sarkoidose
- Vaskulitiden

Idiopathisch

Infektionen

- CMV
- HSV
- Candida, EB-Virus, Helicobacter heilmannii, Mucorales, Mykobakterien, Treponema pallidum

Ischämien oder Nekrosen

- kürzlich durchgeführte transarterielle Chemoembolisation (TACE), kürzlich durchgeführte perkutane Strahlentherapie oder Radioembolisation (SIRT), kürzlich durchgeführtes Coiling (am Magen oder Duodenum)
- Crack-Kokain-Abusus
- Amphetamin-Abusus

Medikamenten-induziert oder -assoziiert

- SSRI
- Biphosphonate, Kalium
- Sirolimus, Mycophenolat,
- Chemotherapie (z. B. 5-FU oder MTX)
- Spironolaktone

Neuroendokrine Tumoren bzw. Mediator-induziert

- Gastrinome (incl. MEN-1)
- systemische Mastozytose
- Basophilie bei myeloproliferativen Erkrankungen (basophile Leukämie, CML)

Obstruktion

- Duodenalstenose, z. B. bei Pankreas anulare

Postoperativ

- Antrum-Ausschluss
- Magen-Bypass

Schwere Erkrankungen („Stressulzera“)

- bei Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, SHT mit neurochirurgischer OP,
- Leber-/Nierenversagen
- andauernde mechanische Beatmung

Tumorinfiltration

- z. B. bei Pankreaskarzinom

gehäuft virale Infektionen oder Reaktivierungen (CMV, EBV, HSV) mit gastroduodenalen Ulzera auf [562–565]. Eine erhöhte Exposition im Strahlenfeld einer erfolgten Radiotherapie oder durch interne Radiotherapie (z. B. im Rahmen einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT)) kann gastrointestinale Ulzera im gesamten Gastrointestinaltrakt verursachen [566–571]. Als Nebenwirkung einer immunonkologischen Therapie sind gastroduodenale Ulzera im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen selten, vor dem Hintergrund des immer breiteren Einsatzgebietes moderner onkologischer Therapiekonzepte jedoch von zunehmender Frequenz [566–568].

Die Therapie richtet sich jeweils nach der Grunderkrankung bzw. dem Nebenwirkungsmanagement, beinhaltet aber in der Regel eine PPI-Therapie bis zur Abheilung der Läsionen, ohne dass hierfür Evidenz vor dem Hintergrund kontrollierter Studien besteht.

► **Tab. 12** Assoziation von non-*H. pylori* Risikofaktoren mit gastroduodenalen Ulzera bzw. Ulkus-Blutungen/Komplikationen.

	gastroduodenale Ulzera	Ulkus-Blutung/-Komplikationen
	Alter > 60 Jahre	Alter > 60 Jahre
Risikofaktoren	Ulkus-Anamnese	Ulkus-Anamnese
	Medikamente: nsNSAR, ASS	Medikamente: nsNSAR, ASS, SSRI, P ₂ Y ₁₂ -Inhibitoren, Antikoagulanzen (DOAK, VKA, Heparine, selektive FaktorX-Inhibitoren), systemische Steroide
	Andere Risikofaktoren: schwere Begleiterkrankungen [#] , schwere psychosoziale Belastungen, Rauchen	Andere Risikofaktoren: schwere Begleiterkrankungen [#]

Auch wenn das Alter einen Risikofaktor darstellt, rechtfertigt es nicht per se eine PPI-Prophylaxe (siehe 7.5 und 7.9)

[#] siehe ► **Tab. 11**.

Bei einem geringen Teil der Patienten findet sich trotz sorgfältiger Abklärung keine Ursache der Ulzera (idiopathische Ulzera).

STATEMENT 7.3 (NEU 2021)

Risikofaktoren für das Auftreten von gastroduodenalen Ulzera sind ein Alter > 60 Jahren, eine Ulkus-Anamnese und das Vorliegen von Ulkursorachen (siehe Statements 7.1 und 7.2 sowie ► **Tab. 11**).

[Starker Konsens]

Kommentar:

Risikofaktoren für das Auftreten von unkomplizierten gastroduodenalen Ulzera sind höheres Lebensalter, eine Ulkus-Vorgeschichte sowie das Vorliegen von häufigen oder seltenen Ulkursorachen [554]. Dabei besteht keine feste Altersgrenze bei 60 oder 65 Jahren sondern eine zunehmende Häufigkeit mit dem Alter [572]. Weit umfangreicher ist die Literatur bezogen auf gastroduodenale Ulkuskomplikationen, insbesondere Blutungen [557, 560, 572–575]. Zu den Risikofaktoren gehören insbesondere auch schwere Begleiterkrankungen [573]. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen [554] und besonders schwere psychosoziale Belastungssituationen (z. B. nach Erdbeben) [576–578]. Eine Wirksamkeit einer PPI-Prophylaxe wurde allerdings für diese nicht beschrieben, weshalb diese Risikofaktoren nur im Kommentar genannt sind (► **Tab. 12**).

STATEMENT 7.4 (MODIFIZIERT 2021)

Risikofaktoren für das Auftreten von Ulkus-Komplikationen (Blutung und/oder Perforation) sind ein Alter > 60 Jahre, eine Ulkus-Anamnese, die Einnahme von gerinnungsaktiven Substanzen (ASS, P₂Y₁₂ Inhibitoren, Antikoagulanzen), das Vorliegen schwerer sonstiger Erkrankungen und das Vorliegen von sonstigen Ulkursorachen (siehe 7.1 und 7.2). Ein erhöhtes Risiko von Ulkus-Komplikationen (Blutung und/oder Perforation) besteht bei Steroiden nur als Komedikation zu NSAR.

[Konsens]

Kommentar:

Als Risikofaktoren für eine Ulkuskompliation wurden ein Alter > 60 Jahre, eine Ulkus in der Anamnese und die Einnahme von Antikoagulanzen beschrieben [543, 579–582]. Zu den Antikoagulanzen, die als Risikofaktor für das Auftreten einer Ulkus-Komplikation gelten, gehören sowohl Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als auch direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs), selektive Faktor-Xa-Hemmer (Fondaparinux) und Heparine. Weitere Risikofaktoren für eine Ulkus-Komplikation sind das Vorliegen eines Malignoms, einer fortgeschrittenen Erkrankung der Nieren, der Leber, der Lunge und/oder einer fortgeschrittenen kardiovaskulären Erkrankung oder eines Diabetes mellitus [543, 580, 583–588].

Hinweis:

Zur Testung auf eine *H. pylori*-Infektion vor Antikoagulation wird auf Empfehlung 3.16 verwiesen.

EMPFEHLUNG 7.5 (NEU 2021)

Wenn eine Therapie mit nsNSAR begonnen wird, soll gleichzeitig eine prophylaktische Therapie mit einem PPI durchgeführt werden, sofern ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines gastroduodenalen Ulkus und/oder einer Ulkuskompliation (siehe Statement 7.3 sowie 7.4) vorliegt. Wenn nur der Risikofaktor Alter > 60 Jahren und sonst kein Risikofaktor vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht erforderlich.

[Starke Empfehlung, starker Konsens] (Klug entscheiden)

Kommentar:

Zahlreiche nsNSAR sind als Ursache für gastroduodenale Ulzera sowie Ulkusblutungen bekannt [541]. Prospektiv randomisierte Studien [548, 589, 590] sowie zwei Metaanalysen [591, 592] konnten zeigen, dass die gleichzeitige Gabe eines PPI, eines H₂-Rezeptorantagonisten oder von Misoprostol sowohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ulkus als auch die Rate an Ulkusblutungen signifikant senkt. Unter den gastroprotektiven Substanzen sind PPI mit deutlichem Abstand am wirksamsten [592, 593] (► **Tab. 13**).

► **Tab. 13** Empfehlungen einer PPI-Prophylaxe in Abhängigkeit des klinischen Szenarios und der Medikation [Starker Konsens].

Klinisches Szenario		PPI Prophylaxe
Vorliegen von Risikofaktoren altersunabhängig	nsNSAR-Dauertherapie	soll
	Coxib-Dauertherapie	sollte
	Monotherapie als Dauertherapie: ASS, P ₂ Y ₁₂ Inhibitoren, DOAK, VKA	sollte
Gastroduodenale Blutung (PPI Prophylaxe bei Fortsetzung der medik. Therapie)	Monotherapie als Dauertherapie: SSRI	kann
	unter nsNSAR	soll
	unter ASS, P ₂ Y ₁₂ -Inhibitoren, DOAK, VKA	soll
	unter systemischer Steroidtherapie	sollte
Therapie mit zwei gerinnungsaktiven Substanzen		soll
SSRI Therapie	Co-Medikation: nsNSAR, Coxibe, ASS, P ₂ Y ₁₂ -Inhibitoren	sollte
	Co-Medikation: DOAK, VKA	kann
Intensivpatienten	Risikofaktoren: invasive Beatmung > 48 h oder wenn mind. 2 RF erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufenthalt > 1 Woche ▪ Sepsis ▪ ARDS ▪ Leber ▪ Nierenversagen ▪ Polytrauma ▪ Verbrennungen ▪ Hochdosierte Steroidtherapie 	sollte

EMPFEHLUNG 7.6 (MODIFIZIERT 2021)

Wird anstelle eines nsNSAR ein Coxib gegeben, sollte eine Dauerprophylaxe mit einem PPI erfolgen, wenn ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines gastroduodenalen Ulkus oder einer Ulkuskomplikation (siehe Statement 7.3 sowie 7.4) vorliegt. Werden gleichzeitig ein P₂Y₁₂ Inhibitor oder ASS oder Antikoagulanzen oder ein SSRI gegeben, soll eine PPI-Prophylaxe erfolgen.

[Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Coxibe zeigen im Vergleich zu nsNSAR eine deutlich verminderte Rate an gastroduodenalen Ulzera sowie Ulkusblutungen [592]. Damit sind sie bei den meisten Patienten mit einer geplanten NSAR-Dauertherapie eine gleichwertige Alternative zu einer Kombination eines nsNSAR mit einem PPI [591, 594]. Bei Hochrisikopatienten ist allerdings die Kombination eines Coxibs mit einem PPI sicherer als eine Monotherapie mit einem Coxib [595]. Für mehrere Risikogruppen wurde gezeigt, dass die Kombination von Coxib mit einer PPI-Therapie die Häufigkeit von gastroduodenalen Ulzera bzw. Ulkusblutungen signifikant gegenüber einer Monotherapie mit einem Coxib oder nsNSAR plus PPI-Therapie senkt. Dies betrifft insbesondere Patienten über dem 60. Lebensjahr [548], Patienten mit Ulkusanamnese oder Ulkusblutung [548, 595, 596] und Patienten, die eine Antikoagu-

lation mit einem VKA erhielten [597, 598]. Bei der Untersuchung von Kombinationstherapien zeigte sich neben der gefährlichen Kombination von nsNSAR mit Kortikosteroiden sowie Antikoagulantien die Kombination von Coxiben mit einem SSRI als signifikant gefährlicher, wohingegen die Kombination eines Coxibs mit Kortikosteroiden in dieser Studie keine erhöhte Rate an Ulkusblutungen zeigen konnte [598].

EMPFEHLUNG 7.7 (MODIFIZIERT 2021)

Wenn unter einer Dauertherapie mit nsNSAR ein gastroduodenales Ulkus und/oder eine obere gastrointestinale Ulkusblutung auftritt, sollten das nsNSAR bis zur Abheilung der Läsionen abgesetzt werden und anschließend im Falle einer erneuten Gabe eine dauerhafte PPI-Prophylaxe erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine randomisierte Studie konnte zeigen, dass eine alleinige Ranitidin-Therapie bei fortgeführter nsNSAR-Therapie nicht in der Lage war nsNSAR-induzierte Ulzera signifikant zur Abheilung zu bringen. Wurde jedoch gleichzeitig das nsNSAR abgesetzt, wurde gegenüber nsNSAR plus Placebo eine signifikant höhere Abheilung erreicht [599].

Verweis auf Empfehlung 3.19:

Patienten, die unter nsNSAR eine gastroduodenale Blutung entwickeln, sollen auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

EMPFEHLUNG 7.8 (NEU 2021)

Nach Auftreten einer Ulkuskomplikation soll eine Dauerprophylaxe mit einem PPI immer dann erfolgen, wenn die NSAR-Medikation fortgesetzt wird. Dies gilt auch, wenn eine begleitende *H. pylori*-Infektion erfolgreich behandelt wurde (s. Kapitel der AG 3).

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In einer prospektiv randomisierten Studie aus Hongkong wurde bei Patienten nach gastro-duodenaler Blutung plus *H. pylori*-Infektion eine alleinige Eradikationstherapie mit einer alleinigen Omeprazol-Therapie verglichen. Dabei war der PPI wesentlich wirksamer als die Eradikationstherapie (4,4 versus 18,8 %) [600]. Insofern ist eine dauerhafte PPI-Prophylaxe von entscheidender Bedeutung. Inwieweit in dieser Situation eine vorausgegangene Eradikation von Vorteil ist, ist bisher nicht untersucht. Insofern wäre auch eine alleinige PPI-Prophylaxe eine gut vertretbare Therapie. Allerdings zeigt eine Fall-Kontroll-Studie, dass bei Patienten mit einer gastroduodenalen Ulkusblutung ein relatives Risiko von 8 bestand, wenn gleichzeitig eine *H. pylori*-Infektion bestand und ein NSAR eingenommen wurde [601]. Daher könnte eine Eradikation einen positiven Effekt haben.

EMPFEHLUNG 7.9 (MODIFIZIERT 2021)

Wenn eine Monotherapie mit ASS, einem P₂Y₁₂ Inhibitor, DOAK oder VKA durchgeführt wird, sollte eine PPI-Prophylaxe erfolgen, sofern mindestens ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines gastroduodenalen Ulkus und/oder einer Ulkuskomplikation (siehe Statements 7.3 und 7.4) vorliegt. Wenn nur der Risikofaktor Alter > 60 Jahren und sonst kein Risikofaktor vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht erforderlich.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine ASS-Dauertherapie erhöht das Risiko, ein gastroduodenales Ulkus zu entwickeln [602–605]. Das Risiko für eine gastroduodenale Blutung ist bei anderen gerinnungsaktiven Medikamenten auch erhöht [606–613]. Bezogen auf ASS steigt das Risiko mit höheren Dosierungen und dem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion an [614].

