

Aus dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Wissenschaftlicher Leiter: Prof. Dr. C. Ohmann

Epidemiologie der peptischen Ulkusblutung im zeitlichen Verlauf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Rainer Reinhold

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Referent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Ohmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	05
2. Ziel der Studie	09
3. Patienten und Methode	10
3.1. Studientyp	10
3.2. Studienpatienten	12
3.2.1. Einschlusskriterien	12
3.2.2. Ausschlusskriterien	12
3.2.2.1. Escape	13
3.2.2.2. Drop out	14
3.3. Therapie	14
3.4. Studiendauer	14
3.5. Dokumentation	15
3.5.1. Untersuchung und Beobachtungsparameter	15
3.5.2. Durchführung	16
3.5.3. Auswertung	16
3.6. Ethik	17
3.7. Datenschutz	17
3.7.1. Datenqualität	17
3.8. Statistik	18
3.9. DÜSUK1-Studie	19
3.10. Verantwortlichkeiten und Organisation	21

	Seite
4. Ergebnisse	22
4.1. Rahmendaten	22
4.2. Inzidenzen	23
4.3. Basisdaten	28
4.4. Ulkusgeschichte	29
4.5. Begleitmedikation /-erkrankungen	30
4.6. Endoskopische Diagnostik	32
4.7. Endoskopische Therapie	33
4.8. Operative Therapie	35
4.9. Studienverlauf	37
4.10. Ambulante Endoskopie	38
5. Diskussion	40
6. Zusammenfassung	65
7. Literatur	66
8. Anhang: Fragebögen	79
9. Danksagung	84
10. Lebenslauf	85

1. Einleitung

Aktuelle epidemiologische Studien zeigen innerhalb der letzten Jahrzehnte eine rückläufige Inzidenz des unkomplizierten peptischen Ulkus, dennoch stellt diese Erkrankung auch weiterhin ein häufiges klinisches Krankheitsbild dar.

Die Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs hat sich grundlegend geändert. Mit Einführung der Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten (70er Jahre), wie z.B. Cimetidin oder Ranitidin, begann eine effiziente medikamentöse Form der Prophylaxe und der Therapie. Nach der Entdeckung des Enzyms „H/K-ATPase“ (sog. Protonenpumpe) in den Belegzellen der Magenschleimhaut wurden dann die noch potenteren Protonenpumpenhemmer entwickelt, die eine effektivere Behandlung ermöglichen.

Ein weiterer bedeutender Schritt war die Entdeckung von *Helicobacter pylori* (H.p.) und damit die Identifikation einer bakteriellen Infektion als einen Auslöser der Ulkuserkrankung. Die Konsequenz daraus ist eine gezielte Erregerdiagnostik und ein neuer Therapieansatz in Form der Eradikationstherapie als Kombination von Antibiotika mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI).

Neben der H.p.-Infektion wurde die Bedeutung der Ulkusgenese, bedingt durch die Einnahme von NSAID (non steroidal antiinflammatory drugs), erkannt. Der weitreichende Einsatz dieser Präparate, auch als rezeptfreie „over the counter drugs“ vor allem bei älteren Patienten mit degenerativen knöchernen Erkrankungen, ist mitverantwortlich für einen Anstieg des peptischen Ulkus in dieser Altersgruppe.

Für das Ulkusleiden mit Blutungskomplikation finden sich weit weniger und häufig ältere Untersuchungen. Diese basieren zumeist auf retrospektiven Studien, Fallberichte oder Krankenhausentlassungsdaten und haben aufgrund der geringeren Datenqualität eine entsprechend begrenzte Aussagefähigkeit. Eine eingeschränkte wissenschaftliche Bedeutung einiger Untersuchungen resultiert aus der Art der Datenerhebung, aus einem unrepräsentativen Patientengut bzw. Stichproben, die sich z.B. bezüglich Altersverteilung oder Geschlechtsverhältnis von der Population unterscheiden (23,57).

Die Datenlage in Bezug auf die epidemiologische Entwicklung der Ulkusblutung ist uneinheitlich. So wird von einigen Autoren über eine Zunahme der Blutungshäufigkeit des Ulkus ventriculi bzw. des Ulkus duodeni berichtet, andere Verfasser beschreiben dagegen keine Veränderung bei Blutungen eines U. ventriculi oder U. duodeni (5,23,57).

Die Inzidenz des blutenden U. ventriculi wird in Studien in einer Größenordnung von 16,2 / 100.000 Personenjahre in Schottland (70) bis zu 25,8 in Estland (99) dargestellt, zur Inzidenz der Ulkus-duodeni-Blutung findet man Angaben von 19,1 in Finnland (100) bis hin zu 34,0 in den USA (68).

Der Großteil der Ulkusblutungen kann auf die NSAID-Einnahme und eine H.p.-Infektion zurückgeführt werden (53,116). Insgesamt ist die peptische Ulkuserkrankung für ungefähr die Hälfte aller Blutungen des oberen Gastrointestinal-Traktes verantwortlich, gefolgt von Ösophagitis, Gastritis und unbekannter Blutungsquelle (29,46,68,83,100,113,116).

Die Pathogenese, die Risikofaktoren der Blutung und deren Interaktionen sind noch nicht vollständig geklärt und daher weiter Gegenstand der Forschung. Einige Risikofaktoren hingegen sind besonders intensiv untersucht worden und gelten als gesichert, so z.B. seit der Einführung (im Jahre 1963) des ersten „Nicht-Aspirin-NSAID“ (NANSAID), dem Indomethacin die Einnahme von NANSAID, die mit einem erhöhten Risiko einer Blutung verbunden ist (62). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und damit einhergehender gastrointestinaler Beschwerden wurde erstmals 1938 erkannt, eine erhöhte Blutungskomplikation gegen Ende der 60er Jahre beschrieben und im Anschluss daran durch viele Untersuchungen bestätigt (40,53,62). Der zugrunde liegende Mechanismus ist teilweise aufgeklärt. Einerseits kommt es durch die Analgesie zu einer Symptommaskierung, die eine frühzeitige Diagnose verhindert, andererseits kommt es zu spezifischen, systemischen und lokalen Auswirkungen. Die systemische Wirkung führt zu einer Inhibition der Cyclooxygenase in der Magenschleimhaut, mit konsekutiver Reduktion von protektiven Prostaglandinen, Mukus- und Bikarbonatproduktion und einer eingeschränkten Schleimhautdurchblutung. Lokale Einflüsse resultieren aus einer vermehrten Rückdiffusion von Wasserstoffprotonen mit umschriebener Hyperazidität und nachfolgender Schleimhautschädigung (67,92). Diese Interaktion erklärt, warum es unter NSAID-Einnahme insbesondere zu einer Ulceration im Magen und weniger im Zwölffingerdarm kommt. So konnten in einer Untersuchung bei 30% der Probanden bereits nach Einnahme von einmalig 75 mg ASS Erosionen der Magenschleimhaut nachgewiesen werden (17).

Als weitere Risikofaktoren einer Ulkuskomplikation werden aufgrund der verminderten Widerstandsfähigkeit das Alter (älter als 60 Jahre), ein positiver *Helicobacter-pylori*-Status, eine Kortison- oder Antikoagulantieneinnahme, eine Ulkusanamnese und Multimorbidität angesehen (62,92). Der Einfluss des Rauchens sowie des Alkoholkonsums ist bislang nicht sicher geklärt und wird weiterhin kontrovers diskutiert.

Die Bedeutung der Risikofaktoren, ihre möglichen Wechselwirkungen und Veränderungen, war Gegenstand von Untersuchungen mit der Absicht, anhand einer vertieften Kenntnis der Risikofaktoren die Erkrankung besser zu verstehen und eine Grundlage zur Optimierung von Diagnostik und Therapie zu erlangen.

Im Jahre 1989/1990 wurde in Düsseldorf das Krankheitsbild der peptischen Ulkusblutung im Rahmen einer populationsbezogenen Multizenterstudie (Teilnahme aller städtischen Krankenhäuser mit internistischer und chirurgischer Abteilung) „DÜSUK1“ (Düsseldorf Studie zur Ulkuskomplikation) mit Schwerpunkt auf Risikofaktoren, Behandlungsstrategie und Krankheitsverlauf untersucht. Durch ein prospektives Design konnte eine detaillierte und weitgehend vollständige Erfassung des Krankheitsbildes erzielt und Inzidenzen bzw. Risikofaktoren ermittelt werden.

Vor dem Hintergrund der Einführung der Eradikationsbehandlung stellte sich die Frage, inwieweit sich Inzidenz und Risikofaktoren innerhalb eines 10-Jahreszeitraumes in Düsseldorf verändert haben. Es wurde daher entschieden, eine neue, ähnliche epidemiologische Studie durchzuführen und die Daten mit der DÜSUK1-Studie zu vergleichen.

2. Ziel der Studie

Der Vergleich von Inzidenz und Risikofaktoren der peptischen Ulkusblutung zwischen zwei Beobachtungszeiträumen in der Stadt Düsseldorf (DÜSUK1: 1989/90 und DÜSUK3: 1999/2000) war das Ziel der Studie. Dies implizierte darüber hinaus eine vergleichende, populationsbasierte Betrachtung der Therapiemodalitäten und des Ergebnisses der Behandlung.

Die ermittelten Daten der DÜSUK3-Studie wurden den Daten der DÜSUK1-Studie aus dem Jahre 1989/1990 gegenübergestellt. Diese Studie wurde bereits publiziert (Incidence and Pattern of Peptic Ulcer Bleeding in a Defined Geographical Area – Ohmann `92) und im Rahmen von Doktorarbeiten (Risikofaktoren der peptischen Ulkusblutung – Hartwig `95) aufgearbeitet.

Zum besseren Verständnis wird in dieser Arbeit eine Kurzfassung der DÜSUK1-Studie präsentiert (siehe 3.9.).

3. Patienten und Methode

3.1. Studientyp

Bei der epidemiologischen „DÜSUK3-Studie“ handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit Populationsbezug (Stadt Düsseldorf). Die Durchführung erfolgte multizentrisch und interdisziplinär, dabei beteiligten sich in den jeweiligen Krankenhäusern sowohl die Abteilungen für Chirurgie als auch für die Innere Medizin. Neben der Universitätsklinik waren neun weitere Krankenhäuser der Stadt Düsseldorf in die Studie eingebunden (Tab.1).

Die Erfassung von Patienten, die nicht in einem Krankenhaus, sondern ambulant in einer Praxis behandelt wurden, erfolgte durch die Teilnahme niedergelassener Ärzte.

In der DÜSUK1-Studie wurden 9 Praxen mit Schwerpunkt „Gastroenterologie“ von insgesamt 40 niedergelassenen Ärzten, die über die Möglichkeit der Endoskopie verfügten, in die Studie mit einbezogen. Im Rahmen der DÜSUK3-Studie nahmen 34 Praxen mit endoskopischer Diagnostik im Rahmen einer Umfrage an der Untersuchung teil (s. Anhang 8.).