Geringe Evidenz aus Fallkontroll- und Kohortenstudien deutet an, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Aldosteronantagonisten Spironolacton und dem Auftreten gastrointestinaler Blutungen geben könnte. Bei fehlender Kausalität und unzureichender Evidenzlage ergeben sich daraus aktuell keine belastbaren Empfehlungen.

Sowohl populationsbasierte Daten als auch prospektive randomisierte Studien zeigen die Wirksamkeit einer PPI-Prophylaxe im Hinblick auf eine Reduktion schwerer Blutungsereignisse [615, 616]. Meta-Analysen publizierter prospektiver Studien belegen, dass PPIs in der Prävention von Ulzera und Blutungen den H₂-Rezeptorantagonisten überlegen sind [550, 593, 617, 618].

Verweis auf Empfehlung 3.18

Patienten, die unter ASS, P₂Y₁₂ Inhibitoren, oder DOAK eine gastroduodenale Blutung entwickeln, sollen auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.

EMPFEHLUNG 7.10 (NEU 2021)

Nach Auftreten einer Ulkuskomplikation unter Thrombozytenaggregationshemmung und/oder Antikoagulation soll bei *H. pylori*-negativen Patienten sowie auch nach erfolgreicher Eradikationstherapie bei zuvor *H. pylori*-positiven Patienten eine Dauerprophylaxe mit einem PPI erfolgen, wenn die Thrombozytenaggregationshemmung und/oder Antikoagulation fortgesetzt wird.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Zu der Frage, ob eine *H. pylori*-Testung plus Eradikation bei Patienten mit gerinnungsaktiver Medikation und stattgehabter gastroduodenaler Blutung sinnvoll ist, gibt es lediglich eine prospektiv randomisierte Studie. Diese zeigte für niedrig dosiertes ASS, dass eine erneute Blutung nach einer Eradikation eines *H. pylori*-positiven Ulkus plus ASS selten ist [619]. Insofern hat die Eradikation mutmaßlich einen positiven Effekt. Wichtiger ist aber, dass bei negativem Testergebnis eine Hochrisiko-Situation besteht. Diese Patienten sollten dauerhaft eine PPI-Prophylaxe erhalten. Insofern müssen Patienten mit stattgehabten Ulkusblutungen und negativem *H. pylori*-Testergebnis besonders konsequent auf Dauer therapiert werden. Auch bei einer Komedikation mit einem DOAK kann vermutlich das Risiko für eine Rezidivblutung durch eine Eradikationstherapie gesenkt werden [620]. Studien zu P₂Y₁₂ Inhibitoren und VKA liegen zu dieser Frage nicht vor (indirekte Evidenz).

EMPFEHLUNG 7.11 (NEU 2021)

Tritt unter einer Monotherapie mit einem P₂Y₁₂ Inhibitor eine gastroduodenale Ulkusblutung auf, kann in Ergänzung zu einer dauerhaften PPI-Prophylaxe eine Umstellung auf ASS erwogen werden, wenn dies aus kardiovaskulärer Sicht vertretbar ist.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Das optimale Management der Patienten, die zur Sekundärprophylaxe eines kardiovaskulären Ereignisses einen anderen Thrombozytenaggregationshemmer als ASS einnehmen und hie-

runter eine Ulkusblutung entwickeln, ist in prospektiven klinischen Studien nicht untersucht. Eine Änderung der Thrombozytenaggregationshemmung sollte auf individualisierter Basis und unter strenger Berücksichtigung der Indikation zur Therapie erfolgen. Wenn es aus kardio-vaskulärer Sicht vertretbar ist, sollte ein Wechsel auf einen P₂Y₁₂ Inhibitor mit niedrigerem Blutungsrisiko erfolgen [621]. Obschon eine Clopidogrel-Therapie das Risiko für eine peptische Ulkusblutung erhöht, ist die Fortführung einer Clopidogrel-Therapie nach Ulkusblutung nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [622]. Bei Patienten mit einer Anamnese für ein peptisches Ulkus treten unter einer Clopidogreltherapie in einer retrospektiven longitudinalen Kohortenstudie bei 12 % der Patienten innerhalb eines Jahres Ulkuskomplikationen (Blutung oder Perforation) auf [623]. Eine populationsbasierte retrospektive Kohortenstudie mit 14 627 Patienten, die in der Vergangenheit eine schwere Komplikation eines peptischen Ulkus erlitten hatten und eine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zur Sekundärprävention eines kardiovaskulären Ereignisses einnahmen (12 001 ASS, 2626 Clopidogrel), zeigte eine Inzidenz für eine erneute Krankenhausaufnahme wegen einer schweren gastrointestinalen Komplikation von 0,125 pro Personenjahr unter ASS, von 0,103 pro Personenjahr unter ASS und PPI, von 0,128 pro Personenjahr unter Clopidogrel und von 0,152 pro Personenjahr unter Clopidogrel und PPI. Die zusätzliche Einnahme eines PPI zu ASS senkte das Hospitalisationsrisiko wegen einer GI-Komplikation signifikant (Hazard Ratio [HR] = 0,76; 95 % CI, 0,64–0,91). Unter Clopidogrel hatte die zusätzliche Einnahme eines PPI diesen Effekt nicht (HR = 1,08; 95 % CI, 0,89–1,33) [624]. Ein systematisches Review mit Meta-Analyse der publizierten Studien zum Wiederauftreten gastrointestinaler Komplikationen unter Clopidogrel, Clopidogrel plus PPI und ASS plus PPI zeigt keinen Unterschied zwischen den drei Regimen. Vor allem aufgrund der Kosteneffektivität empfehlen die Autoren für Patienten mit hohem Risiko für eine obere GI-Blutung die Gabe von ASS plus PPI für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse [625]. Zu neueren P₂Y₁₂ Inhibitoren liegen keine Daten aus hochqualitativen Studien vor.

EMPFEHLUNG 7.12 (NEU 2021)

Wenn unter einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden ein gastroduodenales Ulkus und/oder eine Ulkuskomplikation (z. B. Blutung) auftreten, sollte neben dem Ausschluss einer Infektion mit *H. pylori* nach Möglichkeit ein Wechsel auf ein anderes Medikament zusätzlich zu einer PPI-Therapie erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte die niedrigst mögliche Steroiddosis gegeben werden und eine PPI-Propylaxe erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Auch wenn systemische Kortikosteroide per se nicht ulzerogen sind, können sie insbesondere bei stationären Patienten deutlich gehäuft zu gastroduodenalen Ulkusblutungen führen [626]. Dies betrifft in besonderem Maße Patienten, die zugleich NSAR ein-

nehmen [598], und sehr wahrscheinlich auch Patienten mit relevanter Komorbidität. Mutmaßlich kann eine Eradikation einer *H. pylori*-Infektion den Verlauf auch günstig beeinflussen, auch wenn eine retrospektive Fallserie dies nicht eindeutig nachweisen konnte [560]. Damit eine Abheilung stattfinden kann, sollten systemische Kortikosteroide, wann immer möglich, zumindest für die Dauer der Abheilung pausiert bzw. durch andere Therapien ersetzt werden. Falls dies nicht möglich ist, muss von einer Dosis-Wirkungsbeziehung ausgegangen und deshalb die niedrigst mögliche Dosis eingesetzt werden.

EMPFEHLUNG 7.13 (NEU 2021)

Wenn eine Therapie mit SSRI durchgeführt wird, sollte eine PPI-Prophylaxe erfolgen, sofern in der Vorgeschichte ein Ulkus und/oder einer Ulkuskomplikation aufgetreten ist oder eine Komedikation mit einem nsNSAR, einem Coxib oder einem P₂Y₁₂ vorliegt.

[Empfehlung, starker Konsens]

Wenn eine Komedikation mit einem Antikoagulant (DOAK oder VKA) vorliegt, kann eine PPI-Prophylaxe erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram und Sertralin werden zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt. Die Freisetzung von Serotonin aus den Thrombozyten spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der hämostatischen Reaktion auf eine Gefäßverletzung. Der größte Serotonin Speicher in unserem Körper liegt in den Thrombozyten. Serotonin wird aus dem Blutkreislauf durch Serotonin-Transporter neben neuronalen Strukturen auch in die Blutplättchen aufgenommen. In therapeutischer Dosierung blockieren Fluoxetin und andere SSRI die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten.

Mehrere populationsbasierte Studien und auch Metaanalysen zeigen unter der Einnahme von SSRI ein erhöhtes Risiko für nicht-variköse obere gastrointestinale Blutungen mit einer OR von etwa 1,55 (95 % CI 1,35–1,78) [627–629]. Die gleichzeitige Einnahme von NSAR, oralen Antikoagulantien oder P₂Y₁₂ Inhibitoren erhöht das Risiko signifikant [627, 628, 630–632]. Eine Metaanalyse aus vier Beobachtungsstudien mit insgesamt 153 000 Patienten ergab eine Verdopplung des relativen Risikos gastrointestinaler Blutungen unter SSRI (Odds Ratio 2,36), eine Verdreifachung unter NSAR (Odds Ratio 3,16) und eine Erhöhung um den Faktor 6 unter der Kombination aus SSRI und NSAR (Odds Ratio 6,33). Die Number-needed-to-harm (NNH) betrug für Patienten über 50 Jahre unter SSRI 318 pro Jahr und unter SSRI plus NSAR 82 pro Jahr. Bei Patienten mit einer Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte war das Risiko noch deutlicher erhöht: Sie wiesen eine NNH von 70 pro Jahr unter SSRI und 19 pro Jahr unter SSRI plus NSAR auf. Eine Subgruppenanalyse von 101 Fällen zeigte, dass die Blutungen durchschnittlich nach einer 25-wöchigen Gabe von SSRI auftraten [627].

Durch die gleichzeitige Einnahme eines PPI kann dieses Risiko signifikant gesenkt werden [629, 633]. Eine Fall-Kontrollstudie an 1321 Patienten mit oberer-GI-Blutung und 10 000 Kontrollen zeigt, dass eine säuresupprimierende Therapie die OR für eine Blutung auf eine OR von 1,4; (95 % CI, 0,8–2,3) im Vergleich zu einer OR 2,0 (95 % CI, 1,5–2,8) ohne säuresupprimierende Therapie senkt. Noch ausgeprägter ist dieser Effekt bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR (OR, 9,1; 95 % CI, 4,8–17,3 ohne Säuresuppression vs. OR, 1,1; 95 % CI, 0,3–3,4 unter Säuresuppression), oder P₂Y₁₂ Inhibitoren in Kombination mit SSRI (OR 4,7; 95 % CI, 2,6–8,3 ohne Säuresuppression vs. OR, 0,8; 95 % CI, 0,3–2,5 mit Säuresuppression) [633].

EMPFEHLUNG 7.14 (MODIFIZIERT 2021)

Wenn unter einer Monotherapie mit ASS, einem P₂Y₁₂ Inhibitor, DOAK oder VKA eine obere gastroduodenale Ulkusblutung eintritt, sollte bei Therapiefortführung eine dauerhafte PPI-Prophylaxe erfolgen. Im Falle einer gastroduodenalen Ulkusblutung unter einer Dauertherapie mit ASS sollte keine Umstellung auf eine Monotherapie mit einem P₂Y₁₂ Inhibitor erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Wenn eine klinisch erforderliche Dauertherapie mit ASS oder sonstigen gerinnungsaktiven Substanzen durchgeführt wird und darunter eine obere gastrointestinale Blutung auftritt, kann das Risiko für eine erneute Blutung nach Wiederaufnahme der Medikation durch die zusätzliche Gabe eines PPI vermindert werden [634–636]. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Maastricht V/Florenz Konsensusreport [2]. Zusätzlich soll die Indikation für die ASS-Dauertherapie re-evaluiert werden und im Falle der Gabe als Primärprophylaxe abgesetzt werden, da drei aktuelle Studien keinen klaren Benefit durch eine ASS-Therapie im Hinblick auf die Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse zeigen und diese in der aktuellen ESC-Leitlinie nicht empfohlen wird [637–641]. Hingegen ist eine zeitnahe Fortsetzung der ASS-Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten im Rahmen der Sekundärprophylaxe (z. B. nach PCI) von großer Bedeutung [642, 643]. Bei Ulkusblutung unter einer Therapie mit einem DOAK oder VKA wegen Vorhofflimmerns ist die Implantation eines LAA-Occluders eine Option [644].

Zwei prospektive randomisierte, doppelblinde Studien haben nachgewiesen, dass eine Kombination aus Acetylsalicylsäure mit einem PPI das Risiko von gastroduodenalen Ulzera und Blutungen effektiver senkt als der Wechsel auf eine Monotherapie mit Clopidogrel [645, 646]. Die Heilungsraten von Ulzera unterscheiden sich nicht zwischen einer Kombinationstherapie aus PPI mit Aspirin gegenüber einer Kombinationstherapie aus PPI mit Clopidogrel [647]. Die Ergebnisse randomisierter Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf eine Überlegenheit einer PPI-Therapie gegenüber einer Behandlung mit H₂-Rezeptorantagonisten im Falle einer Ulkusblutung unter ASS [648, 649]. Nach einer Ulkusblutung unter P₂Y₁₂ Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

senkt in prospektiven Studien eine PPI-Therapie das Rezidivblutungsrisiko, nicht aber eine Therapie mit H₂-Rezeptorantagonisten [648–651]. Eine populationsbezogene Studie zeigt bei Patienten mit Ulkusanamnese unter Dabigatran eine Risikoreduktion für Blutungen durch eine PPI-Therapie [652]. Auch wenn keine Studien dazu vorliegen, darf man annehmen, dass gleiches für sonstige DOAK und VKA gilt.