Krankenhaus / Klinik	Fachrichtung
Augusta Krankenhaus, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Diakonie Kaiserswerth, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Dominikus Krankenhaus, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Krankenhaus Benrath, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Krankenhaus Gerresheim, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
Marienhospital, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
St. Martinus Krankenhaus, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin
St. Vinzenz Krankenhaus, Düsseldorf	Chirurgie und Innere Medizin

Tabelle 1: Teilnehmende Kliniken und Fachrichtungen

3.2. Studienpatienten

3.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten mit endoskopisch oder operativ gesicherter „oberer gastrointestinaler Blutung“ aus einem Ulkus ventriculi oder duodeni. Die Klassifikation der Blutung erfolgte nach “Forrest“ (Blutungstyp) (26):

- arterielle, spritzende Blutung (Ia)
- venöse Sickerblutung (Ib)
- Gefäßstumpf im Ulkusgrund (IIa)
- koagelbedeckte Läsion (IIb)
- Hämatinbelag (IIc)
- Ulkus ohne Zeichen der vorausgegangenen Blutung (III)

3.2.2. Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden differenziert nach:

- „Escape“ (es erfolgte keine Aufnahme in die Studie)
- „Drop out“ (Patienten wurden nach ursprünglicher Aufnahme wieder aus der Studie ausgeschlossen)

3.2.2.1. Escape

Ausgeschlossen von der Studienteilnahme wurden folgende Patienten:

- Ulkusblutung unter definierten Stressbedingungen („sogenannte Stressulkusblutung“)
 - schweres Polytrauma
 - Verbrennung
 - respiratorische Insuffizienz mit maschineller Beatmung
 - postoperatives Ulkus nach schwerwiegender Komplikation
 - gravierende Leberinsuffizienz
 - terminale Herzinsuffizienz
 - Niereninsuffizienz mit Transplantation
- Blutung aus einem Ulkus bei Neoplasie
- in Düsseldorf behandelte Patienten mit Wohnsitz außerhalb Düsseldorfs
- Zustand nach Magenresektion „Billroth I oder II“
- Ulkus Dieulafoy
- Blutung aus Ösophagusvarizen
- Blutung aus einem Barrett-Ulkus

Weitere Ausschlusskriterien bestanden nicht. Bei Patienten mit wiederholter Ulkusblutung im Studienzeitraum wurde nur die erste Blutung berücksichtigt.

3.2.2.2. Drop out

Im Rahmen der Qualitätskontrolle wurden Patienten, bei denen nach Aufnahme ein Ausschlusskriterium festgestellt wurde (z.B. tatsächlicher Wohnsitz außerhalb Düsseldorfs), von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

3.3. Therapie

Die Therapie war den teilnehmenden Zentren und Abteilungen freigestellt und erfolgte nach gängiger klinischer Routine. Es handelte sich um eine reine Beobachtungsstudie.

3.4. Studiendauer

Die Studie dauerte 1 Jahr. Die Patientenrekrutierung wurde am 1.4.1999 begonnen und bis einschließlich 31.3.2000 durchgeführt.

3.5. Dokumentation

3.5.1. Untersuchung und Beobachtungsparameter

Bei jedem Patienten, der die Einschlusskriterien erfüllte, wurde ein Anamnese-/ Notfallendoskopiebogen sowie ein Therapie-/ klinischer Verlaufsbogen ausgefüllt (s. Anhang 8). Die Anamnese enthielt neben den anonymisierten Patientendaten die Postleitzahl des Wohnortes, das Alter, das Geschlecht, die Art der Einweisung, die Beschreibung der Ulkusanamnese, Begleiterkrankungen, frühere Ulkuskomplikationen und -operationen, *Helicobacter pylori*-Eradikation, Ulkusmedikamente der letzten sechs Monate sowie allgemeine Medikamente der letzten vier Wochen. Der notfallendoskopische Befund umfasste die Endoskopiediagnose, die Ulkusgröße, den Blutungstyp, den *Helicobacter pylori*-Schnelltest, die Histologie, endoskopische BegleitleSIONen, endoskopische Komplikationen, die endoskopische Therapie mit Indikationen und Art sowie die Blutstillung.

Der Therapiebogen beinhaltete die medikamentöse Therapie hinsichtlich Ulkusmedikation und H.p.-Eradikation, die operative Therapie mit Op-Indikation, Blutungstyp, Op-Erweiterung, Op-Diagnose, Eingriff, intraoperativen Zusatzbefund und intraoperative Komplikationen sowie weitere endoskopische Therapien mit Indikations- und Therapiebeschreibung. Der Verlauf enthielt Daten zur Rezidivblutung, zu sonstigen Komplikationen und zusätzlichen Operationen im Verlauf, zum Transfusionsbedarf und den Entlassungsstatus.

3.5.2. Durchführung

Bei jedem Patienten mit endoskopisch oder operativ festgestellter Ulkusblutung wurde der Anamnese-/Notfallendoskopiebogen ausgefüllt und pseudonymisiert an das Studiensekretariat der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf übermittelt. Der Therapie-/ Verlaufsbogen wurde bei Entlassung ausgefüllt und dann an das Zentrale Studiensekretariat nachgereicht. Im Falle einer Verlegung innerhalb des Krankenhauses (z.B. Innere > Chirurgie) wurden die Dokumentationsbögen an den jeweiligen Studienarzt übergeben. Bei fehlenden Daten nahm die zuständige Dokumentations-Assistentin bzw. der Doktorand mit den entsprechenden Studienärzten in den Zentren Kontakt auf. Die Krankenhäuser wurden durch den Doktoranden bzw. die Dokumentations-Assistentin regelmäßig besucht. Im Verlauf der Studie wurden Studientreffen unter Teilnahme der beteiligten Ärzte, der Studienleitung sowie der betreuenden Dokumentations-Assistentin / des betreuenden Doktoranden durchgeführt.

3.5.3. Auswertung

Mit Hilfe der Daten wurde die Inzidenz der Ulkusblutung insgesamt und für spezifische Untergruppen, z.B. Männer, Frauen oder Altersklassen, bestimmt und mit den geschätzten Inzidenzen der DÜSUK1-Studie verglichen, ebenso die eingesetzten Therapiemodalitäten mit der Behandlungsstrategie von vor zehn Jahren.

3.6. Ethik

Keinerlei ethische Bedenken bestanden gegen die Durchführung der Studie, da sie die Untersuchungen und Behandlungen der Patienten nicht tangierte. Die teilnehmenden Kliniken führten die Diagnostik und Therapie routinemäßig durch. Eine Genehmigung seitens der Ethikkommission war daher nicht notwendig. Die Studie wurde nach den Kriterien der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) durchgeführt.

3.7. Datenschutz

Die geltenden Richtlinien des Datenschutzes wurden im Rahmen der DÜSUK3-Studie eingehalten.

Die Studienärzte führten eine Liste mit Verweis der Patientennummern auf die Stammdaten. Alle Daten wurden anonym gespeichert und analysiert, persönliche Daten nur in den behandelnden Zentren vorgehalten.

3.7.1. Datenqualität

Die Fragebögen wurden im Studiensekretariat durch den koordinierenden Studienarzt auf Fehler, Plausibilität und Vollständigkeit hin geprüft. Bei fehlerhaften oder fehlenden Daten wurde eine Überprüfung durch den betreffenden Studienarzt, die

Dokumentations-Assistentin oder den Doktoranden in die Wege geleitet. Abschließend erfolgte der Übertrag der Daten vom Fragebogen in die Eingabemaske einer speziellen, eigens für die Studie entwickelten Software. Das Studiensekretariat war für die Datensicherung zuständig.

3.8. Statistik

Zur Bestimmung der Inzidenz wurden die Ergebnisse der DÜSUK3-Studie auf die Bevölkerungsstatistik der Stadt Düsseldorf bezogen. Düsseldorf, die Hauptstadt Nordrhein-Westfalens, hatte danach im Jahre 1989 573.950 und im Jahre 1999 568.855 Einwohner. Die Populationsdaten bezüglich Alter und Geschlecht (89/99, 99/00) stellte das statistische Landesamt der Stadt Düsseldorf zur Verfügung.

Die jährliche Inzidenz wurde anhand der Anzahl neuer Ulkusblutungsfälle, bezogen auf die Anzahl der Personenbeobachtungsjahre ermittelt. Zur Vereinfachung wurde vorausgesetzt, dass sich jeder am 1. April 1999 in Düsseldorf gemeldete Einwohner für ein Jahr unter Beobachtung befand. Die Werte wurden pro 100.000 Personenjahre dargestellt. Effekte von Einflussfaktoren (z.B. Geschlecht) auf die Inzidenz wurden untersucht. Dabei bezog sich z.B. die Inzidenz unter „Exponierten“ (z.B. Männer) auf die Inzidenz von „Nicht-Exponierten“ (z.B. Frauen). Um Informationen bezüglich der Größenordnung eines Effektes zu erhalten wurden 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für das Inzidenzverhältnis bestimmt.

Die Analyse der Inzidenzen der DÜSUK1-Studie und der DÜSUK3-Studie erfolgte mit Hilfe eines statistischen Tests (person-time data), insgesamt und getrennt für die Ulkus-ventriculi-Blutung und die Ulkus-duodeni-Blutung (86). Die beiden Kollektive wurden im Hinblick auf die Ulkusvorgeschichte und die klinischen Parameter mittels des Chi-Quadrat-Testes verglichen.

3.9. Die DÜSUK1-Studie

Zum besseren Verständnis wird an dieser Stelle der Aufbau und der Ablauf der DÜSUK1-Studie dargestellt.

Im Rahmen der Düsseldorfer Studie zur Ulkuskomplikation 1 (DÜSUK1) wurden 3 Teilstudien durchgeführt:

- Fall-Kontroll-Studie
- Zuweisungsstudie
- Inzidenzstudie

Die Untersuchung fand als prospektive, multizentrische und interdisziplinäre (Chirurgie und Innere Medizin) Beobachtungsstudie mit Populationsbezug (Stadt Düsseldorf) im Zeitraum vom 1.3.1989 bis zum 28.2.1990 statt. Es nahmen die städtischen Krankenhäuser Düsseldorfs (Tab.1) sowie 9 niedergelassene Internisten mit Schwerpunkt auf dem Gebiet der Gastroenterologie teil.

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten mit endoskopisch oder operativ bestätigtem unkomplizierten Ulkus sowie solche mit entsprechend nachgewiesener Ulkusblutung unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Datensammlung erfolgte mittels hierzu entwickelter Meldebögen, die eine standardisierte Sicherung der Daten ermöglichten. Im Einzelnen wurden ein Meldebogen, ein klinischer Bogen sowie ein Anamnesebogen durch den jeweiligen Studienarzt ausgefüllt und unmittelbar an das Zentrale Studiensekretariat weitergeleitet.

Im Vorfeld war die komplexe Organisationsstruktur der Studie durch zwei Pilotstudien sowie diverse Studientreffen erprobt und optimiert worden.

Gegenstand des Interesses dieser Arbeit war die Inzidenz der Ulkusblutung, die aufgrund des ähnlichen Studiendesigns einen Vergleich der beiden Untersuchungen (DÜSUK1 und DÜSUK3) miteinander erlaubte.