EMPFEHLUNG 7.15 (GEPRÜFT 2021)

Im Falle einer gleichzeitigen Therapie mit zwei gerinnungsaktiven Substanzen soll eine Prophylaxe mit einem PPI erfolgen. *[Starke Empfehlung, starker Konsens] (Klug entscheiden)*

Kommentar:

Durch die gleichzeitige Gabe von ASS und Clopidogrel steigt die Odds Ratio für eine gastroduodenale Blutung von 1,8 (ASS) bzw. 1,1 (Clopidogrel) auf 7,1 [653, 654]. Ebenso erhöht sich durch die gleichzeitige Gabe von ASS und VKA die Blutungsrate signifikant [655–657]. Zusätzlich verstärkte eine Kombination von oraler Antikoagulationstherapie mit einer dualen Plättchenhemmung das Risiko gastrointestinaler Blutungen gegenüber einer Kombination mit einfacher Plättchenhemmung weiter [658]. Zwei prospektive randomisierte Studien zeigen, dass die Gabe eines PPI bei dualer Plättchenhemmung die Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen signifikant reduziert ohne die kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen [659, 660]. Da einige PPI hemmend auf das Zytochrom P450 2C19 (CYP2C19) wirken, das Clopidogrel und Prasugrel in seine aktiven Metaboliten biotransformiert, wurde die Sicherheit einer Kombination von PPI mit diesen Substanzen in Frage gestellt. Aussagen von Meta-Analysen zur Frage eines höheren Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Kombination von Clopidogrel mit PPI sind widersprüchlich [661, 662]. Eine Metaanalyse zu dem Thema kommt zu dem Ergebnis, dass die positiven Effekte der PPI-Medikation überwiegen [609].

In vitro-Untersuchungen zeigen, dass sich die PPI im Ausmaß der inhibierenden Effekte auf die Wirkung von Clopidogrel unterscheiden [663]. Diese Interaktion war mit Omeprazol deutlicher ausgeprägt als mit Pantoprazol. Dies könnte eine reduzierte Aktivierung von Clopidogrel unter einer PPI-Therapie zur Folge haben [664, 665]. Aus diesem Grunde besteht noch keine einheitliche Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC). Ein Teil der aktuellen ESC Statements empfiehlt eine regelhafte PPI-Therapie bei Patienten unter dualer Plättchenhemmung und bei Kombination einer dualen Plättchenhemmung mit oraler Antikoagulation [666]. Ein weiteres Konsensuspapier empfiehlt ebenso für duale Antiplättchentherapie (DAPT), aber auch für die duale Therapie mit einem P₂Y₁₂ Inhibitor und einem DOAK eine PPI-Medikation für die Zeitdauer der dualen Therapie [667]. Andererseits empfiehlt die 2019 erschienene Leitlinie zum chronischen koronaren Syndrom die zusätzliche Gabe eines PPI erst bei Vorliegen eines Risikofaktors für eine gastrointestinale Blutung [668].

Eine potenzielle Interaktion über das Cytochromsystem setzt die gleichzeitige Anwesenheit beider Medikamente im Plasma voraus. Bei der Plasmahalbwertszeit von Clopidogrel und PPIs von je-

weils wenigen Stunden könnte das Risiko einer Interaktion durch zeitversetzte Einnahme beider Präparate (eines der Präparate am Morgen, das andere am Abend) minimiert werden [669, 670].

EMPFEHLUNG 7.16 (MODIFIZIERT 2021)

M. Crohn-assoziierte, isolierte gastroduodenale Ulzera oder deren akut-entzündliche Komplikation (Stenose) sollten primär mit PPI und Glukokortikoiden behandelt werden. Bei refraktären oder ausgeprägten Ulzera sollte eine Therapieeskalation entsprechend der Leitlinie zum Morbus Crohn erfolgen. [Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Es liegen keine Studien vor, die die Therapie von M. Crohn-assoziierten gastroduodenalen Ulzera systematisch untersucht haben. Grundsätzlich ist aus der großen europäischen und amerikanischen Studie die Wirksamkeit einer Steroidtherapie für entzündliche Ulzera belegt [671, 672]. Vorbehalte gegen den Einsatz von Steroiden in dieser Situation sind daher wahrscheinlich nicht gerechtfertigt. PPI können, soweit aus Fallserien bekannt ist, das Abheilen von Crohn-assoziierten gastroduodenalen Ulzera günstig beeinflussen [673, 674]. Der Befall des oberen Gastrointestinaltraktes ist in der Regel mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert [675, 676]. In einer retrospektiven Fallserie wurden 11 von 19 Patienten mit anti-TNF- α Antikörpern behandelt (10 mit Infliximab und 1 mit Adalimumab). Es zeigte sich nach 12 Wochen eine mukosale Abheilung bei 72,7 % der mit anti-TNF- α Antikörper behandelten Patienten verglichen mit nur 12,5 % bei der Kontrollgruppe [7]. Über die Wirksamkeit von sonstigen Biologika ist bisher nichts berichtet.

EMPFEHLUNG 7.17 (NEU 2021)

Bei idiopathischen gastroduodenalen Ulzera soll eine hochdosierte PPI-Therapie zur Abheilung erfolgen. Nach Komplikationen und/oder Persistenz eines idiopathischen gastroduodenalen Ulkus soll eine PPI-Dauertherapie in Standarddosis erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Bei Ulkus-Persistenz kann alternativ eine chirurgische Therapie interdisziplinär diskutiert werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Mit dem Rückgang der Prävalenz einer Infektion mit *H. pylori* steigt der relative Anteil an *H. pylori*-negativen Ulzera an. Zumindest im asiatischen Raum scheint auch die absolute Zahl der idiopathischen Ulzera zuzunehmen [677]. Prospektive multizentrische Studien zeigen einen Anteil von 12–30 % der Patienten mit peptischem Ulkus, bei denen als Ursache weder eine Infektion mit *H. pylori* noch die Einnahme von ulzerogenen Medikamenten gefunden werden kann [677–679]. Für die Kategorisierung als idiopathisches Ulkus sollten sorgfältig andere mögliche Ursachen

ausgeschlossen werden (siehe Statement 7.2). Aufgrund der niedrigen Inzidenz von idiopathischen Ulzera liegen nur wenigen Studien zu ihren klinischen Charakteristika vor [680]. Der Anteil der idiopathischen Ulzera wird in einer retrospektiven Studie mit 25 % angegeben. Dabei werden als Risikofaktoren für das Auftreten idiopathischer Ulzera Alter (OR 3,52 95 % KI 1,63–7,59), männliches Geschlecht (OR 3,13, 95 % KI 1,89–5,18), Hospitalisation (OR 2,97 95 % KI 1,93–4,58) und Zahl der eingenommenen Medikamente (OR 2,81 95 % KI 1,18–6,74) angegeben. Häufigste Lokalisation ist das Antrum [681].

Die Heilungsraten von idiopathischen Ulzera unter säuresuppressiver Therapie sind geringer als bei *H. pylori* oder NSAR-induzierten Ulzera [682]. Auch wenn die meisten Studien zur PPI-Therapie bei peptischem Ulkus bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion oder NSAR-induzierten Ulzera durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass eine effektive Säurehemmung, z. B. mit Omeprazol 2 \times 40 mg oder einer anderen äquivalenten PPI-Dosierung, zur beschleunigten Abheilung idiopathischer Ulzera führt [680, 682]. Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie zeigt unter hochdosierter PPI-Therapie bei idiopathischen Ulzera eine Heilungsrate von 97,6 % [683].

Idiopathische peptische Ulzera zeigen höhere Rezidivraten als *H. pylori* oder NSAR induzierte Ulzera [684].

Patienten mit Blutung aus einem idiopathischen Ulkus weisen signifikant häufiger Rezidiv-ulkusblutungen und eine höhere Mortalität auf als Patienten mit *H. pylori*-assoziierten Ulzera. Ohne säuresuppressive Therapie treten Rezidivblutungen mit einer Inzidenz von 6,0 bis 13,4 % innerhalb eines Jahres auf [685, 686]. Unter einer Langzeittherapie mit 30 mg Lansoprazol/die betrug die Inzidenz einer erneuten Blutung bei idiopathischem Ulkus in einer prospektiven randomisierten Studie innerhalb von 24 Monaten 0,88 %, unter einer Therapie mit dem H₂-Rezeptorantagonist Famotidin 40 mg/die 2,63 %, ohne dass dieser Unterschied das Niveau einer statistischen Signifikanz erreichte [687]. Eine PPI-Dauertherapie nach idiopathischer Ulkusblutung ist daher begründet [688, 689].

EMPFEHLUNG 7.18 (NEU 2021)

Bei Intensivpatienten mit hohem Risiko einer gastroduodenalen Stressulcusblutung sollte eine medikamentöse Prophylaxe von Stressulzera und damit assoziierten Blutungen durchgeführt werden. Hierfür sollten Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) verwendet werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Stressulzera treten in Magen oder proximalem Duodenum als Folge von Perfusionsstörungen der Schleimhaut im Splanchnicus-Gebiet auf, die durch verschiedene schwere Erkrankungen oder pathophysiologische Konditionen verursacht sein können. Hierzu zählen als unabhängige Faktoren Gerinnungsstörungen und mechanische Beatmung >48 Stunden, darüber hinaus das Vorliegen von ≥ 2 der folgenden Konditionen: Intensivtherapie > 1 Woche, Sepsis, hypotensiver Schock, ARDS, Leber-, Nierenver-

sagen, großflächige Verbrennungen, Polytrauma, schweres Schädel-Hirntrauma mit neurochirurgischen Eingriffen, Z. n. kürzlich stattgefundenen Organtransplantation, hochdosierte Steroidtherapie > 250 mg/Tag, positive Ulkusanamnese [690–693]. Stressulkusblutungen steigern die ohnedies erhöhte Letalität dieser Risikopatienten signifikant. Durch Fortschritte in der Intensivtherapie sind Inzidenz und Letalität der Stressulkusblutung zuletzt deutlich gesunken [694]. Daher soll die medikamentöse Stressulkusprophylaxe auf die genannten Hochrisikokonstellationen beschränkt werden, v. a., wenn solche Patienten nicht frühzeitig enteral ernährt werden können [695, 696].

Umfangreiche Metaanalysen qualitativ relevanter neuerer Studien (2010–2017) zeigen, dass die Inzidenz klinisch relevanter Stressulkusblutungen durch medikamentöse Prophylaxe (PPI, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida, Sucralfat) vs. keine Prophylaxe oder Placebo signifikant um ca. 50 % reduziert wird. Der Benefit der Stressulkusprophylaxe wird nicht durch eine erhöhte Rate nosokomialer Pneumonien kompromittiert [697–699]. Zum selben Ergebnis kommt eine prospektive randomisierte Studie, in der ein PPI und Placebo verglichen wurden [161]. Im direkten Vergleich zwischen PPIs und H₂-Rezeptorantagonisten erweisen sich PPIs in Metaanalysen und in einer neuen, sehr großen, stark gepowerten, randomisierten, direkten Vergleichsstudie als signifikant effektiver. Die Protektion durch H₂-Rezeptorantagonisten ist dagegen nur ähnlich effektiv wie die durch Sucralfat [697–701]. Auch die effektivere Stressulkusprävention durch PPIs vs. H₂-Rezeptorantagonisten wird nicht durch eine höhere Rate nosokomialer Pneumonien kompromittiert [697–699]. Die im klinischen Alltag bevorzugte Verwendung eines PPI zur Stressblutungsprophylaxe entspricht daher der aktuellen Studienlage.

Die statistische Sicherheit der Metaanalysen wird jedoch durch teilweise unzureichend gepowerte Studien sowie durch Uneinheitlichkeit der Ergebnisse und Bias-Risiken eingeschränkt. Darüber können weder die Metaanalysen noch die bislang vorliegenden prospektiven Studien eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch antisekretorische Pharmaka nachweisen. Daher sind weitere hochqualitative randomisierte ausreichend gepowerte Studien erforderlich, in denen die Definition der nosokomialen Pneumonie und die Differenzierung ihres Subtyps der Atemungs-assoziierten Pneumonie einheitlich gehandhabt und die Maßnahmen zu deren Diagnostik und Prävention standardisiert werden, um so eine exaktere Beurteilung des Effekts der Stressblutungsprophylaxe auf die Gesamtmortalität zu ermöglichen.

Interessenkonflikt

Die Interessenerklärungen aller Expert*innen sind im Leitlinienreport aufgeführt.

Literatur

- [1] Sugano KJ, Tack J, Kuipers E et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64 (9): 1353–1367
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CAO et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the MaastrichtV/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6–30
- [3] Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449–1461
- [4] Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49 (3): 347–350
- [5] Fischbach W. Gastric mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 2 (2): 371–380
- [6] Huang JQ, Sridhar S, Chen Y et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1169–1179
- [7] Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (7): 851–856
- [8] Eslick GD, Lim LL, Byles JE et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2373–2379
- [9] Xue FB, Xu YY, Wan Y et al. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7 (6): 801–804
- [10] Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1636–1644
- [11] Brenner H, Arndt V, Stegmaier C et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159 (3): 252–258
- [12] Siman JH, Engstrand L, Berglund G et al. A. *Helicobacter pylori* and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (8): 933–940
- [13] Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330 (18): 1267–1271
- [14] Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: “complete remission after curing the infection.”. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 821–828
- [15] Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 59–97
- [16] Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62 (9): 1262–1269
- [17] Eröss B, Farkas N, Vincze A et al. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter* 2018; 23 (4): e12504
- [18] Shah SC, Tepler A, Peek RM et al. Association Between *Helicobacter pylori* Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis – A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (11): 2185–2198 e2183
- [19] Yalaki S, Pulat H, Ilhan A. Localization of *Helicobacter pylori* gastritis and the relation of existing histopathological features with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55 (1): 27–33
- [20] Usui G, Sato H, Shinozaki T et al. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Short-segment/Long-segment Barrett's Esophagus in a Japanese Population: A Large Cross-Sectional Study. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54 (5): 439–444
- [21] Sugimoto M, Murata M, Mizuno H et al. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020; 9 (9): 3007
- [22] Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (36): 6098–6107
- [23] Doorakkers E, Lagergren J, Santoni G et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter* 2020; 25 (3): e12688

- [24] Choi DS, Seo SI, Shin WG et al. Risk for Colorectal Neoplasia in Patients With *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11 (2): e00127
- [25] von Arnim U, Wex T, Link A et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (7): 825–830
- [26] Shah SC, Tepler A, Peek RM et al. Association Between *Helicobacter pylori* Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis – A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (11): 2185–2198 e2183
- [27] Narang M, Puri AS, Sachdeva S et al. Celiac disease and *Helicobacter pylori* infection in children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (6): 1178–1182
- [28] Bayrak NA, Tutar E, Volkan B et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease: Multi-center, cross-sectional study. *Helicobacter* 2020; 25 (3): e12691
- [29] Amlashi FI, Norouzi Z, Sohrabi A et al. A systematic review and meta-analysis for association of *Helicobacter pylori* colonization and celiac disease. *PLoS One* 2021; 16 (3): e0241156
- [30] Franchini M, Cruciani M, Mengoli C et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (2): 237–246
- [31] Marignani M, Angeletti S, Bordi C et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (6): 617–622
- [32] Suter PM, Golner BB, Goldin BR et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101 (4): 1039–1045
- [33] Lee AJ, Chung HH, Koh Y et al. *Helicobacter pylori* eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 9370
- [34] Jorgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R et al. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (12): 2010–2015
- [35] Su J, Zhou XY, Zhang Gy. Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (40): 14965–14972
- [36] Faraji F, Zarinfar N, Zanjani AT et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on migraine: a randomized, double blind, controlled trial. *Pain Physician* 2012; 15 (6): 495–498
- [37] Xu XW, Li L, Qin W et al. “Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis.”. *PLoS One* 2019; 14 (9): e022107
- [38] Mansori K, Dehghanbanadaki H, Naderpour S et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 601–607
- [39] Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (50): e18348
- [40] Fu P, Gao M, Yung KKL. Association of Intestinal Disorders with Parkinson’s Disease and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11 (3): 395–405
- [41] Cardenas VM, Boller F, Roman GC. *Helicobacter pylori*, Vascular Risk Factors and Cognition in U.S. Older Adults. *Brain Sci* 2019; 9 (12): 370
- [42] Dardiotis E, Sokratous M, Tsouris Z et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Guillain-Barre Syndrome: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020; 50 (5): e13218
- [43] Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schonlein purpura in children. *World J Clin Pediatr* 2016; 5 (1): 82–88
- [44] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–429
- [45] Wex T, Venerito M, Kreutzer J et al. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18 (12): 2109–2112
- [46] Michel A, Pawlita M, Boeing H et al. *Helicobacter pylori* antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut Pathog* 2014; 6: 10
- [47] Franck C, Hoffmann A, Link A et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany – a region at intermediate risk for gastric cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2017; 55 (7): 653–656
- [48] Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter Pylori* Infection in Early Childhood: Independent Contributions of Infected Mothers, Fathers and Siblings. *The American Journal of Gastroenterology* 2008; 104 (1): 182–189
- [49] Grimm W, Fischbach W. *Helicobacter pylori* infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (37): 1878–1883
- [50] Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100 (6): 1495–1501
- [51] Malaty HM, Evans DG, Evans DJ et al. *Helicobacter pylori* in hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103 (3): 813–816
- [52] Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35 (6): 742–745
- [53] Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health* 2005; 82 (3): 510–516
- [54] Malaty HM, Kim JG, Kim SD et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (3): 257–262
- [55] Nouraei M, Latifi-Navid S, Rezvan H et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14 (1): 40–46
- [56] Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C et al. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *JAMA* 2013; 309 (18): 1912–1920
- [57] Ikehara Y, Nishihara S, Yasutomi H et al. Polymorphisms of two fucosyltransferase genes (Lewis and Secretor genes) involving type I Lewis antigens are associated with the presence of anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (9): 971–977
- [58] Banatvala N, Mayo K, Megraud F et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168 (1): 219–221
- [59] Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenvoort J et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1480–1482
- [60] den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood. *Helicobacter* 2011; 16 (5): 405–409
- [61] Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolos D et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (9): 1128–1133
- [62] Lei G, Melanie NW, Elke R et al. Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: A population-based study among 9444 older adults from Germany. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39: 129–134

- [63] Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr* 2003; 45 (3): 203–208
- [64] Wu Y, Murray GK, Byrne EM et al. "GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression." *Nat Commun* 2021; 12 (1): 1146
- [65] Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B et al. "Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion." *Science* 2000; 287: 1497–1500
- [66] Link A, Langner C, Schirrmeyer W et al. *Helicobacter pylori* vacA genotype is a predominant determinant of immune response to *Helicobacter pylori* CagA. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (26): 4712–4723
- [67] Gutwerk A, Wex T, Stein K et al. *Helicobacter Pylori* Serology in Relation to Hepatitis C Virus Infection and IL28B Single Nucleotide Polymorphism. *J Clin Med* 2018; 7 (3): 44
- [68] Basso D, Zambon CF, Letley DP et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135 (1): 91–99
- [69] Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001; 121 (2): 310–316
- [70] Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T et al. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (7): 674–679
- [71] Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003; 8 (11): 987–991
- [72] Kivi M, Johansson AL, Reilly M et al. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133 (4): 645–652
- [73] Han SR, Zschausch HC, Meyer HG et al. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (10): 3646–3651
- [74] Kivi M, Johansson AL, Sorberg M et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (12): 5604–5608
- [75] Dolan B, Burkitt-Gray L, Shovelin S et al. The use of stool specimens reveals *Helicobacter pylori* strain diversity in a cohort of adolescents and their family members in a developed country. *Int J Med Microbiol* 2018; 308 (2): 247–255
- [76] Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896–897
- [77] Carter F, Seaton T, Yuan Y et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in the Bahamas. *West Indian Med J* 2012; 61 (7): 698–702
- [78] Jafar S, Jalil A, Soheila N et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran. *Iran J Pediatr* 2013; 23 (1): 13–18
- [79] Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *The Lancet* 2000; 355: 358–362
- [80] Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130 (1): 65–72; quiz 211
- [81] Osaki T, Zaman C, Yonezawa H et al. Influence of Intestinal Indigenous Microbiota on Intrafamilial Infection by *Helicobacter pylori* in Japan. *Front Immunol* 2018; 9: 287
- [82] Bastos J, Carreira H, La Vecchia C et al. Childcare attendance and *Helicobacter pylori* infection. *European Journal of Cancer Prevention* 2013; 22 (4): 311–319
- [83] Luman W, Zhao Y, Ng HS et al. *Helicobacter pylori* infection is unlikely to be transmitted between partners: evidence from genotypic study in partners of infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (5): 521–528
- [84] Stone MA, Taub N, Barnett DB et al. Increased risk of infection with *Helicobacter pylori* in spouses of infected subjects: observations in a general population sample from the UK. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 (32): 433–436
- [85] Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (7): 516–520
- [86] Sgambato D, Visciola G, Ferrante E et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in sexual partners of H. pylori-infected subjects: Role of gastroesophageal reflux. *United European Gastroenterol J* 2018; 6 (10): 1470–1476
- [87] Zhou LY, Song ZQ, Xue Y et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and the affecting factors: A follow-up study. *J Dig Dis* 2017; 18 (1): 47–55
- [88] Zhou G. *Helicobacter pylori* Recurrence after Eradication Therapy in Jiangjin District, Chongqing, China. *Gastroenterol Res Pract* 2020: 7510872. doi:10.1155/2020/7510872
- [89] Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330 (18): 1267–1271
- [90] Castro-Munoz LJ, Gonzalez-Diaz CA, Munoz-Escobar A et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* from the oral cavity of Mexican asymptomatic children under 5 years of age through PCR. *Arch Oral Biol* 2017; 73: 55–59
- [91] Vasapolli R, Schutte K, Schulz C et al. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology* 2019; 157 (4): 1081–1098.e3
- [92] Leung WK, Siu KL, Kwok CK et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (10): 2881–2884
- [93] Laporte R, Pernes P, Pronnier P et al. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection after outbreaks of gastroenteritis: prospective cohort survey in institutionalised young people. *Bmj* 2004; 329: 204–205
- [94] Schulz C, Schutte K, Koch N et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut* 2018; 67 (2): 216–225
- [95] Chen Z, Cai J, Chen YM et al. A meta-analysis of the association between the presence of *Helicobacter pylori* and periodontal diseases. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (22): e15922
- [96] Wei X, Zhao HQ, Ma C et al. The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0225247
- [97] Payao SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7 (1): 126–132
- [98] Moreira ED, Nassri VB, Santos RS et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (18): 2759–2763
- [99] Bui D, Brown HE, Harris RB et al. Serologic Evidence for Fecal-Oral Transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94 (1): 82–88
- [100] Klein PD, Graham DY, Gaillour A et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet* 1991; 337: 1503–1506
- [101] Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY et al. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67 (2): 201–206
- [102] Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res* 2015; 6 (4): 539–547
- [103] Farhadkhani M, Nikaeen M, Hassanzadeh A et al. Potential transmission sources of *Helicobacter pylori* infection: detection of H. pylori in vario-

- us environmental samples. *J Environ Health Sci Eng* 2019; 17 (1): 129–130
- [104] Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110 (4): 1031–1035
- [105] Lu Y, Redlinger TE, Avitia R et al. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68 (3): 1436–1439
- [106] Bai X, Xi C, Wu J. Survival of *Helicobacter pylori* in the wastewater treatment process and the receiving river in Michigan, USA. *J Water Health* 2016; 14 (4): 692–698
- [107] Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafari N et al. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiol* 2016; 16: 40
- [108] Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS et al. *Helicobacter pylori* in sheep milk. *The Lancet* 1999; 354. doi:10.1016/S0140-6736(99)01724-9
- [109] Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (5): 1396–1401
- [110] Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z et al. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med* 2017; 8 (3): 146–152
- [111] Siavoshi F, Sahraee M, Ebrahimi H et al. Natural fruits, flowers, honey, and honeybees harbor *Helicobacter pylori*-positive yeasts. *Helicobacter* 2018; 23 (2): e12471
- [112] Dubois A, Fiala N, Heman-Ackah LM et al. Natural gastric infection with *Helicobacter pylori* in monkeys: a model for spiral bacteria infection in humans. *Gastroenterology* 1994; 106 (6): 1405–1417
- [113] Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62 (6): 2367–2374
- [114] Momtaz H, Dabiri H, Souod N et al. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in cows, sheep, goats and human beings. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 61
- [115] Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E et al. The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16324
- [116] Kheyre H, Morais S, Ferro A et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; 91 (6): 657–674
- [117] Kim HY, Kim N, Kim SM et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Korean Health Personnel. *Gut Liver* 2013; 7 (6): 648–654
- [118] Peters C, Schablon A, Harling M et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 154
- [119] Sjomina O, Pavlova J, Niv Y et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018; 23 (Suppl. 1): e12514
- [120] Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47 (6): 641–646
- [121] Knippig C, Arand F, Leodolter A et al. Prevalence of *H. pylori*-infection in family members of *H. pylori* positive and its influence on the reinfection rate after successful eradication therapy: a two-year follow-up. *Z Gastroenterol* 2002; 40 (6): 383–387
- [122] Hu Y, Wan JH, Li XY et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46 (9): 773–779
- [123] Gebara EC, Faria CM, Pannuti C et al. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol* 2006; 33 (5): 329–333
- [124] Sun Y, Zhang J. *Helicobacter pylori* recrudescence and its influencing factors. *J Cell Mol Med* 2019; 23 (12): 7919–7925
- [125] Zhang Y, Dong Q, Tian L et al. Risk factors for recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication in Chinese children: A prospective, nested case-control study. *Helicobacter* 2020; 25 (5): e12749
- [126] Goodman KJ, O'Rourke K, Day RS et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in a US-Mexico cohort during the first two years of life. *Int J Epidemiol* 2005; 34 (6): 1348–1355
- [127] Rehmann A, Muller D, Krumbiegel P et al. Spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection in children. *Klin Padiatr* 2005; 217 (1): 15–17
- [128] Zhou Y, Ye Z, Huang J et al. High prevalence and low spontaneous eradication rate of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren aged 7–12 years. *Acta Paediatr* 2018. doi:10.1111/apa.14387
- [129] Duque X, Vilchis J, Mera R et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in Mexican schoolchildren: incidence and spontaneous clearance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (2): 209–216
- [130] Broussard CS, Goodman KJ, Phillips CV et al. Antibiotics taken for other illnesses and spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 (8): 722–729
- [131] Luzzo F, Suraci E, Larussa T et al. High exposure, spontaneous clearance, and low incidence of active *Helicobacter pylori* infection: the Sorbo San Basile study. *Helicobacter* 2014; 19 (4): 296–305
- [132] Danesh J, Appleby P, Peto R. How often does surgery for peptic ulceration eradicate *Helicobacter pylori*? Systematic review of 36 studies. *Bmj* 1998; 316: 746–747
- [133] Bair MJ, Wu MS, Chang WH et al. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* colonization in patients with partial gastrectomy: correlates with operative procedures and duration after operation. *J Formos Med Assoc* 2009; 108 (1): 13–19
- [134] Suh S, Nah JC, Uhm MS et al. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection after subtotal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (114): 646–648
- [135] Yoon K, Kim N, Kim J et al. Dynamic Changes in *Helicobacter pylori* Status Following Gastric Cancer Surgery. *Gut Liver* 2017; 11 (2): 209–215
- [136] Lin YS, Chen MJ, Shih SC et al. Management of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (18): 5274–5282
- [137] O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1986; 2: 1178–1181
- [138] Venerito M, Radunz M, Reschke K et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (7): 686–693
- [139] Weise F, Vieth M, Reinhold D et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the star project on gastric cancer research. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (2): 175–184
- [140] Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3 (10): 698–707
- [141] Zeng M, Mao XH, Li JX et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015; 386: 1457–1464
- [142] Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109 (1): 136–141
- [143] Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a