3.10. Verantwortlichkeiten und Organisation

<u>Studienleitung:</u>	PD Dr. Imhof (St. Vinzenz Krankenhaus, Düsseldorf) Prof. Dr. Ohmann (Universität, Düsseldorf)
<u>Koordinierender Studienarzt:</u>	Dr. Seidel
<u>Studienzentrale, Biometrie:</u>	Frau Blasberg-Päth, Dr. Yang
<u>Studienärzte:</u>	<u>Universität Düsseldorf</u> Dr. Seidel (Chirurgie) Dr. Vogt (Innere Medizin) <u>Diakonie Kaiserswerth</u> Dr. Becker (Chirurgie & Innere Medizin) <u>Dominikus Krankenhaus</u> Dr. Jurisch (Chirurgie & Innere Medizin) <u>Evangelisches Krankenhaus</u> Dr. Wuschech (Chirurgie) Dr. Heiler (Innere Medizin) <u>Krankenhaus Benrath</u> Dr. Delgadillo (Chirurgie) Dr. Neumann (Innere Medizin) <u>Krankenhaus Gerresheim</u> Dr. Ruppert (Chirurgie & Innere Medizin) <u>Augusta Krankenhaus</u> Dr. Delling (Chirurgie) Dr. Wenzel (Innere Medizin) <u>Marienhospital</u> Dr. Jantzik (Chirurgie & Innere Medizin) <u>Martinus Krankenhaus</u> Dr. Bachmann (Chirurgie) Dr. Haas (Innere Medizin) <u>St. Vinzenz Krankenhaus</u> PD. Dr. Imhof (Chirurgie) Dr. Faust (Innere Medizin)

4. Ergebnisse

4.1. Rahmendaten

Nach eingehender Prüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien konnten 43 der ursprünglich 320 Patienten nach primärer Aufnahme keine Berücksichtigung in der Studie finden (Drop out, siehe Kapitel 3.2.2.2.). Entweder fand sich ein voroperierter Magen im Sinne von Billroth I oder II, eine Blutung bei Neoplasie oder ein gemeldeter erster Wohnsitz außerhalb Düsseldorfs.

Krankenhaus / Klinik		Anzahl der Studienpatienten
Augusta Krankenhaus, Düsseldorf	C	-
	I	4
Diakonie Kaiserswerth, Düsseldorf	C	-
	I	35
Dominikus Krankenhaus, Düsseldorf	C	-
	I	12
Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf	C	-
	I	16
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	C	1
	I	39
Krankenhaus Benrath, Düsseldorf	C	3
	I	28
Krankenhaus Gerresheim, Düsseldorf	C	-
	I	60
Marienhospital, Düsseldorf	C	-
	I	43
St. Martinus Krankenhaus, Düsseldorf	C	4
	I	9
St. Vinzenz Krankenhaus, Düsseldorf	C	-
	I	23
Gesamt	C + I	277

Tabelle 2: Gemeldete Patienten nach Klinik und Abteilung
(C = Chirurgie; I = Innere Medizin)

Im Studienzeitraum vom 1.4.1999 bis zum 31.3.2000 wurden dem Studiensekretariat insgesamt 277 Patienten gemeldet, davon waren 131 Blutungen aus einem Ulkus ventriculi und 146 Blutungen aus einem Ulkus duodeni. Eine Übersicht über die Verteilung der gemeldeten Patienten auf die einzelnen Kliniken geht aus Tab. 2 hervor, wobei ein Zentrum mehr als 60, zwei Zentren 40 – 59, drei Zentren 20 – 39 und vier Zentren weniger als 20 Patienten in die Studie einbrachten.

Internistische Abteilungen meldeten insgesamt 269 Patienten (97,1%) der 277 Studienpatienten. Von den 10 teilnehmenden chirurgischen Kliniken führten das St. Martinus Krankenhaus, die Uni-Klinik und das Krankenhaus Benrath insgesamt 8 „chirurgische“ Patienten der Studie zu.

4.2. Inzidenzen

Bei einer Einwohnerzahl von 568.855 im Jahre 1999/2000 betrug die Inzidenz der peptischen Ulkusblutung 48,7 / 100.000 Einwohner / Jahr. Dabei ergab sich für das Ulkus ventriculi eine Inzidenz von 23,0 und für das Ulkus duodeni von 25,7 (kein statistisch signifikanter Unterschied).

Ein Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter wurde beobachtet, wobei sich die Inzidenz von 7,0 in der Altersklasse „<40 Jahre“ auf 337,6 bei den über 80-jährigen erhöhte. Diese Tendenz konnte gleichermaßen für das Ulkus ventriculi (Anstieg der

Inzidenz von 4,4 in der Altersklasse „<40 Jahre“ hin zu 162,4 in der Altersklasse „>80 Jahre“) und das Ulkus duodeni (Anstieg von 2,6 in der jüngsten Altersgruppe „<40 Jahre“ auf 175,2 in der ältesten Altersklasse „>80 Jahre“) dokumentiert werden. Die über 80-jährigen wiesen somit im Vergleich zu den unter 40-jährigen ein um den Faktor 36 erhöhtes relatives Risiko für die Magenblutung auf; der entsprechende Wert für die peptische Blutung aus dem Duodenum betrug 67. In Abb. 1 ist der Unterschied zwischen beiden Zeiträumen für Patienten mit einem Alter kleiner bzw. größer gleich 70 Jahre dargestellt.

Inzidenz (Fälle/100000 Personenjahre)

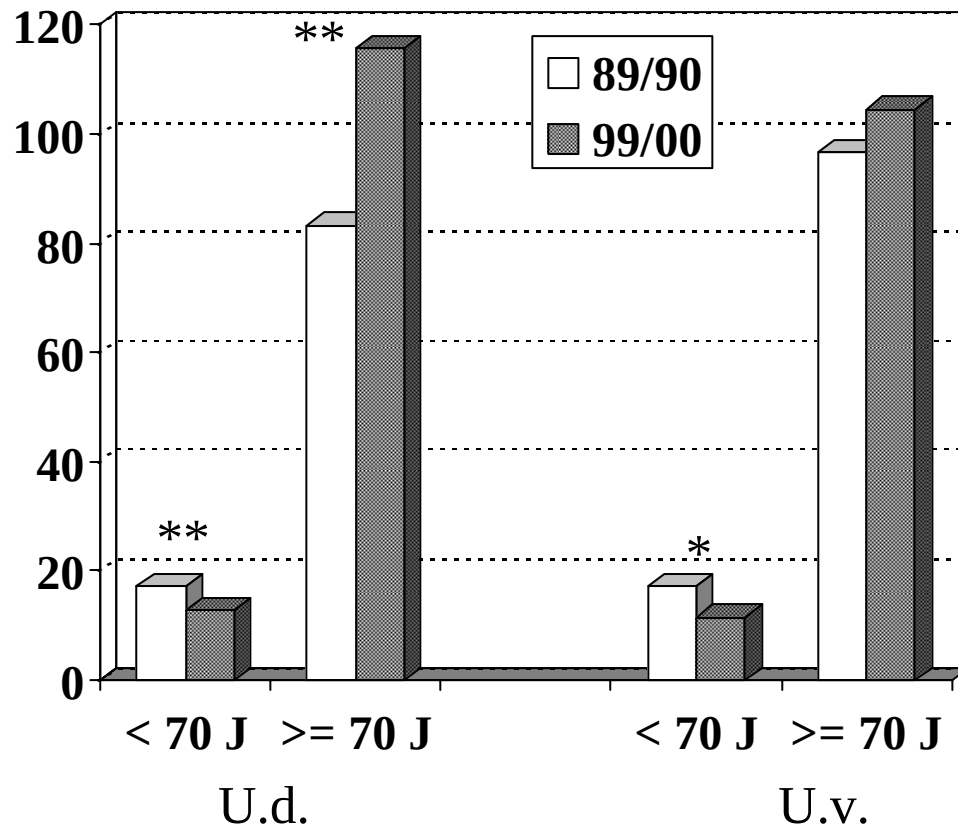


Abbildung1: Epidemiologische Entwicklung der Inzidenz der peptischen
Ulkusblutung in Bezug auf Alter (* $p < 0.05$; ** $p < 0.10$)

Im Rahmen der DÜSUK1-Studie aus dem Jahre 1989/1990 wurden insgesamt 295 Ulkusblutungen dokumentiert. Davon entfielen auf das Ulkus ventriculi 152 und auf das Ulkus duodeni 143 Blutungen. Bei einer Einwohnerzahl von 573.950 betrug die Inzidenz für die Ulkusblutung 51,4 (Ulkus ventriculi 26,5 – Ulkus duodeni 24,9).

Die Tendenz des Inzidenzanstieges der Ulkusblutung im Alter mit Werten von 6,5 in der Altersklasse „<40 Jahre“ auf 256,0 bei den über 80-jährigen konnte ebenfalls im Jahr 1989/1990 beobachtet werden. Hierbei wiesen die Werte für Magen- und Zwölffingerdarmblutungen eine ähnliche Größenordnung auf (Tab.3). Im 10-Jahresvergleich ließ sich weder für die Gesamtinzidenz noch für die Inzidenz von Magen- bzw. Duodenalblutung ein statistisch signifikanter Unterschied eruieren.

Das Verhältnis von Ulkus-ventriculi-Blutung zur Ulkus-duodeni-Blutung betrug in der DÜSUK1-Studie 1.06 (95%-KI: 0.85-1.34) und 0.90 (95%-KI: 0.71-1.14) in der DÜSUK3-Studie.

Alter	Zeitraum	Männlich			Weiblich			Gesamt		
		U.v.	U.d.	Gesamt	U.v.	U.d.	Gesamt	U.v.	U.d.	Gesamt
< 40	1999/2000	7,3	5,1	12,4	1,5	0	1,5	4,4	2,6	7,0
	1989/1990	3,6	7,9	11,6	0	1,5	1,5	1,8	4,7	6,5
40 – 49	1999/2000	18,0	25,6	43,6	2,5	10,0	12,5	10,1	17,7	27,8
	1989/1990	19,7	14,8	34,4	19,4	12,1	31,4	19,5	13,4	32,9
50 – 59	1999/2000	35,6	27,3	62,9	7,7	15,3	23,0	21,1	21,1	42,3
	1989/1990	52,6	38,3	90,9	14,5	19,3	33,8	33,6	28,8	62,5
60 – 69	1999/2000	27,0	62,9	89,9	32,6	16,3	48,9	29,9	38,5	68,4
	1989/1990	79,5	102,2	181,8	44,6	31,5	76,1	58,9	60,4	119,3
70 – 79	1999/2000	87,7	122,8	216,3	69,3	62,7	131,9	75,9	86,4	162,3
	1989/1990	86,6	72,2	158,7	66,9	56,4	123,3	73,4	61,5	134,9
> 80	1999/2000	69,4	277,7	347,2	192,7	141,7	334,4	162,4	175,2	337,6
	1989/1990	157,2	157,2	314,3	128,8	107,3	236,1	136,0	120,0	256,0
Total	1999/2000	21,6	32,0	53,6	24,3	20,0	44,3	23,0	25,7	48,7
	1989/1990	29,1	29,9	59,0	24,2	20,6	44,7	26,5	24,9	51,4

Tabelle 3: Inzidenzen der DÜSUK1 und DÜSUK3 Studie in Bezug auf Alter und Geschlecht

(Fälle / 100.000 Personenjahre; U.V. = Ulkus ventriculi, U.D. = Ulkus duodeni)

4.3. Basisdaten

Die Analyse der Geschlechterverteilung (Tab.4) zeigt, dass beide Geschlechter gleichermaßen von der Ulkusblutung betroffen waren. Im Rahmen der Studie wurden dem Studiensekretariat 144 Männer (52%) und 133 Frauen (48%) gemeldet. Die Geschlechterverteilung Mann/Frau ergab im ersten Untersuchungszeitraum 1989/1990 1.32 (95%-KI: 1.05-1.66) gegenüber 1.21 (95%-KI: 0.96-1.53) im Jahre 1999/2000.

Eine signifikante Zunahme ($P < 0,001$) des Anteils der Altersklasse „ ≥ 70 Jahre“ zwischen beiden Zeiträumen konnte beobachtet werden. Stellten die über 70-jährigen im Jahre 1989/1990 41% aller Ulkusblutungen, so konnten ihnen im Rahmen der DÜSUK3-Erhebung ein Anteil von 56% zugeordnet werden.

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert *
Geschlecht			
- männlich	158 (54)	144 (52)	n.s.
- weiblich	137 (46)	133 (48)	
Alter			
- < 70 J	174 (59)	121 (44)	0.001
- ≥ 70 J	121 (41)	156 (56)	
Einweisung			
- Primäreinweisung	183 (71)	196 (71)	n.s.
- Verlegung	4 (02)	11 (04)	
- stationäre Behandlung	16 (06)	28 (10)	
- andere	54 (21)	42 (15)	

Tabelle 4: Demographische Daten und Einweisungen von DÜSUK1 und DÜSUK3

* = Chi-Quadrat-Test

Darüber hinaus zeigten sich keine statistischen Unterschiede im Hinblick auf den Einweisungsmodus bei der peptischen Ulkusblutung.

4.4. Ulkusgeschichte

Eine Ulkuserkrankung in der Anamnese wurde innerhalb der DÜSUK1-Studie bei 133 Patienten beobachtet. Gegenüber dem Ergebnis aus dem Jahre 1999/2000 (68 Patienten) stellt dies einen statistisch signifikanten Rückgang ($P < 0.001$) der Ulkusanamnese dar.

Eine frühere Ulkuskomplikation (Blutung oder Perforation) bei bekanntem Ulkusleiden konnte bei 26 Patienten (10%) in der Anamnese dokumentiert werden (DÜSUK3). Bei 237 Studienteilnehmern war dagegen keine Ulkuskomplikation bekannt. Die weitere Anamnese ergab bei 9 Studienpatienten (3%), dass diese aufgrund einer

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Ulkusanamnese			
- nein	91 (41)	209 (75)	0.001
- ja	133 (59)	68 (25)	
Früh.Ulkuskomplikation			
- nein	197 (92)	237 (90)	n.s.
- ja (Blutung+Perforation)	18 (08)	26 (10)	
Früh. Ulkusoperation			
- nein	212 (95)	264 (97)	n.s.
- ja	10 (05)	9 (03)	
Ulkusmedikation (<6 Monate) *			
- keine	188 (86)	232 (87)	n.s.
- H2-Blocker	20 (09)	11 (04)	0.05
- Protonenpumpenhemmer	1 (00)	21 (08)	0.001
- Antazida	14 (06)	2 (01)	0.001
- andere	7 (03)	1 (00)	0.05

Tabelle 5: Ulkusvorgeschichte
(* = Mehrfachnennungen möglich)

Ulkuserkrankung bereits am Magen bzw. am Dünndarm voroperiert waren.

Der 10-Jahresvergleich ergab keine signifikante Veränderung bezüglich der früheren Ulkuskomplikationen (DÜSUK1 8%) oder früherer Ulkusoperationen (DÜSUK1 5%).

Die Anamnese der Ulkusmedikation (Tab.5) ergab 1999/2000, dass 232 Patienten keine Ulkusmedikamente eingenommen hatten, dies bedeutete keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber DÜSUK1 (86%). Der Gebrauch von H₂-Blockern (4%) und „anderen Ulkusmedikamenten“ (1%) wies in der DÜSUK3-Erhebung einen Rückgang gegenüber der DÜSUK1-Studie auf ($P<0.05$). Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern gaben 1999/2000 21 Studienpatienten an, was im 10-Jahresvergleich (1989 1 Patient) einem statistisch signifikanten Anstieg entsprach ($P<0.001$).

4.5. Begleitmedikation / -erkrankungen

Ein Vergleich der Daten (Tab. 6) mit denen der DÜSUK1-Erhebung zeigte, außer für Erkrankungen von Herz, Leber, Pankreas und für Diabetes mellitus, einen statistisch signifikanten Rückgang der Nieren- und Lungenerkrankungen ($P<0.005$) sowie eine Abnahme der Gefäßerkrankungen, Gallen-, Magen- und Darmleiden ($P<0.0001$). Eine Erkrankung des Herz-/Kreislaufsystems wurde bei 56% der Studienpatienten beobachtet (Tab.6). Weitere häufig festgestellte Begleiterkrankungen waren Diabetes mellitus (18%), Gefäßleiden (13%), Lungenerkrankungen (12%) und Erkrankungen an Leber und Niere (jeweils 9%).

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Begleiterkrankung*			
- keine	26 (12)	47 (17)	n.s.
- Herz / Kreislauf	122 (56)	156 (56)	n.s.
- Gefäß	69 (32)	36 (13)	0.0001
- Nieren	38 (18)	25 (09)	0.005
- Lunge	49 (22)	34 (12)	0.005
- Galle	47 (22)	10 (04)	0.0001
- Leber	31 (14)	25 (09)	n.s.
- Magen-Darm	50 (23)	15 (05)	0.0001
- Pankreas	8 (04)	4 (01)	n.s.
- Diabetes	27 (12)	50 (18)	n.s.
Begleitmedikation* (< 4 Wochen)			
- keine	52 (26)	76 (29)	n.s.
- NSAID	53 (27)	119 (45)	0.0001
- Kortison	6 (03)	8 (03)	n.s.
- Marcumar	7 (04)	15 (06)	n.s.
- Heparin	1 (01)	5 (02)	n.s.
- andere	120 (60)	88 (33)	0.001

Tabelle 6: Begleiterkrankungen / Begleitmedikation
(* = Mehrfachnennungen möglich)

In der Medikamentenanamnese (DÜSUK3) gaben 45% der Studienteilnehmer die Einnahme von NSAID innerhalb der letzten vier Wochen an. Der Gebrauch „anderer Arzneimittel“ konnte bei 33% der Patienten eruiert werden, weitere 29% hatten keine Medikamente innerhalb der letzten vier Wochen eingenommen. Die DÜSUK1-Studie zeigte eine NSAID-Einnahme bei 27% der Studienpatienten, dies bedeutete einen statistisch signifikanten Anstieg zwischen den beiden betrachteten Zeiträumen ($P < 0.0001$).

4.6. Endoskopische Diagnostik

Die Ulkuslokalisation, der Blutungstyp (nach Forrest) und mögliche BegleitleSIONen wurden während der Notfallendoskopie bestimmt (Tab.7). Dabei wurde eine signifikante Zunahme der Ulcera im Magen „präpylorisch“ ($P<0.05$) und am Bulbusausgang / absteigendes Duodenum ($P<0.005$) dokumentiert.

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Diagnose bei Endosk./OP			
- Ulkus ventriculi	152 (52)	131 (47)	n.s.
- Ulkus duodeni	143 (48)	146 (53)	
Ulkuslokalisation*			
- Subkardial/Fornix	29 (10)	18 (07)	n.s.
- Korpus	49 (17)	30 (11)	n.s.
- Antrum	53 (18)	45 (16)	n.s.
- präpylorisch	25 (09)	41 (15)	0.05
- ad. pylorum	21 (07)	11 (04)	n.s.
- intrapylorisch	22 (08)	19 (07)	n.s.
- Bulbus	108 (37)	98 (35)	n.s.
- Bulbusausgang/abst. Duodenum	20 (07)	41 (15)	0.005
Blutungstyp			
- arteriell	21 (09)	14 (05)	n.s.
- Sickerblutung	31 (14)	48 (17)	
- Gefäßstumpf	43 (19)	47 (17)	
- Stattgehabte Blutung	91 (40)	107 (39)	
- keine Blutung	41 (18)	61 (22)	
BegleitleSIONen*			
- keine	144 (49)	128 (46)	n.s.
- Zweitulkus	71 (24)	51 (18)	n.s.
- Refluxösophagitis	31 (11)	42 (15)	n.s.
- Gastritis	43 (15)	43 (16)	n.s.
- Erosionen	24 (08)	23 (08)	n.s.

Tabelle 7: Endoskopische Diagnostik
(* = Mehrfachnennungen möglich)

Die Analyse des Blutungstyps und der Begleitläsionen zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber den Ergebnissen des Jahres 1989/1990. Wie Tab.7 zeigt, wurden die meisten Ulcera des Magens im Antrum (16%) und präpylorisch (15%) dokumentiert. Im Duodenum war der Bulbus (35%) vor dem absteigenden Duodenum (15%) häufigster Ort peptischer Ulkusblutungen.

Bei der Untersuchung des Blutungstyps stand mit 107 Fällen das Zeichen einer vorausgegangenen Blutung im Vordergrund. Die weitere Prüfung lieferte: keine Blutungszeichen (61), Sickerblutung (48) und Blutung bei Gefäßstumpf (47).

Das Hauptkontingent der Begleitläsionen war das Zweitulkus (18%), gefolgt von Gastritis (16%) und der Refluxösophagitis (15%). Bei 128 Studienpatienten (46%) wurden keine Begleitläsionen festgestellt.

4.7. Endoskopische Therapie

Eine signifikante Zunahme ($P < 0.001$) der medikamentösen Therapie des blutenden peptischen Ulkus konnte im Zuge der DÜSUK3-Erhebung nachvollzogen werden. Erhielten 1989 92% der Studienpatienten eine solche Therapie, so waren es 1999 im Vergleich 99% der Patienten.

Wie aus Tab.8 hervorgeht, erhielten die Patienten im 2. Studienzeitraum (1999/2000) signifikant häufiger eine endoskopische Therapie ($P < 0.005$). Eine endoskopische Blutstillung gelang im 2. Untersuchungszeitraum bei 92% der Patienten, dies stellte einen statistisch signifikanten Unterschied ($P < 0.0001$) zu den Blutstillungen der

DÜSUK1-Studie mit 48% dar. Keine statistisch signifikante Veränderung zeigte sich bei der Anzahl der Komplikationen während der Endoskopie. Einer endoskopischen Therapie wurden 122 Patienten (44%) zugeführt, 155 Patienten (56%) erhielten keine endoskopische Therapie (DÜSUK3-Studie). Im 1. Studienzeitraum waren 79 (31%) der Studienteilnehmer endoskopisch versorgt worden, 69% der Teilnehmer nicht.