- single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (10): 2125–2129
- [144] Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB et al. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (7): 742–746
- [145] Gisbert JP, de la Morena F, Abairra V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1921–1930
- [146] Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (3): 323–328
- [147] Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 713–716
- [148] Gisbert JP, Pajares JM. Review article: ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (10): 1001–1017
- [149] Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P et al. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18 (5): 384–391
- [150] Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Montserrat A et al. Diagnostic accuracy of three monoclonal stool tests in a large series of untreated *Helicobacter pylori* infected patients. *Clin Biochem* 2016; 49 (9): 682–687
- [151] Fang YJ, Chen MJ, Chen CC et al. Accuracy of rapid *Helicobacter pylori* antigen tests for the surveillance of the updated prevalence of *H. pylori* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020; 119 (11): 1626–1633
- [152] Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R et al. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (46): 7340–7344
- [153] Gatta L, Perna F, Ricci C et al. A rapid immunochromatographic assay for *Helicobacter pylori* in stool before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 469–474
- [154] Best LM, Takwoingi Y, Siddique S et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012080
- [155] Formichella L, Romberg L, Bolz C et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20 (11): 1703–1710
- [156] Skrebinska S, Daugule I, Santare D et al. Accuracy of two plasma antibody tests and faecal antigen test for non-invasive detection of *H. pylori* in middle-aged Caucasian general population sample. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53 (7): 777–783
- [157] Schulz C, Kalali B, Vasapolli R et al. New accurate *Helicobacter pylori* rapid blood test based on combined FliD and CagA antibodies [accepted for conference presentation]. *Digestive Disease Week* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.008
- [158] Gong Y, Li Q, Yuan Y. Accuracy of testing for anti-*Helicobacter pylori* IgG in urine for *H. pylori* infection diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7 (4): e013248
- [159] Sjomina O, Pavlova J, Niv Y et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018; 23 (Suppl. 1): e12514
- [160] Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter* 2018; 23 (3): e12483
- [161] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (10): 1161–1181
- [162] Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40 (3): 342–345
- [163] El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999; 30 (1): 72–77
- [164] Sudraba A, Daugule I, Rudzite D et al. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20 (4): 349–354
- [165] Lan HC, Chen TS, Li AF et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 182
- [166] Craanen ME, Blok P, Dekker W et al. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992; 33 (5): 597–600
- [167] Stolte M, Muller H, Talley NJ et al. In patients with *Helicobacter pylori* gastritis and functional dyspepsia, a biopsy from the incisura angularis provides useful diagnostic information. *Pathol Res Pract* 2006; 202 (6): 405–413
- [168] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365–388. doi:10.1055/a-0859-1883
- [169] Ruggie M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36 (3): 228–233
- [170] Ono S, Dohi O, Yagi N et al. Accuracies of Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori*-Gastritis: Multicenter Prospective Study Using White Light Imaging and Linked Color Imaging. *Digestion* 2020; 101 (5): 624–630
- [171] East JE, Vleugels JL, Roelandt P et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy* 2016; 48 (11): 1029–1045
- [172] Banks M, Graham D, Jansen M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68 (9): 1545–1575
- [173] Gupta S, Li D, El Serag HB et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158 (3): 693–702
- [174] Laine L, Lewin DN, Naritoku W et al. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997; 45 (6): 463–467
- [175] Fallone CA, Loo VG, Lough J et al. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2 (1): 32–35
- [176] Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *Journal of advanced research* 2018; 13: 51–57
- [177] Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 2): S1–S9
- [178] Parihar V, Holleran G, Hall B et al. A combined antral and corpus rapid urease testing protocol can increase diagnostic accuracy despite a low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing routine gastroscopy. *United European Gastroenterol J* 2015; 3 (5): 432–436
- [179] Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Annals of translational medicine* 2015; 3 (1): 9
- [180] Moon SW, Kim TH, Kim HS et al. United Rapid Urease Test Is Superior than Separate Test in Detecting *Helicobacter pylori* at the Gastric Antrum and Body Specimens. *Clinical endoscopy* 2012; 45 (4): 392–396

- [181] Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (2): 280–322
- [182] Selgrad M, Tammer I, Langner C et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (43): 16245–16251
- [183] Ailloud F, Didelot X, Woltemate S et al. Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 2273
- [184] McNicholl AG, Ducons J, Barrio J et al. Accuracy of the Ultra-Rapid Urease Test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterología y hepatología* 2017; 40 (10): 651–657
- [185] Dechant FX, Dechant R, Kandulski A et al. Accuracy of Different Rapid Urease Tests in Comparison with Histopathology in Patients with Endoscopic Signs of Gastritis. *Digestion* 2020; 101 (2): 184–190
- [186] Koumi A, Filippidis T, Leontara V et al. Detection of *Helicobacter pylori*: A faster urease test can save resources. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (3): 349–353
- [187] Perna F, Ricci C, Gatta L et al. Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2005; 51 (3): 247–254
- [188] Brandi G, Biavati B, Calabrese C et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1756–1761
- [189] Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Calvet X et al. Occult *H. pylori* infection partially explains “false-positive” results of (13)C-urea breath test. *United European Gastroenterol J* 2015; 3 (5): 437–442
- [190] Lo CC, Lai KH, Peng NJ et al. Polymerase chain reaction: a sensitive method for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (25): 3909–3914
- [191] Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Casalots A et al. Real-time PCR improves *Helicobacter pylori* detection in patients with peptic ulcer bleeding. *PLoS One* 2011; 6 (5): e20009
- [192] Saez J, Belda S, Santibáñez M et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (10): 3233–3237
- [193] Bénégat L, Ducournau A, Lehours P et al. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter* 2018; 23 (5): e12512
- [194] Hyde DK, Lee J, Buckley M et al. Evaluation of antral biopsies used in the rapid urease test for *Helicobacter pylori* culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18 (1): 73–75
- [195] Chung WC, Jeon EJ, Oh JH et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2016; 48 (8): 899–903
- [196] Milani M, Moaddab Y, Sharifi Y. One piece biopsy for both rapid urease test and cultivation of *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Methods* 2019; 164: 105674
- [197] Urita Y, Hike K, Torii N et al. Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ¹³C-urea breath test. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (4): 744–747
- [198] Gurbuz AK, Ozel AM, Narin Y et al. Is the remarkable contradiction between histology and ¹⁴C urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* due to false-negative histology or false-positive ¹⁴C urea breath test? *The Journal of international medical research* 2005; 33 (6): 632–640
- [199] Osaki T, Mabe K, Hanawa T et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008; 57 (7): 814–819
- [200] Arroyo Vázquez JA, Henning C, Park PO et al. Bacterial colonization of the stomach and duodenum in a Swedish population with and without proton pump inhibitor treatment. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology* 2020; 4 (3): 405–409
- [201] Del Piano M, Anderloni A, Balzarini M et al. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the “gastric barrier effect” in patients chronically treated with PPI: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: S18–S26
- [202] Del Piano M, Pagliarulo M, Tari R et al. Correlation between chronic treatment with proton pump inhibitors and bacterial overgrowth in the stomach: any possible beneficial role for selected lactobacilli? *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (Suppl. 1): S40–S46
- [203] Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V et al. Masking of ¹³C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (1): 117–122
- [204] Capurso G, Carnuccio A, Lahner E et al. Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative ¹³C-urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (10): 1453–1460
- [205] Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 291–295
- [206] Vörhendi N, Soós A, Anne Engh M et al. Accuracy of the *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with peptic ulcer bleeding: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820965324
- [207] Peitz U, Leodolter A, Kahl S et al. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 17 (8): 1075–1084
- [208] Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol* 2013; 943: 279–287
- [209] Choi YJ, Kim N, Lim J et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2012; 17 (2): 77–85
- [210] van Leerdaam ME, van der Ende A, ten Kate FJ et al. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98 (4): 798–801
- [211] Kim JJ, Lee JS, Olafsson S et al. Low adherence to *Helicobacter pylori* testing in hospitalized patients with bleeding peptic ulcer disease. *Helicobacter* 2014; 19 (2): 98–104
- [212] Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D et al. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106 (3): 398–405
- [213] Sung JY, Laine L, Kuipers EJ et al. Towards personalised management for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2021; 70: 818–824
- [214] Tian XY, Zhu H, Zhao J et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (4): 285–292
- [215] Gatta L, Vakili N, Ricci C et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (5): 823–829
- [216] Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J* 2015; 3 (5): 429–431

- [217] Stoschus B, Domínguez-Muñoz JE, Kalhori N et al. Effect of omeprazole on *Helicobacter pylori* urease activity in vivo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (8): 811–813
- [218] Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (3): 553–557
- [219] Kodama M, Murakami K, Okimoto T et al. Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (1): 44–48
- [220] Savarino V, Bisso G, Pivari M et al. Effect of gastric acid suppression on ¹³C-urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (3): 291–297
- [221] Murakami K, Sato R, Okimoto T et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of (13)C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003; 38 (10): 937–941
- [222] Shimoyama T, Kato C, Kodama M et al. Applicability of a monoclonal antibody-based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Japanese journal of infectious diseases* 2009; 62 (3): 225–227
- [223] Haley KP, Gaddy JA. *Helicobacter pylori*: Genomic Insight into the Host-Pathogen Interaction. *International journal of genomics* 2015; 2015: 386905
- [224] Wüppenhorst N, Draeger S, Stüger HP et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (11): 3127–3133
- [225] Hofreuter D, Behrendt J, Franz A et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in an eastern German region. *Helicobacter* 2021; 26 (1): e12765
- [226] Mégraud F, Bruyndonckx R, Coenen S et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. Manuscript submitted for publication. *Gut* 2021. doi:10.1136/gutjnl-2021-324032
- [227] Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M et al. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (7): 1562–1566
- [228] Best LM, Haldane DJ, Keelan M et al. Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of *Helicobacter pylori* and correlation between agar dilution and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (10): 3138–3144
- [229] Grignon B, Tankovic J, Mégraud F et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 2002; 8 (1): 61–66
- [230] Perna F, Gatta L, Figura N et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (10): 2157–2161
- [231] Schmitt BH, Regner M, Mangold KA et al. PCR detection of clarithromycin-susceptible and -resistant *Helicobacter pylori* from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2013; 26 (9): 1222–1227
- [232] Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (11): 3600–3607
- [233] Oleastro M, Ménard A, Santos A et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (1): 397–402
- [234] Miendje Deyi VY, Burette A, Bentatou Z et al. Practical use of GenoType® HelicoDR, a molecular test for *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70 (4): 557–560
- [235] Liou JM, Chen CC, Chang CY et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (2): 450–456
- [236] Lauener FN, Imkamp F, Lehours P et al. Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical medicine* 2019; 8 (1). doi:10.3390/jcm8010053
- [237] Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003840
- [238] Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (9): 1409–1415
- [239] Leodolter A, Kulig M, Brasch H et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (12): 1949–1958
- [240] Liu CC, Lee CL, Chan CC et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (17): 2020–2024
- [241] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56 (6): 772–781
- [242] Sharma VK, Sahai AV, Corder FA et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (12): 1939–1947
- [243] Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 950–954
- [244] Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 19 (4): CD003840. doi:10.1002/14651858
- [245] Götz M, Anders M, Biecker E et al. S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 883–936
- [246] Banerjee S, Cash BC, Dominitz JA et al. ASGE Practice Guideline: The role of endoscopy in the management of peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (4): 663–668. doi:10.1016/j.gie.2009.11.026
- [247] Gielisse EAR, Kuyvenhoven JP. Follow-up endoscopy for benign-appearing gastric ulcers has no additive value in detecting malignancy. *Gastric Cancer* 2015; 18 (4): 803–809
- [248] Lee YB, Han J, Cho JH et al. Clinical outcomes of endoscopic surveillance for gastric ulcers in populations with a high prevalence of gastric cancer. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27 (5): 421–427
- [249] Rodriguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance – Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020; 52 (6): 491–497
- [250] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212–238
- [251] El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (7): 992–1002
- [252] Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal zone lymphoma: State-of-the-art treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (12): 90
- [253] Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 2016; 127 (17): 2082–2092
- [254] Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60: 747–758

- [255] Zullo A, Hassan C, Cristofari F et al. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 105–110
- [256] Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication: experience from a large prospective series. *GUT* 2004; 53: 34–37
- [257] Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B et al. Second cancers and Residual Disease in Patients Treated for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma by *Helicobacter pylori* Eradication and Followed for 10 Years. *Gastroenterology* 2012; 143: 936–942
- [258] Zullo A, Hassan C, Ridola L et al. Eradication Therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade Mucosa-associated Lymphoid Tissue lymphoma patients. A systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (10): 824–827
- [259] Al-Taie O, Al-Taie E, Fischbach W. Patients with *Helicobacter pylori* negative gastric marginal zone B-cell lymphoma (MZBCL) of MALT have a good prognosis. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1389–1393
- [260] Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. Experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687
- [261] Fischbach W, Dorlöchter C. Patients with gastric MALT lymphoma revealing persisting endoscopic abnormalities after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 593–599
- [262] Ferreri AJM, Gove S, Ponzone M. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of diffuse large B-cell and marginal zone lymphomas of the stomach. *Curr Opin Oncol* 2013; 25 (5): 470–479
- [263] Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621–2626
- [264] Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and *H. pylori* Prevalence. *J Clin Med* 2019; 8 (9): 1324. doi:10.3390/jcm8091324
- [265] Zhao B, Zhao J, Cheng WF et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (3): 241–247
- [266] Xu S, Wan X, Zheng X et al. Symptom improvement after *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia – a multicenter, randomized, prospective cohort study. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6 (9): 747–756
- [267] Zhao W, Zhong X, Zhuang X et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication and drug therapy in patients with functional dyspepsia. *Exp Ther Med* 2013; 6 (1): 37–44
- [268] Kim SEK, Park YS, Kim N et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19 (2): 233–243
- [269] Sodhi JS, Javid G, Zargar SA et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effect of its eradication on symptoms of functional dyspepsia in Kashmir, India. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (5): 808–813
- [270] Lan L, Yu J, Chen YL et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3242–3247
- [271] Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF et al. *Helicobacter pylori* Eradication in Functional Dyspepsia. HEROES Trial. *Arch Intern Med* 2011; 171 (21): 1929–1936
- [272] Koletzko L, Macke L, Schulz C et al. *Helicobacter pylori* eradication in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 40-41: 101637. doi:10.1016/j.bpg.2019.101637
- [273] Ford AC, Moayyedi P, Black CJ et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53 (1): 8–21. doi:10.1111/apt.16072
- [274] Harvey RF, Lane JA, Nair P et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations – the Bristol *Helicobacter* Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 394–400
- [275] Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol* 2013; 10: 168–174
- [276] Cullen D, Hawkey G, Greenwood D et al. *H. pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008; 13: 352–360
- [277] Nam SY, Choi IJ, Ryu KH et al. Effect of *Helicobacter pylori* Infection and its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2153–2162
- [278] Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M et al. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2924–2928
- [279] Xie T, Cui X, Zheng H et al. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195–1205
- [280] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1413–1417
- [281] Wang C et al. *Helicobacter pylori* Infection and Barrett’s Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 492–500
- [282] Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007–1013
- [283] Qian B, Shijie M, Shang L et al. Effect of *H. pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 121: 1120–1126
- [284] Rodriguez L, Faria CM, Geocz S et al. *Helicobacter pylori* Eradication does not influence Gastroesophageal Reflux Disease: a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (1): 56–63
- [285] Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129–135
- [286] Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 52: 172–178
- [287] Wang XT, Zhang M, Chen CY et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2016; 55 (9): 710–716. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.09.011
- [288] Mitsushige S, Masaki M, Hitomi M et al. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J. Clin. Med* 2020; 9: 3007. doi:10.3390/jcm9093007
- [289] Zhao Y, Li Y, Hu J et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Dig Dis* 2020; 38: 261–268. doi:10.1159/000504086
- [290] Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (9): 1401–1406
- [291] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated

- with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996; 334 (16): 1018–1022
- [292] Lundell L, Havu N, Miettinen P et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (5): 639–647
- [293] Hagiwara T, Mukaisho KI, Nakayama T et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut* 2011; 60 (5): 624–630
- [294] Song H, Zhu J, Lu DH. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD010623. doi:10.1002/14651858.CD010623.pub2
- [295] Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (12): 1706–1719
- [296] Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A et al. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (8): 1163–1175
- [297] Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A et al. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 379–388
- [298] Mukaisho KI, Hagiwara T, Nakayama T et al. Potential mechanism of corpus-predominant gastritis after PPI therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with GERD. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (34): 11962–11965
- [299] Lundell L, Vieth M, Gibson F et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (6): 649–663
- [300] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28–35
- [301] Jiang K, Jing X, Wen Y et al. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (11): 1898–1905
- [302] Seo SI, Park CH, You SCV et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 2021; 70 (11): 2066–2075
- [303] Arnold DM, Bernotas A, Nazi I et al. Platelet count response to H pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850–856
- [304] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231–1240
- [305] Kim BJ, Kim HS, Jang HJ et al. *Helicobacter pylori* Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology Research and Practice* 2018; 2018: 6090878. doi:10.1155/2018/6090878 eCollection 2018
- [306] Madisch A, Miehlke S, Neuber F et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (4): 473–479
- [307] Joo M. Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review. *J Pathol Med* 2017; 51 (4): 341–351
- [308] Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N et al. Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003; 42 (10): 971–977
- [309] Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K et al. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori* infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (10): 1909–1912
- [310] Yamada M, Sumazaki R, Adachi H et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (3): 182–185
- [311] Bayerdörffer E, Ritter MM, Hatz R et al. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*—is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut* 1994; 35 (5): 701–704
- [312] Madsen LG, Taskiran M, Madsen JL et al. Menetrier's disease and *Helicobacter pylori*. Normalization of Gastrointestinal Protein Loss after Eradication therapy. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (11): 2307–2312
- [313] Badov D, Lambert JR, Finlay M et al. *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in Menetrier's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (10): 1976–1979
- [314] Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Menetrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. *J Pathol Transl Med* 2016; 50 (1): 10–16
- [315] Chen Q, Zhou X, Tan W et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (49): e13528
- [316] Saghafi M, Abdolahi N, Orang R et al. *Helicobacter Pylori* Infection in Sjogren's Syndrome: Co-incidence or Causality? *Curr Rheumatol Rev* 2019; 15 (3): 238–241
- [317] Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu C et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007; 111 (3): 575–583
- [318] Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 1999; 53 (5): 223–226
- [319] Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. The dark side of Sjogren's syndrome: the possible pathogenic role of infections. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31 (5): 505–511
- [320] Xiong L-J, Tong Y, Wang Z-L et al. Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children? A meta-analysis. *World J Pediatr* 2012; 8: 301–308
- [321] Xiong L-J, Mao M. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schonlein purpura in children. *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 82–88
- [322] Hudak L, Jaraisy A, Haj S et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017; 22 (1). doi:10.1111/hel.12330. Epub 2016 Jul 13
- [323] Qu XH, Huang XL, Xiong P et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 886–896
- [324] Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR et al. Iron Status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: An international Multicentered study. *PLOS One* 2013; 8 (7): e68833
- [325] Duque X, Moran S, Mera R et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res* 2010; 41 (1): 38–45
- [326] Herter-Aeberli I, Eliancy K, Rathon Y et al. In Haitian women and preschool children, iron absorption from wheat flour-based meals fortified with sodium iron EDTA is higher than that from meals fortified with ferrous fumarate, and is not affected by *Helicobacter pylori* infection in children. *Br J Nutr* 2017; 118 (4): 273–279. doi:10.1017/S0007114517002045
- [327] Venerito M, Schneider C, Costanzo R et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on non-

- teroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (11): 1464–1471. doi:10.1111/apt.14652. Epub 2018 Apr 14
- [328] Sarri GL, Grigg SE, Yeomans ND. Helicobacter pylori and low-dose aspirin ulcer risk: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (3): 517–525. doi:10.1111/jgh.14539. Epub 2018 Dec 17
- [329] Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9–13
- [330] Tang CL, Ye F, Liu W et al. Eradication of Helicobacter pylori infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17 (4): 286–296
- [331] Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829–836
- [332] Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet* 1998; 352: 1016–1021
- [333] de Leest HT, Steen KS, Lems WF et al. Eradication of Helicobacter pylori does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007; 12: 477–485
- [334] Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Available from (NBK154370): 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- [335] Venerito M, Schneider C, Costanzo R et al. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (11): 1464–1471. doi:10.1111/apt.14652. Epub 2018 Apr 14
- [336] Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–1963. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954
- [337] Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF et al. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy* 2015; 35 (6): 560–568. doi:10.1002/phar.1597. Epub 2015 Jun 4
- [338] Suceveanu AI, Suceveanu AP, Parepa I et al. Reducing upper digestive bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants and concomitant infection with Helicobacter pylori. *Exp Ther Med* 2020; 20 (6): 205. doi:10.3892/etm.2020.9335
- [339] Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Moller Hansen J et al. Helicobacter pylori and risk of upper gastrointestinal bleeding among users of selective serotonin reuptake inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1039–1044
- [340] Guo CG, Cheung KS, Zhang F et al. Risks of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding in users of selective serotonin reuptake inhibitors after Helicobacter pylori eradication therapy: a propensity score matching analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1001–1008
- [341] Chan FKL, Chung SC, Suen BY et al. Preventing Recurrent Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Helicobacter pylori Infection who are taking Low-Dose Aspirin or Naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973
- [342] Chan FKL, Ching JYL, Suen BY et al. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144: 528–553
- [343] Group I.H.p.W.. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. *IARC Working Group Reports*. 2014: 8
- [344] Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (8): 1789–1798
- [345] Derks S, Bass AJ. Mutational signatures in Helicobacter pylori-induced gastric cancer: lessons from new sequencing technologies. *Gastroenterology* 2014; 147 (2): 267–269
- [346] Shimizu T et al. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2014; 147 (2): 07–17.e3
- [347] Stoicov C et al. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004; 341: 1–17
- [348] Kodaman N et al. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111 (4): 1455–1460
- [349] Bornschein J et al. Molecular diagnostics in gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 312–338
- [350] Ekström AM et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999; 59 (23): 5932–5937
- [351] Miehle S et al. The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000; 87 (3): 322–327
- [352] Basso D et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135 (1): 91–99
- [353] Jang S et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (2): 559–567
- [354] Rizzato C et al. Variations in Helicobacter pylori cytotoxin-associated genes and their influence in progression to gastric cancer: implications for prevention. *PLoS One* 2012; 7 (1): e29605
- [355] Ekström AM et al. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000; 87 (1): 133–140
- [356] González CA et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (5): 345–354
- [357] González CA, López-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45 (1): 6–14
- [358] Plummer M et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer* 2015; 136 (2): 487–490
- [359] Liou JM et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020; 69 (12): 2093–2112
- [360] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction. *Br J Surg* 1998; 85 (11): 1457–1459
- [361] Bornschein J et al. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (11): 3124–3131
- [362] Cavaleiro-Pinto M et al. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (3): 375–387
- [363] Derakhshan MH et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57 (3): 298–305
- [364] Hansen S et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut* 2007; 56 (7): 918–925
- [365] Peleteiro B et al. Is cardia cancer aetiologically different from distal stomach cancer? *Eur J Cancer Prev* 2011; 20 (2): 96–101

- [366] McColl KE, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2008; 57 (6): 721–723
- [367] Bornschein J et al. Adenocarcinomas at different positions at the gastro-oesophageal junction show distinct association with gastritis and gastric preneoplastic conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (5): 492–500
- [368] Rice TW et al. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (1): 36–42
- [369] Arnold M, Park JY, Camargo MC et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 2020; 69 (5). doi:10.1136/gutjnl-2019-320234
- [370] Hooi JKY et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–429
- [371] Franck C, Hoffmann A, Link A et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany – a region at intermediate risk for gastric cancer. *Z Gastroenterol* 2017; 55 (7): 653–656
- [372] Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2020; 69 (12): 2113–2121
- [373] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut* 2018; 67 (12): 2092–2096
- [374] Chiang TH et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* 2021; 70 (2): 243–250
- [375] Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27 (6): 933–947
- [376] Chen Q et al. Cost-effectiveness analysis of screen-and-treat strategy in asymptomatic Chinese for preventing *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Helicobacter* 2019; 24 (2): e12563
- [377] Lansdorp-Vogelaar I, Meester RGS, Laszkowska M et al. Cost-effectiveness of prevention and early detection of gastric cancer in Western countries. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021; 50-51: 101735. doi:10.1016/j.bpg
- [378] Selgrad M et al. Combined Gastric and Colorectal Cancer Screening – A New Strategy. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (12). doi:10.3390/ijms19123854
- [379] Areia M et al. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J* 2018; 6 (2): 192–202
- [380] Leung WK et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals. *Gastroenterology* 2018; 155 (1): 67–75
- [381] di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (7): 523–530
- [382] Leja M et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (11): 2377–2384
- [383] Kitahara F et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44 (5): 693–697
- [384] Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9 (4): 245–253
- [385] Watabe H et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54 (6): 764–768
- [386] Yoshihara M et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (6): 760–764
- [387] Terasawa T et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109783
- [388] Oishi Y et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006; 163 (7): 629–637
- [389] Yanaoka K et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (4): 838–845
- [390] Zhang X et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and *Helicobacter pylori* infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer* 2012; 130 (7): 1614–1619
- [391] Lomba-Viana R et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24 (1): 37–41
- [392] Moehler M et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom. *Z Gastroenterol* 2019; 57 (12): 1517–1632
- [393] Huang YK et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (11): e0142080
- [394] Gupta S et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158 (3): 693–702
- [395] Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (7): 673–683
- [396] Zagari RM et al. Prevalence of upper gastrointestinal endoscopic findings in the community: A systematic review of studies in unselected samples of subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31 (9): 1527–1538
- [397] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Clin Med* 2019; 8 (5). doi:10.3390/jcm8050657
- [398] Song M et al. Serum pepsinogen 1 and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies as predictors of gastric cancer risk in Finnish males. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (4): 494–503
- [399] El-Omar EM et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118 (1): 22–30
- [400] Oh S et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev* 2013; 18 (2): 149–160
- [401] Choi IJ et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382 (5): 427–436
- [402] Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Timing and Impact of Preventive Measures. *Adv Exp Med Biol* 2016; 908: 409–418
- [403] Panteris V et al. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26 (6): 594–601
- [404] Pimentel-Nunes P et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48 (8): 723–730
- [405] Ang TL et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (12): 1473–1478
- [406] Kim YI et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter* 2017; 22 (6). doi:10.1111/hel.12442