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Medikamentöse Therapie			
- nein	21 (08)	3 (01)	0.001
- ja	235 (92)	272 (99)	
Endoskopische Therapie			
- nein	178 (69)	155 (56)	0.005
- ja	79 (31)	122 (44)	
Art der Therapie*			
- Untersp. Adrenalin	31 (39)	115 (94)	0.001
- Untersp. Fibrin	1 (01)	6 (05)	n.s.
- Untersp. Aethoxysklerol	45 (57)	6 (05)	0.001
- Laser	3 (04)	0 (00)	n.s.
- andere	19 (24)	24 (19)	n.s.
Blutstillung			
- nein	27 (52)	5 (08)	0.0001
- ja	25 (48)	57 (92)	
Endo. Komplikation**			
- nein	**75 (99)	118 (97)	n.s.
- ja	**1 (01)	4 (03)	

Tabelle 8: Endoskopische Therapie

(*=Mehrfachnennungen möglich; **=Status bei 3 Patienten unbekannt)

Bei der Therapieart wurde eine signifikante Zunahme ($P < 0.001$) der Adrenalin Unterspritzung (31 Patienten gegenüber 115) sowie ein Rückgang der Aethoxylsklerol Unterspritzung von 57% (1989/1990) auf 5% (1999/2000) dokumentiert. Zu einer Komplikation im Verlauf des endoskopischen Eingriffes kam es in der DÜSUK3-Erhebung in vier Fällen, 1989/1990 dagegen nur in einem Fall.

4.8. Operative Therapie

Eine statistisch signifikante Abnahme der Anzahl der Operationen ($P < 0.001$), einzelner Operationsverfahren (z.B. Billroth-I Resektion ($P < 0,005$); Ulkuseumstechung ($P < 0,05$)) und für die intraoperativen Zusatzbefunde ($P < 0.05$) konnte registriert werden. Bei den intraoperativen Komplikationen, den Operationserweiterungen und bei zusätzlichen Operationen im Verlauf der Behandlung konnte keine statistisch signifikante Veränderung beobachtet werden.

Wie aus Tab. 9 ersichtlich, wurden innerhalb der Studie 18 Patienten (6%) operativ versorgt, was einer Reduktion um ca. 75%, verglichen mit DÜSUK1 (21%), entspricht. Die Operationsverfahren der Wahl waren dabei: die Ulkuseumstechung (11 Patienten), die Ulkusexcision (2), die Pyloroplastik, die Billroth II-OP sowie „andere Verfahren“. Bei den operativ versorgten Patienten fand sich bei 11 Patienten kein intraoperativer Zusatzbefund, bei 7 Patienten wurde ein „anderer Befund“ (s. Tabelle 9) erhoben.

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Operative Therapie			
- nein	204 (79)	259 (94)	0.001
- ja	53 (21)	18 (06)	
Operationsverfahren*			
- Ulkustumstechung	15 (28)	11 (61)	0.05
- Ulkusexcision	1 (02)	2 (12)	n.s.
- SPV	8 (15)	0 (00)	n.s.
- TV	6 (11)	0 (00)	n.s.
- Pyloroplastik	6 (11)	4 (22)	n.s.
- B 1	19 (36)	0 (00)	0.005
- B 2	12 (23)	4 (22)	n.s.
- Gastrektomie	2 (04)	0 (00)	n.s.
- andere	4 (08)	7 (39)	0.005
Intraoper. Zusatzbefund			
- keine	41 (79)	11 (61)	0.05
- Leberzirrhose	4 (08)	0 (00)	0.05
- Cholelithiasis	3 (06)	0 (00)	0.05
- andere	5 (10)	7 (39)	0.05
Intraoper. Komplikation			
- keine	48 (94)	17 (94)	n.s.
- Milzverletzung	1 (02)	0 (00)	n.s.
- Herzstillstand	1 (02)	0 (00)	n.s.
- andere	1 (02)	1 (06)	n.s.
Erweiterung der OP			
- keine	47 (90)	15 (83)	n.s.
- Milzexstirpation	1 (02)	0 (00)	n.s.
- Cholezystektomie	4 (08)	2 (12)	n.s.
- andere	1 (02)	1 (06)	n.s.
Zusätzliche OP Verlauf			
- nein	46 (90)	16 (89)	n.s.
- ja	5 (10)	2 (11)	

Tabelle 9: Operative Therapie
(* = Mehrfachnennungen möglich)

4.9. Studienverlauf

Wie der 10-Jahresvergleich in Tab.10 zeigt, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der DÜSUK1- und DÜSUK3-Studie in Bezug auf die Rezidivblutung, sonstige Komplikationen und den Entlassungsstatus.

Eine Rezidivblutung trat bei 26 der Studienpatienten (DÜSUK3) auf, bei 246 Patienten konnte keine erneute Blutung im Verlauf dokumentiert werden.

Neben „anderen Komplikationen“ (26 Studienpatienten) wurde Leberversagen (11), Pneumonie (12), Nierenversagen (8), Thrombose (2) und eine Lungenembolie beobachtet.

Parameter	DUS-1 (n=295) N (%)	DUS-3 (n=277) N (%)	P-Wert
Rezidivblutung			
- nein	230 (91)	246 (90)	n.s.
- ja	23 (09)	26 (10)	
Sonstig. Komplikation*			
- keine	204 (81)	232 (85)	n.s.
- Lungenembolie	4 (02)	1 (00)	n.s.
- Nierenversagen	2 (01)	8 (03)	n.s.
- Peritonitis	1 (00)	0 (00)	n.s.
- Leberversagen	5 (02)	11 (04)	n.s.
- Thrombose	3 (01)	2 (01)	n.s.
- Pneumonie	13 (05)	12 (04)	n.s.
- andere	32 (13)	26 (09)	n.s.
Entlassung			
- Tod	33 (13)	23 (08)	n.s.
- nach Hause	202 (79)	215 (78)	
- verlegt im Haus	10 (04)	13 (05)	
- verlegt anderes Haus	6 (02)	12 (04)	
- andere	4 (02)	13 (05)	

Tabelle 10: Studienverlauf
(* = Mehrfachnennungen möglich)

Die Letalität der Studie lag bei 8% und damit unwesentlich niedriger als bei der DÜSUK1-Studie mit 13% (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die Mehrheit der Patienten (78%) konnte nach Hause entlassen werden.

4.10. Ambulante Endoskopie

Angeschriebene Internisten	Gesamtrücklauf	Praxis ohne Endoskopie	Endoskopie ohne Fall	Endoskopie mit Fall
210	80	46	23	11

Tabelle 11: Ergebnis der Umfrage niedergelassener Internisten

Im Jahr 1999/2000 konnten 210 niedergelassene Internisten in Düsseldorf ermittelt werden. An der Umfrage beteiligten sich 80 Praxen, davon verfügten 46 über keine Endoskopie. Von den 34 Praxen mit Endoskopie gaben 23 an, im Studienzeitraum keine peptische Ulkusblutung diagnostiziert zu haben. Von insgesamt 11 Internisten wurde jeweils eine endoskopisch gesicherte Ulkusblutung gemeldet (Tab. 11).

Von den 11 gemeldeten Blutungen wurden insgesamt 8 medikamentös behandelt. In einem Fall erfolgte eine ambulante endoskopische Therapie ohne weiteren stationären Aufenthalt (Tab. 12). Alle anderen Patienten wurden nach ambulanter Diagnose in ein Krankenhaus zur weiteren Behandlung überwiesen. Daher ist davon auszugehen, dass, bis auf wenige Einzelfälle, die bei niedergelassenen Internisten festgestellten Ulkusblutungen in der Studie erfasst wurden.

Internist	Maßnahme bei Ulkusblutung
Dr. Horowitz	Medikamentöse Therapie und Überweisung in das EVK Düsseldorf
Dr. Janssen	Überweisung in das EVK und Vinzenz- * Krankenhaus Düsseldorf
Dr. Schmidt	Überweisung in ein unbekanntes Krankenhaus
Dr. Höfels	Medikamentöse Therapie
Dr. S. Mauss	Endoskopische Therapie durch Unterspritzung
Dr. Weissenfeld	Medikamentöse Therapie
Dr. Potthoff	Medikamentöse Therapie
Dr. Gritz	Medikamentöse Therapie
Dr. Shinoda	Medikamentöse Therapie
Dr. Kompch	Medikamentöse Therapie
Dr. Kae Soo Kim	Medikamentöse Therapie

Tabelle 12: Endoskopierende Internisten mit Fall und Maßnahme

(* = Mehrfachnennung möglich)

5. Diskussion

Die vollständige Datensammlung sollte das Hauptziel einer jeden epidemiologischen Untersuchung sein. Eine solche Erfassung von Patientendaten erlaubt es, in der anschließenden Auswertung auch mögliche systemische Fehler und Verzerrungen (bias) zu analysieren. Wir konzipierten eine Multizenterstudie mit prospektivem Design und erhielten sehr detaillierte und umfassende Daten. Im Rahmen der darauf folgenden Datenkontrolle seitens der Studienleitung wurde eine bessere Datenqualität als in den meisten bisher veröffentlichten Studien erzielt. Diese basieren häufig nicht auf populationsbezogene Untersuchungen, sondern auf einer retrospektiven Aufarbeitung von Krankenakten, Statistiken von Krankenkassen bzw. staatlichen Gesundheitsorganisationen (5,21,39,44,52,78,105), Entlassungs- oder Fallberichten (23,39,57), die zumeist auf Grundlage des ICD-Kataloges (International Classification of Diseases) erstellt wurden (5,21,23,38,44,52,57,78,83). Die Ungenauigkeit dieses Verfahrens beschrieb *Rockall et al.* (83) in einer prospektiven Studie, in der Patienten durch betreuende Studienärzte gemeldet wurden. Von insgesamt 60 registrierten Ulkusblutungen wiesen lediglich 37 Patienten einen ICD-Code einer oberen gastrointestinalen Blutung auf, was zu einer Unterschätzung der Gesamtinzidenz führt. In diesen Erhebungen wird die Krankheitsinzidenz tendenziell unterschätzt (23,57,78). Ein weiteres Problem von Studien auf Grundlage der ICD-Codierung aus den 80er Jahren war ein wenig spezifischer ICDA-7 und ICDA-8 Katalog einerseits sowie die gravierenden Veränderungen nach Einführung des ICDA-9 mit neu enthaltenen

Unterklassifikationen bezüglich Ulkuslokalisation und Genese (21,23,52,78) andererseits.