- [407] Isajevs S et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26 (5): 510–513
- [408] Varbanova M, Wex T, Jechorek D et al. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol* 2016; 69 (1): 19–25
- [409] Arnold M et al. The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. *Gut* 2014; 63 (1): 64–71
- [410] De Vries AC et al. Migrant communities constitute a possible target population for primary prevention of *Helicobacter pylori*-related complications in low incidence countries. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (4): 403–409
- [411] Saumoy M et al. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology* 2018; 155 (3): 648–660
- [412] Murphy G et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (13): 2282–2289.e1–4
- [413] Weise F, Vieth M, Reinhold D et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (2): 175–184
- [414] Wong BC et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (2): 187–194
- [415] Ruge M, Genta RM. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129 (5): 1807–1808
- [416] Ruge M et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56 (5): 631–636
- [417] Capelle LG et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (7): 1150–1158
- [418] Ruge M et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019; 68 (1): 11–17
- [419] Isajevs S et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch* 2014; 464 (4): 403–407
- [420] Leja M et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (6): 694–699
- [421] Marcos-Pinto R et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1451–1459
- [422] Ruge M et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (10): 1104–1111
- [423] Take S et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011; 46 (3): 318–324
- [424] Yanaoka K et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009; 125 (11): 2697–2703
- [425] Kodama M et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (11): 1249–1256
- [426] Rokkas T et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl. 2): 32–38
- [427] Yoshida T et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134 (6): 1445–1457
- [428] Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Gonçalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter* 2014; 19 (6): 425–436
- [429] Ruge M, Genta RM, Fassan M et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (11): 1621–1628
- [430] Kato M et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62 (10): 1425–1432
- [431] Pimentel-Nunes P et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014; 46 (11): 933–940
- [432] Fukase K et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–397
- [433] Choi JM et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 88 (3): 475–485.e2
- [434] Choi Y, Kim N, Yoon H et al. The Incidence and Risk Factors for Metachronous Gastric Cancer in the Remnant Stomach after Gastric Cancer Surgery. *Gut Liver* 2021. doi:10.5009/gnl210202. Epub ahead of print
- [435] Choi IJ et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (12): 1085–1095
- [436] Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Treatment for Gastric Cancer Prevention. *N Engl J Med* 2018; 378 (12): 1154–1156
- [437] Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology* 2007; 132 (7): 2320–2327
- [438] Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in non-European countries. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (5): 1101–1107
- [439] Malfertheiner P, Schulz C. Peptic Ulcer: Chapter Closed? *Dig Dis* 2020; 1–5. doi:10.1159/000505367
- [440] Van der Hulst RW et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1082–1086
- [441] Venerito M, Schneider C, Costanzo R et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (11): 1464–1471
- [442] Hellström PM, Benno P, Malfertheiner P. Gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* and dual platelet inhibition after myocardial infarction. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (9): 684–685. doi:10.1016/S2468-1253(21)00192-8
- [443] Gisbert JP et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007; 12 (4): 279–278
- [444] Wong CS et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013; 182 (2): 219–226
- [445] Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (3): 343–357. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x
- [446] Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30 (6): 589–595. doi:10.1097/MOG.000000000000128
- [447] Selgrad M, Meissle J, Bornschein J et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the num-

- ber of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (11): 1257–1260. doi:10.1097/MEG.0b013e3283643491
- [448] Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62 (1): 34–42. doi:10.1136/gutjnl-2012-302254
- [449] Wüppenhorst N, Draeger S, Stüger HP et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (11): 3127–3133. doi:10.1093/jac/dku243
- [450] Savoldi A, Carrara E, Graham DY et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155 (5): 1372–1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007
- [451] Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021; 70: 1815–1822
- [452] Bluemel B, Goelz H, Goldmann B et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany, 2015 to 2018. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26 (2): 235–239. doi:10.1016/j.cmi.2019.06.007
- [453] Kuo C-H, Lu C-Y, Shih H-Y et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (43): 16029–16036. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16029
- [454] Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M et al. European Registry on Helicobacter pylori Management: single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United Eur Gastroenterol J* 2020. doi:10.1177/2050640620972615
- [455] Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2019; 24 (2): e12570. doi:10.1111/hel.12570
- [456] Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M et al. European Registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United Eur Gastroenterol J* 2021; 9 (1): 38–46. doi:10.1177/2050640620972615
- [457] Lee HJ, Kim JI, Cheung DY et al. Eradication of Helicobacter pylori according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis* 2013; 208 (7): 1123–1130. doi:10.1093/infdis/jit287
- [458] Cho J-H, Jeon SR, Kim HG et al. Cost-effectiveness of a tailored Helicobacter pylori eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (4): 700–706. doi:10.1111/jgh.14383
- [459] Amini M, Tajik A. Oral and intravenous eradication of Helicobacter pylori. *Pakistan J Biol Sci Pjbs* 2009; 12 (10): 809–812. doi:10.3923/pjbs.2009.809.812
- [460] Schilling D, Demel A, Nüsse T et al. 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* 2003; 35 (5): 393–396. doi:10.1055/s-2003-38775
- [461] Selgrad M, Meyer F, Malfertheiner P. Helicobacter pylori: Kurzaufsatz zu ausgewählten historischen Etappen des Erkenntnisprozesses und ihre Bedeutung für die klinische Medizin, insbesondere auch die Chirurgie – was der (Allgemein-/Viszeral-)Chirurg wissen sollte. *Zentralblatt für Chir – Zeitschrift für Allg Visz Thorax- und Gefäßchirurgie* 2014; 139 (4): 399–405. doi:10.1055/s-0034-1368631
- [462] Hu Y, Wan J-H, Li X-Y et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46 (9): 773–779. doi:10.1111/apt.14319
- [463] Gisbert JP. The recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (9): 2083–2099. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.50043.x
- [464] Jones NL, Koletzko S, Goodman K et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (6): 991–1003
- [465] Harris PR, Calderon-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF et al. [Adaptation to the reality of Latin America of the NASPGHAN/ ESPGHAN 2016 Guidelines on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Helicobacter pylori Infection in Pediatrics]. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91 (5): 809–827
- [466] Kato S, Shimizu T, Toyoda S et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in childhood. *Pediatr Int* 2020; 62 (12): 1315–1331
- [467] Rowland M, Clyne M, Daly L et al. Long-term follow-up of the incidence of Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (9): 980–984
- [468] Elias N, Nasrallah E, Khoury C et al. Associations of Helicobacter pylori seropositivity and gastric inflammation with pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (9): 2236–2245
- [469] Fouda EM, Kamel TB, Nabih ES et al. Helicobacter pylori seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46 (1): 76–81
- [470] Lim JH, Kim N, Lim SH et al. Inverse Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Asthma Among Adults Younger than 40 Years: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (8): e2609
- [471] Taye B, Enquesselassie F, Tsegaye A et al. Is Helicobacter Pylori infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45 (5): 882–890
- [472] Chen Y, Zhan X, Wang D. Association between Helicobacter pylori and risk of childhood asthma: a meta-analysis of 18 observational studies. *J Asthma* 2021; 1–17. doi:10.1080/02770903.2021.1892752
- [473] Imawana RA, Smith DR, Goodson ML. The relationship between inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori across East Asian, European and Mediterranean countries: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33 (5): 485–494
- [474] Sayar R, Shokri Shirvani J, Hajian-Tilaki K et al. The negative association between inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori seropositivity. *Caspian J Intern Med* 2019; 10 (2): 217–222
- [475] Kori M, Le Thi TG, Werkstetter K et al. Helicobacter pylori Infection in Pediatric Patients Living in Europe: Results of the EuroPedHP Registry 2013 to 2016. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71 (4): 476–483
- [476] Okuda M, Nomura K, Kato M et al. Gastric cancer in children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2019; 61 (1): 80–86
- [477] Schwille IJ, Giel KE, Ellert U et al. A community-based survey of abdominal pain prevalence, characteristics, and health care use among children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10): 1062–1068
- [478] Gulewitsch MD, Enck P, Schwille-Kiuntke J et al. Rome III criteria in parents' hands: pain-related functional gastrointestinal disorders in community children and associations with somatic complaints and mental health. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (10): 1223–1229
- [479] Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1868–1875
- [480] Chobot A, Porebska J, Krzywicka A et al. No association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. *Acta Paediatr* 2019; 108 (8): 1535–1540
- [481] Correa Silva RG, Machado NC, Carvalho MA et al. Helicobacter pylori infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr* 2016; 105 (5): e228–e231
- [482] Rejchrt S, Koupil I, Kopacova M et al. The prevalence and sociodemographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic: a multicentre prospective study accomplished 10 years after the first study from the same geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (1): 76–82

- [483] Kim BJ, Kim HS, Jang HJ et al. Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6090878
- [484] Sheema K, Ikramdin U, Arshi N et al. Role of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 9529752
- [485] Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S et al. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Ann Afr Med* 2015; 14 (4): 177–181
- [486] Brito HS, Braga JA, Loggetto SR et al. Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* 2015; 26 (4): 336–341
- [487] Wang JJ, Xu Y, Liu FF et al. Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schonlein purpura in Anhui province, China. *J Infect Public Health* 2020; 13 (1): 110–117
- [488] Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between Helicobacter pylori and Henoch-Schonlein purpura in children. *World J Clin Pediatr* 2016; 5 (1): 82–88
- [489] Cornillier H, Giraudeau B, Munck S et al. Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29 (3): 303–310
- [490] Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30 (1): 17–24
- [491] Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs* 2020; 22 (1): 21–28
- [492] Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E et al. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43 (3): 259–263
- [493] Zahmatkeshan M, Karimi M, Geramizadeh B et al. Association between Helicobacter pylori Infection and Iron Deficiency Anemia in School-aged Iranian Children. *Indian Pediatr* 2019; 56 (5): 387–389
- [494] Gheibi S, Farrokh-Eslamlou HR, Noroozi M et al. Refractory iron deficiency anemia and Helicobacter Pylori Infection in pediatrics: A review. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015; 5 (1): 50–64
- [495] Mendoza E, Duque X, Hernandez Franco JI et al. Association between Active H. pylori Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hepcidin Levels in School-Age Children. *Nutrients* 2019; 11 (9). doi:10.3390/nu11092141
- [496] Buerkli S, Fatou Ndiaye N, Cercamondi CI et al. Asymptomatic Helicobacter Pylori Infection in Preschool Children and Young Women Does Not Predict Iron Bioavailability from Iron-Fortified Foods. *Nutrients* 2019; 11 (9). doi:10.3390/nu11092093
- [497] Burgard M, Kotilek K, Mekhael J et al. Evolution of Helicobacter pylori associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter* 2019; 24 (5): e12629
- [498] Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D et al. Prevalence and Clinical, Endoscopic, and Pathological Features of Duodenitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62 (2): 314–316
- [499] Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P et al. Natural outcome of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. *Pediatrics* 1999; 104 (2): 216–221
- [500] Lazowska-Przeorek I, Kotowska M, Banasiuk M et al. Value of Antral Nodularity for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1827–1830
- [501] Koletzko S, Richey F, Bontems P et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55 (12): 1711–1716
- [502] El-Shabrawi M, El-Aziz NA, El-Adly TZ et al. Stool antigen detection versus (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of pediatric Helicobacter pylori infection in a limited resource setting. *Arch Med Sci* 2018; 14 (1): 69–73
- [503] Calik Z, Karamese M, Acar O et al. Investigation of Helicobacter pylori antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. *Braz J Microbiol* 2016; 47 (1): 167–171
- [504] Kalach N, Gosset P, Dehecq E et al. A one-step immune-chromatographic Helicobacter pylori stool antigen test for children was quick, consistent, reliable and specific. *Acta Paediatr* 2017; 106 (12): 2025–2030
- [505] Moubri M, Burucoa C, Kalach N et al. Performances of the IDEIA HpStAR Stool Antigen Test in Detection of Helicobacter pylori Infection Before and After Eradication Treatment in Algerian Children. *J Trop Pediatr* 2019; 65 (3): 210–216
- [506] Beer-Davidson G, Hindiye M, Muhsen K. Detection of Helicobacter pylori in stool samples of young children using real-time polymerase chain reaction. *Helicobacter* 2018; 23 (1). doi:10.1111/hel.12450
- [507] Kusano C, Gotoda T, Ikehara H et al. The Accuracy of the Serum Antibody Test for Helicobacter pylori Infection among Junior High School Students. *Digestion* 2021; 102 (2): 155–160
- [508] Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for Helicobacter pylori Therapy Using Antimicrobial Stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.03.026
- [509] Jansson L, Agardh D. Prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in children living in South of Sweden: a 12-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54 (7): 838–842
- [510] Guven B, Gulerman F, Kacmaz B. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: A cross-sectional study. *Helicobacter* 2019; 24 (3): e12581
- [511] Butenko T, Jeverica S, Orel R et al. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in Helicobacter pylori strains isolated from Slovenian children. *Helicobacter* 2017; 22 (5). doi:10.1111/hel.12400
- [512] Zhou Y, Ye Z, Wang Y et al. Comparison of four different regimens against Helicobacter pylori as a first-line treatment: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. *Helicobacter* 2020; 25 (2): e12679
- [513] Lopo I, Libanio D, Pita I et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2018; 23 (4): e12493
- [514] Tamayo E, Montes M, Fernandez-Reyes M et al. Clarithromycin resistance in Helicobacter pylori and its molecular determinants in Northern Spain, 2013–2015. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 9: 43–46
- [515] Krzyzek P, Pawelka D, Iwanczak B et al. High Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori Strains Isolated from Pediatric and Adult Patients in Poland during 2016–2018. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9 (5). doi:10.3390/antibiotics9050228
- [516] Kori M, Yahav J, Berdinstein R et al. Primary and Secondary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Israeli Children and Adolescents. *Isr Med Assoc J* 2017; 19 (12): 747–750
- [517] Miyata E, Kudo T, Ikuse T et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection based on the antimicrobial susceptibility test in children: A single-center study over 12 years. *Helicobacter* 2021; 26 (1): e12764
- [518] Lucero Y, George S, O’Ryan M. Indications for Helicobacter pylori Eradication: Do We Need to Consider to Screen and Treat Asymptomatic Children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67 (4): e86–e87
- [519] Koletzko S, Jones N. No Screen and Treat in Children for Helicobacter pylori Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67 (4): e87–e88
- [520] Kotilek K, Kalach N, Homan M et al. Helicobacter pylori Infection in Pediatric Patients: Update on Diagnosis and Eradication Strategies. *Paediatr Drugs* 2018; 20 (4): 337–351
- [521] Kori M, Daugule I, Urbonas V. Helicobacter pylori and some aspects of gut microbiota in children. *Helicobacter* 2018; 23 (Suppl. 1): e12524