Die z.B. 1980 in Schottland eingeführte 9. ICD-Version erlaubte es erstmals die Ulkus-duodeni-Blutung als eigene Entität aufzuführen (52). Auch *Curata und Corboy* (56) sehen eine Problematik in der Erweiterung und Neugestaltung von ICD-Codes. In ihrer Erhebung aus den Jahren 1970-1985 beschreiben sie epidemiologische Veränderungen der peptischen Ulkuserkrankung, die sie überwiegend auf die Einführung der ICD-9-Version zurückführten.

Eine zusätzliche Schwierigkeit von Studien, basierend auf dem ICD-Entlassungscode, ist die mögliche mehrfache Dokumentation eines Patienten, z.B. durch wiederholte Krankenhausaufenthalte oder etwa Verlegungen von einem Krankenhaus in ein weiteres Krankenhaus innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (78). Diese Untersuchungen geben eher Auskunft über die Anzahl stationärer Aufenthalte aufgrund von Ulkuserkrankungen, weniger über die Inzidenz im eigentlichen Sinne. Epidemiologische Entwicklungen lassen sich daraus nur unter Vorbehalt ableiten. Diese möglichen Doppel- oder Mehrfachdokumentationen von Studienpatienten überschätzen tendenziell die Inzidenz (23,52,57,105).

Ein weiteres häufiges Problem stellt ein selektioniertes Patientengut dar, z.B. Mitglieder einer regionalen Gesundheitsorganisation mit individueller Gesundheitsstruktur, das sich z.B. in der Alters- und Geschlechtszusammensetzung vom Landesdurchschnitt unterscheidet und es so zu entsprechenden Abweichungen im Vergleich zu anderen Untersuchungen kommen kann (23,57).

Die Versorgung einer peptischen Ulkusblutung erfolgt in Düsseldorf in der Regel nach Einweisung durch einen Notarzt in einem an unserer Studie teilnehmenden Krankenhaus. In Ausnahmefällen konnten Patienten auch zu einem Krankenhaus außerhalb von Düsseldorf gebracht worden sein und damit in unserer Studie keine Berücksichtigung finden (74). Eine ähnliche Problematik findet sich auch im Design anderer Studien, hier stellt z.B. die Behandlung von Patienten außerhalb von „Vertragskrankenhäusern“ eine nicht sicher zu erfassende Variable dar (57). Dies würde zu einer Unterschätzung der Inzidenz führen, sollte aber in unserer Studie von eher untergeordneter Bedeutung sein.

In der DÜSUK1-Studie kam dieses Problem ansatzweise zur Untersuchung, es wurden jedoch nur wenige Patienten mit Wohnsitz in Düsseldorf identifiziert, deren Behandlung außerhalb von Düsseldorf erfolgte.

Eine akute Blutung und deren Behandlung sind dennoch grundsätzlich während eines Aufenthaltes außerhalb Düsseldorfs möglich. Berücksichtigt man aber, dass Blutungen vor allem bei älteren und damit weniger mobilen Patienten vorkommen, scheint dies jedoch keine wesentlich beeinflussende Größe und ein grundsätzliches für alle Studien betreffendes Problem zu sein (74).

Der Tod im Rahmen einer akuten Blutung kann in bis zu 14% aller Fälle zu Hause auftreten und damit die komplette Kollektiverfassung, nicht nur in unserer Studie, sondern auch in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien, verhindern (4,5).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die vollständige ambulante Behandlung von Blutungen. Diese Patienten sind in der Dokumentation unserer Studie ausgeschlossen. Innerhalb des ersten Studienzeitraumes (1989/1990) konnten insgesamt 14, im zweiten

Studienzeitraum (1999/2000) 7 Fälle eruiert werden, die durch niedergelassene Internisten versorgt wurden. Aus logistischen Gründen war es uns nicht möglich alle diese Patienten zu identifizieren. Der Anteil der ambulanten Blutungen stellt sich international je nach Organisation des jeweiligen Gesundheitssystems unterschiedlich dar. In Düsseldorf ist eher von einer stationären Versorgung auszugehen, so dass eine vollständige ambulante Behandlung und damit eine fehlende Erfassung die Ausnahme bilden sollte. Die Schwierigkeit, den Anteil der ambulant behandelten Patienten zu erfassen, wurde auch in anderen Untersuchungen beschrieben (21,22,29).

Zusammengefasst wird die tatsächliche Inzidenz der peptischen Ulkusblutung in unserer Studie unterschätzt, dieser systemische Fehler sollte jedoch gering ausgeprägt sein.

Ein weiteres Problem liegt in der Fallzahl der beiden Patientenkollektive. In der DÜSUK-3- Studie wurden 1999 insgesamt 277 Patienten dokumentiert, zehn Jahre zuvor waren es 295 Patienten, was die Genauigkeit der Schätzung der Inzidenz begrenzt. Wir haben dieses Problem durch die Bildung von 95%-Konfidenzintervallen gelöst.

Zur epidemiologischen Entwicklung der Inzidenz der peptischen Ulkusblutung sind nur wenige Daten verfügbar. Diese zeigen ein uneinheitliches Bild, von Blutungszunahme über unveränderte Häufigkeit bis hin zu einem Rückgang, und lassen keine grundsätzliche Tendenz erkennen.

In einer Studie aus den USA wird für das blutende Magengeschwür kein Rückgang, dagegen für das Zwölffingerdarmgeschwür ein Rückgang von 37% beschrieben (23).

Eine andere US-amerikanische Untersuchung beschreibt keine Veränderung der Ulkus-duodeni-Blutung, dagegen einen Anstieg der Ulkus-ventriculi-Blutung (57). *Bardhan et al. (5)* berichtet in einer Studie, die den Einfluss von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten untersuchte, von einer Zunahme der Ulkus-duodeni-Blutung innerhalb eines 6-Jahreszeitraumes um 8%. In der Gruppe der über 65-jährigen lag der Anstieg bei 28%. Eine steigende Inzidenz der Ulkusblutung beobachtete *Tilvis et al. (105)* in einer finnischen Studie sowohl für Magen- als auch für Zwölffingerdarmgeschwüre. Diese Entwicklung war in allen Altersklassen und bei beiden Geschlechtern zu beobachten. In einer anderen Untersuchung, die nicht zwischen peptischer Magen- und Zwölffingerdarmblutung differenzierte, sank die Inzidenz der peptischen Ulkusblutung von 1981/85 bis 1986/99 in einer untersuchten Region um 29% und in einer anderen Region um 7% (78). Ein Rückgang der Blutung eines U. ventriculi wurde in einer Studie, die Jahre 1976 bis 1989 betrachtend, an der Universität von Helsinki beschrieben (66).

In unserer Studie, die Jahre 1989/90 und 1999/2000 vergleichend, zeigte sich keine Veränderung der Inzidenz der peptischen Ulkusblutung, weder für das blutende Magen- noch für das blutende Dünndarmgeschwür.

Ein Vergleich von Inzidenzen, Risikofaktoren und epidemiologischen Entwicklungen gestaltet sich schwierig, da in zahlreichen Untersuchungen das Symptom der „oberen gastrointestinalen Blutung“ und nicht das Krankheitsbild der peptischen Ulkusblutung Gegenstand der Untersuchung war und damit die Literatursauswahl stark einschränkt (6,21,22,38,46,66,68,70,83,100,116). Andere Wissenschaftler untersuchten das

Krankheitsbild der peptischen Ulkuserkrankung, die erhobenen Daten basierten dabei sowohl auf dem unkomplizierten Krankheitsbild als auch auf dem komplizierten Verlauf, wie z.B. der Perforation oder Blutung, so dass ein Datenvergleich auch hier nicht sinnvoll ist (57,78). Auch wenn *Cutler et al. (21)* z.B. eine Zunahme der „oberen-gastrointestinalen-Blutung“ allgemein und der Entität der peptischen Ulkusblutung gleichermaßen beschrieb oder *Rockall et al. (83)* steigende Inzidenzen und Mortalität bei älteren Patienten mit einer Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes, ähnlich wie sie in Studien zur Ulkusblutung beobachtet wurden, darstellt, so können aufgrund der Heterogenität u.a. der Blutungsgenese vom Mallory-Weiss-Syndrom bis hin zu neoplastischen Erkrankungen solche Daten letztlich nicht auf das komplizierte Ulkusleiden speziell übertragen werden. In einigen Studien wurden getrennte Analysen des unkomplizierten Ulkus und der Komplikationen vorgenommen, die einen Vergleich ermöglichen (23).

Die Inzidenz des blutenden Magenulkus in unserer Studie (23.0 im Jahre 1999/2000 und 26.5 im Jahre 1989/1990) ist vergleichbar mit Ergebnissen aus den USA (22.9) (68) und Estland (25.8) (99). Geringfügig niedrigere Inzidenzen wurden in Schottland (18.4) (6), in einer weiteren Studie in Schottland (16.2) (70) und in Finnland (15.0) (100) beobachtet.

Die Inzidenz der Ulkus-duodeni-Blutung (24.9 und 25.7) in unserer Studie liegt im Bereich der Literatur und ist vergleichbar mit Ergebnissen aus Schottland (29.4) (70), Estland (22.2) (99), Finnland (19.1) (100) und einer weiteren Studie aus Schottland (29.2) (6). Eine größere Inzidenz wurde in einer Region der USA (34.0) (68)

beobachtet. Zwei Studien, welche die Gesamtinzidenz der peptischen Ulkusblutung untersuchten, zeigten keinen Unterschied in den USA (57.7, 53.5) (21) und Schottland (62, 58) (78) im Vergleich zu unserer Studie (51.4, 48.7). Abgesehen von zwei älteren Studien, die den Zeitraum zwischen 1970 und 1984 betrachten, in denen deutlich niedrigere Inzidenzen beobachtet wurden, entsprechen unsere Ergebnisse denen anderer Untersuchungen.

Erklärungen für die regional bzw. international differenten Werte sind ungleiche Lebensgewohnheiten bzw. hygienische Standards, die unterschiedlich verbreitete NSAID-Einnahme, die jeweilige ethnische Zusammensetzung der Bevölkerung, eine verschiedene Methodik oder demographische Unterschiede (5,68,83). Ein weiterer Grund liegt in der unterschiedlichen Definition einer akuten Blutung bzw. in der Definition der Einschlusskriterien von Studien. So wurde z.B. die Altersgrenze in einer US-amerikanischen Studie (68) auf 20 Jahre festgelegt, eine estnische sowie zwei britische Untersuchungen schlossen Patienten ab 30 bzw. 15 Jahren in die Studie ein (52,83,99). Zumeist fanden Patienten, wie in unserer Erhebung, ab einem Alter von 18 Jahren eine Berücksichtigung (22). In anderen Untersuchungen wurden kurze Zeiträume, z.B. 6 bzw. 4 Monate, untersucht und darauf basierend die Inzidenz hochgerechnet. Mögliche jahreszeitliche Schwankungen wurden dabei nicht beachtet und können damit zu einer entsprechenden Abweichung der Inzidenz führen (73,83).

In der Vergangenheit war die Inzidenz der peptischen Ulkusblutung beim männlichen Geschlecht im Vergleich zum weiblichen Geschlecht nach Studienlage im Durchschnitt 2-bis 3-fach höher (21,52,83,96,99). In unserer Studie ist die Inzidenz des blutenden

Ulkus duodeni für Männer nur geringfügig größer als für Frauen (≈ 1.5) und ähnlich für das blutende Magenulkus, übereinstimmend zu neuesten Veröffentlichungen, in denen ebenfalls ein geringfügig höherer Anteil von Männern gegenüber Frauen verzeichnet wurde (39,50,66,84,117). Eine mögliche Erklärung ist der zunehmend steigende Anteil von mit NSAID behandelten, unter Osteoporose leidenden älteren Frauen (31,52,100). Untersuchungen, in denen eine Blutung des Ulkus ventriculi häufiger bei Frauen und eine Blutung des Ulkus duodeni häufiger bei Männern auftritt, sind die Ausnahme; eine Erklärung hierfür fand sich nicht (100).

Das Erkrankungsverhältnis "Mann zu Frau" sinkt in unserer Studie deutlich mit zunehmendem Alter (<50 Jahre: 2.01 (95%-KI:1.08-3.73) 1989/1990, 4.78 (2.16-10.99) 1999/2000); 50 – 69 Jahre: 2.33 (1.62-3.37), 2.13 (1.34-3.39); >70 Jahre: 1.24 (0.84-1.80), 1.21 (0.87-1.67)) mit einem annähernd gleichen Risiko für die älteren Jahrgänge. Ähnliches wurde in einer Studie aus Hongkong beobachtet (16).

Im Allgemeinen ist die Blutungshäufigkeit des Ulkus duodeni (RR: 3-4) größer als die des Ulkus ventriculi (23,29,38,39,50,83,84,96,100,101,113,117). Es finden sich wenige Studien, in denen die Ulkus-ventriculi-Blutung quantitativ dominiert (59,99,105).

Eine positive Ulkusanamnese, also eine zurückliegende Ulkuserkrankung in der Krankengeschichte, geht laut Studien mit einem bis zu 5-fach erhöhten Risiko einer Ulkusblutung einher (25,36,53,94,98,101,115). In der Literatur gibt es beträchtliche Unterschiede im Hinblick auf frühere Ulkuserkrankungen der Patienten (17%-45%).

Möglicherweise ist dies auf den international unterschiedlichen sozioökonomischen Entwicklungsstand der Bevölkerung (Kohortenphänomen) und das unterschiedliche Alter der Studien zurückzuführen (25,38,84,92,99,115).

In unserer Untersuchung des Jahres 1999/2000 wurde ein dramatischer Rückgang der Häufigkeit einer Ulkusanamnese beobachtet (66). In den Fällen mit einer Ulkuserkrankung in der Patientenanamnese wurde 1999/2000 (35/68) häufiger als 1989/1990 (42/133) eine medikamentöse Behandlung durchgeführt. Es ist bekannt, dass eine effektive medikamentöse Therapie das Blutungsrisiko epidemiologisch fassbar reduziert (51).

Eine seltenere Ulkusanamnese und eine effektivere sowie häufiger durchgeführte medikamentöse Behandlung der Patienten mit Ulkuserkrankung sollte zu einer niedrigeren Gesamtinzidenz der peptischen Ulkusblutung führen, was jedoch nicht beobachtet wurde.

Die frühere Ulkuskomplikation ist bekanntermaßen ein Risikofaktor für eine peptische Ulkusblutung (25,36,38,94,109). Die relative Häufigkeit einer früheren Ulkuskomplikation veränderte sich in unseren beiden Studien nicht und war mit unter 10% vergleichbar mit anderen Studien (84). Folglich ist der Einfluss dieses Risikofaktors auf die Gesamtinzidenz, verglichen mit anderen Faktoren, z.B. die NSAID-Einnahme, geringer ausgeprägt.

Interessanterweise stieg das Verhältnis der Patienten mit einer früheren Ulkuskomplikation zu denen mit einer Ulkusanamnese in unserer Untersuchung an (DÜSUK1 18/133 gegenüber DÜSUK3 26/68). *Soplepmann et al.* (99) berichtet über

insgesamt 27% der Patienten, bei denen z.B. eine Blutung asymptomatisch auftrat, dabei waren vor allem ältere Patienten sowie solche mit NSAID-Einnahme vertreten. Eine Maskierung der Beschwerden durch die analgetische Komponente durch NSAID wäre eine mögliche Erklärung für die oben beschriebene Zunahme einer Erstmanifestation mit Komplikation (53,92,99,105). Diese Patienten stellen bezüglich einer Prophylaxe ein besonderes Problem dar, da die häufig fehlende Ulkusanamnese einerseits und die fehlenden Symptome andererseits eine präventive medikamentöse Therapie nicht ermöglichen (5).

Die Einnahme von Medikamenten bzw. Begleiterkrankungen in der Anamnese sind gesicherte Risikofaktoren einer peptischen Ulkusblutung (15,36,50,92,101,115). Eine große Bandbreite von Begleiterkrankungen, von 40% bis zu 80% reichend, findet sich in der Anamnese bei Patienten mit Ulkusblutung (15,66,84,88,118). Diese Schwankung entsteht möglicherweise durch eine unterschiedliche Definition oder Beurteilung einer Erkrankung. In unserer Studie konnten wir keine Veränderung der absoluten Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei den Studienpatienten beobachten, jedoch eine signifikante Abnahme von spezifischen Erkrankungen (z.B. Gefäß, Nieren, Lungen, Gallenblasen, Magen-Darm), die nicht erklärt werden kann. In anderen Studien wurde einhergehend mit einem zunehmenden Alter des Patientenkollektivs auch ein Anstieg von Begleiterkrankungen beobachtet (66).

Im Vergleich der beiden Studienzeiträume beobachteten wir einen nicht signifikanten Anstieg von Diabetikern von 12% auf 18%. Diese Begleiterkrankung wird als möglicher Risikofaktor erörtert, so fand sich in Untersuchungen ein relatives Risiko bei Diabetikern von 3.1 gegenüber Nichtdiabetikern (50,115).

In unserer Erhebung des Jahres 1999/2000 fand sich bei jedem zweiten Patient eine kardiale Erkrankung. Die Bedeutung der koronaren Herzerkrankung und der Herzinsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren sind Gegenstand der Forschung. *Weil et al. (115)* eruierte bei Patienten älter als 60 Jahre für Herzinsuffizienz ein odds ratio von 5.9, hier gilt es weitere Studien abzuwarten, inwiefern die Grunderkrankung selbst oder die entsprechende Medikation in kausaler Beziehung zu der erhöhten Blutungsfrequenz stehen. Die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde auch von anderen Autoren beschrieben (*94*), *Smalley et al. (97)* untersuchte den Einfluss von β -Blockern und Calciumantagonisten und beschrieb ein unverändertes Blutungsrisiko unter Einnahme dieser Medikamente, was in weiteren Untersuchungen bestätigt wurde (*50,89,115*). Die Einnahme von organischen Nitraten geht dagegen mit einem verminderten Risiko einer peptischen Ulkusblutung einher (*60*).

Die meisten Ulkusblutungen sind auf einen positiven *Helicobacter pylori* Status oder eine NSAID-Einnahme zurückzuführen (*101*). Eine unkomplizierte Ulkuserkrankung sowie eine Ulkusblutung bei Patienten, die kein NSAID einnehmen und einen negativen H.p.-Status aufweisen, sind selten. In diesen Fällen muss bei fehlendem *Helicobacter pylori*-Nachweis auch die Möglichkeit eines falsch-negativen Testergebnisses oder eine Multimorbidität berücksichtigt werden (*14,30*).

Neben der H.p.-Infektion ist die Einnahme von NSAID der wichtigste Risikofaktor. Etwa 1-2% aller Patienten, die diese Medikamente nutzen, werden eine Blutungskomplikation erleiden (*9*). Relativ gesehen ist die Komplikationsrate niedrig. Berücksichtigt man jedoch, dass sehr viele und zunehmend mehr Menschen NSAID

einnehmen, wird die Dimension dieser Komplikation deutlich. So beschrieb *Higham et al.* (44) einen Anstieg von NSAID-Verordnungen im Zeitraum von 1990 bis 1999 in England um 13%.

Das erste „Non-Aspirin-NSAID“, Indomethacin, wurde 1963 eingeführt; die ersten Beschreibungen einer möglichen Assoziation zwischen einer NANSaID-Einnahme und Ulkuserkrankungen sind aus den 70er Jahren datiert (11,40,95).

Das vermehrte Auftreten einer unkomplizierten Ulkuserkrankung (35,62), einer Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes (45) und das 3- bis 10-fach erhöhte Risiko einer peptischen Ulkusblutung (20,28,38,41,43,53,59,63,89) durch Einnahme von NSAID ist abhängig von dem Wirkstoff, der Dosierung, einer möglichen NSAID Kombinationstherapie, der Halbwertszeit und von weiteren individuellen Faktoren, z.B. Alter des Patienten, und wurde bereits in vielen Studien beschrieben (28,35,38,50,53,62,68,92,101,116). Diese Blutungskomplikation tritt bei allen NSAID auf und betrifft vor allem Patienten älter als 60 Jahre (15,20,28,31,53,62).

In den zuletzt veröffentlichten populationsbezogenen Untersuchungen, wie auch in unserer Studie, ist die beschriebene Häufigkeit einer NSAID-Einnahme bemerkenswert einheitlich (29%-45%; (14,39,66,73,99)) und es herrscht Übereinstimmung, dass mindestens ein Drittel aller peptischen Ulkusblutungen (61,62,98,109,115) auf NSAID-Einnahme zurückzuführen sind. Dies bedeutet z.B. für Großbritannien jährlich zwischen 2000 und 2600 Blutungen aufgrund von NSAID-Gebrauch (62).

Der Vergleich der NSAID-Medikation in verschiedenen Studien ist jedoch aufgrund einer unterschiedlichen Definition, z.B. der chronischen NSAID-Einnahme oder der in den Studien verwendeten Grenzwerte für Niedrig-, Mittel-, und Hochdosistherapie, schwierig (62,68,84,101). In unserer Studie konnten wir einen Anstieg von NSAID-

Einnahme im Vergleich der Jahre 1989/90 und 1999/2000 beobachten. Dies stimmt überein mit einem beobachteten Anstieg von NSAID-Verordnungen, besonders bei älteren Patienten in einer älter werdenden Bevölkerung, genau wie in unserer Studie (20,53,54).

Das Risiko durch „neuere“ NSAID ist Gegenstand der aktuellen Forschung und kann noch nicht sicher abgeschätzt werden (62). Diese auf molekularer Ebene veränderten Substanzen wirken selektiv auf die Cyclooxygenase 2 (COX-2) und entfalten darüber den therapeutischen Effekt, ohne in Interaktion mit der vornehmlich in der Magenschleimhaut lokalisierten COX-1 zu treten (40). Hierdurch konnte eine Reduktion bis maximal eine von Ulkuskomplikationen erzielt werden (53); andere Untersuchungen bestätigten diesen Effekt (41,93,101). Die unter „Cox-2 Hemmern“ auftretenden Ulkuskomplikationen entstehen unter anderem durch lokale Schädigungen der Magenschleimhaut (67). Nach *Langman* (62) und *Somerville* (98) ist das relative Risiko einer peptischen Blutung unter NSAID-Einnahme vom Geschlecht unabhängig und betrifft grundsätzlich sowohl den Magen als auch den Zwölffingerdarm. Die Ulcerationen und Blutungen treten dabei jedoch aufgrund lokaler und systemischer Einflüsse vor allem im Magen, weniger im Duodenum auf (20,59,62,112,115). Dagegen war in einer Langzeitstudie über fünf Jahre eine NSAID-Einnahme bei Blutungen aus Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren gleich häufig (50).