- [522] Kaji E, Yoden A, Otani M et al. Helicobacter pylori test-and-treat strategy for second-year junior high school students aimed at the prevention of gastric cancer in Takatsuki City. *Helicobacter* 2020; 25 (4): e12696
- [523] Huang Y, Zhan X. Sequential Therapy is Superior to Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection in Children: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr* 2016; 83 (4): 307–315
- [524] Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P et al. Sequential Therapy for Helicobacter pylori Infection in Treatment-naive Children. *Helicobacter* 2016; 21 (2): 106–113
- [525] Iwanczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M et al. Assessment of Sequential and Standard Triple Therapy in Treatment of Helicobacter pylori Infection in Children Dependent on Bacteria Sensitivity to Antibiotics. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25 (4): 701–708
- [526] Dehghani SM, Nazari A, Javaherizadeh H. Effect of sequential therapy on treatment of Helicobacter pylori infection in children. *Rev Gastroenterol Peru* 2018; 38 (2): 128–130
- [527] Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016 (6): CD009034
- [528] Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B et al. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant Helicobacter pylori strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (4): 424–428
- [529] Zhou Y, Ye Z, Lu J et al. Long-term changes in the gut microbiota after 14-day bismuth quadruple therapy in penicillin-allergic children. *Helicobacter* 2020; 25 (5): e12721
- [530] Kotilea K, Mekhael J, Salame A et al. Eradication rate of Helicobacter Pylori infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter* 2017; 22 (4). doi:10.1111/hel.12383
- [531] Feng JR, Wang F, Qiu X et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (10): 1199–1208
- [532] Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019; 178 (1): 7–16
- [533] Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N et al. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr* 2013; 23 (1): 79–84
- [534] Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (10): 1149–1157
- [535] Akcam M, Koca T, Salman H et al. The effects of probiotics on treatment of Helicobacter pylori eradication in children. *Saudi Med J* 2015; 36 (3): 286–290
- [536] Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (12): 1237–1245
- [537] Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 275–289
- [538] Lu M, Yu S, Deng J et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0163743
- [539] Yu M, Zhang R, Ni P et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019; 14 (10): e0223309
- [540] Hassan ST, Sudomova M. Probiotics as Dietary Supplements for Eradication of Helicobacter pylori Infection in Children: A Role Beyond Infection. *Children (Basel)* 2016; 3 (4). doi:10.3390/children3040027
- [541] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–1146
- [542] Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115 (10): 787–796
- [543] Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8 (1): 18–24
- [544] Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1566
- [545] Campbell DR, Haber MM, Sheldon E et al. Effect of H. pylori status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (9): 2208–2214
- [546] Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162 (2): 169–175
- [547] Regula J, Butruk E, Dekkers CP et al. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1747–1755
- [548] Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (4): 701–710
- [549] Joo MK, Park CH, Kim JS et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver* 2020; 14 (6): 707–726
- [550] Mo C, Sun G, Lu ML et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (17): 5382–5392
- [551] Bang CS, Joo MK, Kim BW et al. The Role of Acid Suppressants in the Prevention of Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2020; 14 (1): 57–66
- [552] Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (1): 150–159
- [553] Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613–624
- [554] Gonzalez-Perez A, Saez ME, Johansson S et al. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One* 2014; 9 (7): e101768
- [555] Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0160046
- [556] Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W et al. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007; 133 (1): 57–64
- [557] Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2093–2099
- [558] Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (5): 906–912 e2
- [559] Lanas A, Wu P, Medin J et al. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (9): 762–768 e6

- [560] Venerito M, Schneider C, Costanzo R et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (11): 1464–1471
- [561] Nagasue T, Nakamura S, Kochi S et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. *Digestion* 2015; 91 (1): 37–41
- [562] Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (11): 1882–1886
- [563] Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JT, Tersmette M et al. Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulcerations in HIV-infected patients. *J Med Virol* 1996; 49 (1): 29–33
- [564] Itami H, Morita K, Nakai T et al. Gastritis cystica profunda is associated with aberrant p53 and Epstein-Barr virus in gastric cancer: A clinicopathological, immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pathol Int* 2021; 71 (1): 42–50
- [565] Peter A, Telkes G, Varga M et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004; 18 (5): 580–584
- [566] Haanen J, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4): iv264–iv6
- [567] Kobayashi M, Yamaguchi O, Nagata K et al. Acute hemorrhagic gastritis after nivolumab treatment. *Gastrointest Endosc* 2017; 86 (5): 915–916
- [568] Nishimura Y, Yasuda M, Ocho K et al. Severe Gastritis after Administration of Nivolumab and Ipilimumab. *Case Rep Oncol* 2018; 11 (2): 549–556
- [569] Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019; 71 (6): 1164–1174
- [570] Shinoto M, Shioyama Y, Matsunobu A et al. Dosimetric analysis of upper gastrointestinal ulcer after carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120 (1): 140–144
- [571] Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017; 18 (9): 1159–1171
- [572] Lanás A, Perez-Aisa MA, Feu F et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1685–1693
- [573] Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013; 144 (7): 1384–1393, 93 e1–2; quiz e18–9
- [574] Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1006–1012
- [575] Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46 (1): 27–31
- [576] Kanno T, Iijima K, Koike T et al. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients. *J Gastroenterol* 2015; 50 (1): 31–40
- [577] Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 498–506 e1
- [578] Yamanaka K, Miyatani H, Yoshida Y et al. Hemorrhagic gastric and duodenal ulcers after the Great East Japan Earthquake Disaster. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7426–7432
- [579] Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110 (3): 373–377
- [580] Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127 (4): 1038–1043
- [581] Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (2): 337–346 e19
- [582] Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152 (5): 1014–1022 e1
- [583] Hsu YC, Lin JT, Chen TT et al. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study. *Hepatology* 2012; 56 (2): 698–705
- [584] Kim M, Kim CS, Bae EH et al. Risk factors for peptic ulcer disease in patients with end-stage renal disease receiving dialysis. *Kidney Res Clin Pract* 2019; 38 (1): 81–89
- [585] Luo JC, Leu HB, Hou MC et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (6): 542–550
- [586] Peng YL, Leu HB, Luo JC et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (8): 1295–1299
- [587] Selak V, Jackson R, Poppe K et al. Personalized Prediction of Cardiovascular Benefits and Bleeding Harms From Aspirin for Primary Prevention: A Benefit-Harm Analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171 (8): 529–539
- [588] Siva R, Birring SS, Berry M et al. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18 (4): 728–731
- [589] Labenz J, Blum AL, Bolten WW et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51 (3): 329–335
- [590] Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68 (4): 198–208
- [591] Jarupongprapa S, Ussavosodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48 (7): 830–838
- [592] Rostom A, Muir K, Dube C et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009; 1: 47–71
- [593] Scally B, Emberson JR, Spata E et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3 (4): 231–241
- [594] Wang X, Tian HJ, Yang HK et al. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23 (10): 876–880
- [595] Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer

- bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626
- [596] Chan FKL, Ching JYL, Tse YK et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2375–2382
- [597] Cheetham TC, Levy G, Niu F et al. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (11): 1765–1773
- [598] Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147 (4): 784–792 e9; quiz e13-4
- [599] Tildesley G, Ehsanullah RS, Wood JR. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (6): 474–478
- [600] Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 967–973
- [601] Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (5): 684–689
- [602] Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416
- [603] Slattery J, Warlow CP, Shorrocks CJ et al. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin – analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995; 37 (4): 509–511
- [604] Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–830
- [605] Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (9): 795–801
- [606] de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (3): 691–701
- [607] Grove EL, Wurtz M, Schwarz P et al. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 2013; 28 (2): 216–222
- [608] Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 105–112 e15
- [609] Khan R, Lopes RD, Neely ML et al. Characterising and predicting bleeding in high-risk patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2015; 101 (18): 1475–1484
- [610] Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017; 359: j5058
- [611] Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320 (21): 2221–2230
- [612] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962
- [613] Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (21): 2271–2281
- [614] Lanas A, Fuentes J, Benito R et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (4): 779–786
- [615] Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141 (1): 71–79
- [616] Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157 (2): 403–412 e5
- [617] Mo C, Sun G, Wang YZ et al. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0131558
- [618] Szabo IL, Matics R, Hegyi P et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26 (4): 395–402
- [619] Chan FK, Ching JY, Suen BY et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144 (3): 528–535
- [620] Suceveanu AI, Suceveanu AP, Parepa I et al. Reducing upper digestive bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants and concomitant infection with *Helicobacter pylori*. *Exp Ther Med* 2020; 20 (6): 205
- [621] Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol* 2017; 177 (2): 185–197
- [622] Schmidt M, Riis AH, Christiansen CF et al. Clopidogrel use and short-term mortality after peptic ulcer bleeding: a population-based cohort study. *Am J Ther* 2013; 20 (1): 13–20
- [623] Ng FH, Wong SY, Chang CM et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (4): 443–449
- [624] Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009; 31 (9): 2038–2047
- [625] Wu W, Liu J, Yu H et al. Antiplatelet therapy with or without PPIs for the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients at high risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020; 19 (6): 3595–3603
- [626] Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4 (5): e004587
- [627] Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (6): 811–819
- [628] Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (1): 42–50 e3
- [629] Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ et al. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (6): 1475–1482
- [630] Labos C, Dasgupta K, Nedjar H et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183 (16): 1835–1843
- [631] Quinn GR, Hellkamp AS, Hankey GJ et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (15): e008755

- [632] Swart F, Bianchi G, Lenzi J et al. Risk of hospitalization from drug-drug interactions in the Elderly: real-world evidence in a large administrative database. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (19): 19711–19739
- [633] de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (7): 795–803
- [634] Iwakiri R, Higuchi K, Kato M et al. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (7): 780–795
- [635] Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2033–2038
- [636] Sugano K, Choi MG, Lin JT et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014; 63 (7): 1061–1068
- [637] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–1046
- [638] Group ASC, Bowman L, Mafham M et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379 (16): 1529–1539
- [639] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379 (16): 1509–1518
- [640] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–2381
- [641] Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019; 393: 2155–2167
- [642] Garcia Rodriguez LA, Johansson S, Nagy P et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of coronary events in new users of low-dose acetylsalicylic acid in UK primary care. *Thromb Haemost* 2014; 111 (1): 131–139
- [643] Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152 (1): 1–9
- [644] Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42 (5): 373–498
- [645] Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352 (3): 238–244
- [646] Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (7): 860–865
- [647] Luo JC, Huang KW, Leu HB et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (5): 519–525
- [648] Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T et al. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin. *Gastroenterology* 2017; 152 (1): 105–110 e1
- [649] Ng FH, Wong SY, Lam KF et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138 (1): 82–88
- [650] Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (3): 791–798
- [651] Hsu PI, Wu DC, Tsay FW et al. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (2): 282–289
- [652] Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149 (3): 586–595 e3
- [653] Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726
- [654] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 494–502
- [655] Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (16): 1433–1441
- [656] Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC et al. Effect of oral antiplatelet agents on major bleeding in users of coumarins. *Thromb Haemost* 2008; 100 (6): 1076–1083
- [657] Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967–1974
- [658] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115
- [659] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1909–1917
- [660] Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (14): 1661–1671
- [661] Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A et al. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (1): 3
- [662] Cardoso EN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2 (1): e000248
- [663] Chen CH, Yang JC, Uang YS et al. Differential inhibitory effects of proton pump inhibitors on the metabolism and antiplatelet activities of clopidogrel and prasugrel. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33 (5): 278–283
- [664] Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Associa-

- tion of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1–13
- [665] Choi YJ, Kim N, Jang IJ et al. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. *Gut Liver* 2017; 11 (4): 504–511
- [666] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53 (1): 34–78
- [667] Lip GYH, Collet JP, Haude M et al. Management of antithrombotic therapy in AF patients presenting with ACS and/or undergoing PCI: A Summary of the Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Eur Heart J* 2018; 39 (31): 2847–2850
- [668] Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–477
- [669] Fischbach W, Darius H, Gross M et al. Concomitant use of thrombocyte aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs). *Z Gastroenterol* 2011; 49 (3): 395–402
- [670] Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the antiplatelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43 (3): 333–342
- [671] Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86 (2): 249–266
- [672] Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–869
- [673] Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1994; 18 (4): 317–319
- [674] Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T et al. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (2): 99–105
- [675] Moon JS, Lee JL, Yu CS et al. Clinical Characteristics and Postoperative Outcomes of Patients Presenting With Upper Gastrointestinal Tract Crohn Disease. *Ann Coloproctol* 2020; 36 (4): 243–248
- [676] Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1467–1471
- [677] Iijima K, Kanno T, Koike T et al. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (3): 706–713
- [678] Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (8): 946–954
- [679] Kanno T, Iijima K, Abe Y et al. A multicenter prospective study on the prevalence of Helicobacter pylori-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (5): 842–848
- [680] Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (8): 791–815
- [681] Iijima K, Kanno T, Abe Y et al. Preferential location of idiopathic peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51 (7): 782–787
- [682] Freston JW. Review article: role of proton pump inhibitors in non-H. pylori-related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (2): 2–5
- [683] Dore MP, Soro S, Niolu C et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54 (11): 1315–1321
- [684] Yoon H, Kim SG, Jung HC et al. High Recurrence Rate of Idiopathic Peptic Ulcers in Long-Term Follow-up. *Gut Liver* 2013; 7 (2): 175–181
- [685] Wong GL, Au KW, Lo AO et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (10): 1124–1129
- [686] Wong GL, Wong VW, Chan Y et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137 (2): 525–531
- [687] Wong GLH, Lau LHS, Ching JYL et al. Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomised trial. *Gut* 2020; 69 (4): 652–657
- [688] Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med* 2015; 30 (5): 559–570
- [689] Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (12): 2950–2961
- [690] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330 (6): 377–381
- [691] Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275 (4): 308–314
- [692] Marik PE, Vasu T, Hirani A et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38 (11): 2222–2228
- [693] Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54 (4): 581–596
- [694] Krag M, Perner A, Wetterslev J et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41 (5): 833–845
- [695] Wang Y, Ge L, Ye Z et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020; 46 (11): 1987–2000
- [696] Zhou X, Fang H, Xu J et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults – a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19 (1): 193
- [697] Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2018; 44 (1): 1–11
- [698] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20 (1): 120
- [699] Toews I, George AT, Peter JV et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD008687
- [700] Krag M, Marker S, Perner A et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379 (23): 2199–2208
- [701] Australian Pflf, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group AHSCSCSN, the Irish Critical Care Trials G et al. Effect of Stress Ulcer Prophylaxis With Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation: The PEPTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323 (7): 616–626