Seit der Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* im Jahre 1980 durch *Marshall und Warren* (69) ist der wichtigste Risikofaktor einer peptischen Ulkuserkrankung neben der NSAID-Einnahme bekannt. Durch zahlreiche Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass eine H.p.-Infektion für eine Ulkuserkrankung mitverantwortlich ist und gehäuft bei Blutungskomplikationen auftritt (20,43,59,63,98,109,115).

Die international unterschiedliche Prävalenz dieses Bakteriums sowie die regional ungleich ausgeprägte Virulenz des Erregers werden u. a. für die Inzidenzdifferenzen in Studien verschiedener Länder bzw. Kontinente verantwortlich gemacht. Ferner finden sich je nach Rassenzugehörigkeit unterschiedliche Prävalenzen. In Afrika beträgt die Prävalenz des Erregers ca. 70-85%, wobei über 80% der Betroffenen bereits im Alter zwischen 5-10 Jahren infiziert werden (47), ähnlich der Prävalenz von 70% bei der farbigen Bevölkerung der USA gegenüber 35% bei weißen US-Bürgern (34). Dafür werden eine unterschiedliche Exposition, insbesondere sozioökonomische Einflüsse und genetische Faktoren, als ursächlich angesehen (34).

In der westlichen Welt findet sich gegenüber den so genannten „Dritte Welt Staaten“ eine verminderte Prävalenz. Ein stetiger Anstieg der Prävalenz wird mit zunehmendem Alter beobachtet. Bei den unter 20-jährigen ist eine Prävalenz von unter 20% wahrzunehmen. Dagegen beträgt diese bei Patienten älter als 70 Jahre mehr als 50%. Dieser Anstieg wird nicht mit einer Infektion im Verlauf des Lebens, sondern mit einer erhöhten Infektionsrate in der Kindheit erklärt (19,24,38,52,53). Betroffen sind davon die älteren Jahrgänge, die unter schlechteren hygienischen Bedingungen aufwuchsen (53). Die heutigen verbesserten sozioökonomischen Faktoren gelten als Erklärung für eine beobachtete rückläufige Prävalenz in Ländern der westlichen Welt im vergangenen Jahrhundert und ist weniger auf die erfolgreiche Eradikationstherapie als vielmehr auf die verminderte Infektionsrate im Kindesalter im Vergleich zum Anfang des vergangenen Jahrhunderts zurückzuführen. Diese Entwicklung des 20. Jahrhunderts wird als Kohorteneffekt beschrieben (52,53,105,109).

In einer US-amerikanischen Studie kommt es zu einem Anstieg der Prävalenz einer H.p.-Infektion mit dem Alter in einer Größenordnung von ca. 1% pro Lebensjahr. Ein

Prävalenzanstieg mit zunehmendem Alter bzw. ein Prävalenzrückgang der Jahrgänge gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts wurde in weiteren Studien bestätigt und eine weitere Abnahme der Prävalenz im Sinne dieses Kohorteneffektes wird erwartet (27,34,85,103).

Die Prävalenz einer H.p.-Infektion beträgt bei der unkomplizierten Ulkuserkrankung des Magens ca. 60-84% und des Duodenums über 90% (55,70,100). Die Bedeutung der Infektion und der Pathomechanismus im Rahmen einer Blutung sind noch nicht vollständig verstanden. Die deutlich erniedrigte Rezidivblutungsfrequenz nach Eradikationstherapie stellt einen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen der H.p.-Infektion und der Ulkusblutung dar. In vielen Untersuchungen, so z.B. einer Meta-Analyse von *Sharma et al.* (90), zeigt sich ein Rückgang der Rezidivblutung nach Eradikation gegenüber einer Monotherapie mit Protonenpumpeninhibitoren (14,18,33,58,106). Ein anderes Zeichen für eine Assoziation zwischen rückläufiger Blutungsfrequenz und der H.p.-Infektion sieht *Svanes et al.* (104) im Kohorteneffekt, also eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit der Jahrgänge zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts, aufgrund der erhöhten Prävalenz einer H.p.-Infektion dieser Generation.

In einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2002 fand sich bei Patienten mit einer peptischen Blutung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant gehäuft eine H.p.-Infektion (48). Bezüglich der Häufigkeit einer *Helicobacter*-Infektion war ein Vergleich der beiden Untersuchungszeiträume nicht möglich, da 1989/90 diesbezüglich keine Daten erhoben wurden. Bei der peptischen Ulkusblutung scheint die Prävalenz einer H.p.-Infektion niedriger zu sein als die Prävalenz bei Patienten mit einem peptischen Ulkus. Sie liegt

für beide, Ulkus-duodeni und Ulkus-ventriculi-Blutung, zwischen 57% und 84% (1,30,64,118). Dies konnte durch unsere Studie populationsbezogen bestätigt werden. Mögliche Erklärungen für die beobachtete geringere Prävalenz stellen die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der gebräuchlichen Nachweisverfahren von *H. p.* im Rahmen einer Blutung und bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern dar. Diese Problematik betrifft „nicht-invasive“-Verfahren wie den Kohlenstoff-13-Exhalationstest und serologische Nachweisverfahren, z.B. ELISA-Antikörperbestimmung (enzyme-linked immuno sorbent assay), sowie invasive Tests, z.B. histologischer oder mikrobiologischer Nachweis aus Biopsaten und der Urease-Schnelltest (18,64,108).

Die gegenseitige Beeinflussung der beiden wichtigsten Risikofaktoren (siehe oben) einer Ulkusblutung wird kontrovers dargestellt. Interessanterweise konnte in den meisten epidemiologischen Untersuchungen kein positiver Synergismus der Risikofaktoren *H.p.*-Infektion und NSAID beobachtet werden. Dafür wurden gegensätzliche Effekte auf die Prostaglandinsynthese verantwortlich gemacht (20,41,49,118). Dagegen wird bezüglich der Interaktion von NSAID und *H.p.*-Infektion auch in neueren Untersuchungen sowohl von einer erhöhten als auch von einer verminderten Blutungshäufigkeit berichtet (1,81,88).

Eine mögliche Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse liefert *Stack et al.* (101) in einer Studie, die in Bezug auf die Virulenz des Bakteriums zwischen CagA (Cytotoxin associated gene product A) positiv (Toxin vorhanden) und negativ (Toxin nicht vorhanden) differenzierte. Der Autor beobachtete ein reduziertes Risiko einer Ulkusblutung bei positivem *H.p.* Status unter Nicht-Aspirin-NSAID-Einnahme (NANSAID). In der weiteren Analyse zeigte sich diese Interaktion jedoch

ausschließlich in Anwesenheit des Toxins, nicht bei einem CagA negativen H.p.-Erregerstamm. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch nicht verstanden (12). Bezüglich anderer Risikofaktoren (z.B. Ulkusanamnese, Marcumar, Kortison) besteht bei gleichzeitigem CagA-Nachweis eine erhöhte Blutungsgefahr im Sinne eines additiven Effektes.

Dagegen ist ein positiver H.p.-Status unter gleichzeitiger Einnahme von Aspirin unabhängig vom CagA-Status mit einem Anstieg des Blutungsrisikos behaftet. Vor allem der steigende Einsatz dieses Medikaments im Rahmen der Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. der koronaren Herzerkrankung, ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (101).

Bezüglich der Therapie gilt, dass Ulcera bzw. Blutungen, die auf eine H.p.-Infektion zurückzuführen sind, im Vergleich zu NSAID-Assoziierten, am besten auf eine Eradikationstherapie ansprechen (53).

Die Rolle des Kortisons als Auslöser peptischer Ulkusblutungen wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. So wurde ein Zusammenhang zwischen der Kortisoneinnahme und der Ulkuserkrankung in einer Studie aus dem Jahre 1976 noch als „Mythos“ beschrieben, später ein erhöhtes Risiko nur bei gleichzeitiger NSAID-Einnahme vermutet (53,115). In aktuellsten Studien gilt jedoch auch die Einnahme von Kortison als gesicherter unabhängiger Risikofaktor (36,38,50,109,115). Unabhängig von der Applikation (oral, intravenös oder subcutan) geht die Kortisoneinnahme mit einer erhöhten Inzidenz von Ulkuserkrankungen und Ulkusblutungen einher. Das Risiko steigt dabei in Abhängigkeit der Dosis an (71).

Innerhalb der beiden DÜSUK-Studien nahmen 3% der Patienten in beiden Zeiträumen regelmäßig Kortison ein. Unter der Berücksichtigung, dass das Blutungsrisiko in der Gruppe der über 70-jährigen im Vergleich unserer beiden Studienzeiträume gestiegen ist, sollten die genannten Faktoren gemeinsam zu einer Erhöhung der Gesamtinzidenz führen, was aber nicht beobachtet werden konnte. Bezüglich der Ulkusgenese, der häufigen Kombination von NSAID und Kortison (vor allem bei rheumatischen Erkrankungen) wird unter anderem eine Verzögerung der Heilung bestehender oder unter NSAID-Einfluss entstehender Läsionen diskutiert. Die gleichzeitige NSAID- und Kortisoneinnahme geht mit einem bis zu 10-fach erhöhten Risiko einer Blutung einher (28,115).

Zahlreiche Studien haben belegt, dass die Inzidenz der peptischen Ulkusblutung mit zunehmendem Alter deutlich steigt (21,31,38,44,66,74,99,105). Es sind insbesondere Ältere und Frauen, die signifikant häufiger NSAID einnehmen (15,98,99,100). Dies steht im Einklang mit Beobachtungen u. a. von *Tilvis et al.* (105), der eine steigende Inzidenz der unkomplizierten Ulkuserkrankung bei Patienten älter als 75 Jahre in einer finnischen Studie beobachtete. Diesbezüglich wurde ein relativer und absoluter Anstieg der Inzidenz beschrieben (31,52,105).

Unsere Studie zeigt darüber hinaus eine Entwicklung von höheren Inzidenzen der älteren Bevölkerungsgruppe und niedrigeren Inzidenzen bei jungen Personen (siehe Abbildung 1). In den veröffentlichten Studien findet sich aber kein einheitliches Bild. Beschrieben wird ein Anstieg (5,105), annähernder Gleichstand (21) und ein Rückgang (52,78) der Blutungsinzidenz in der älteren Bevölkerung.

Das „Alter“ scheint ein an Bedeutung zunehmend wichtiger Risikofaktor zu sein (16,36,38,53,109). In einer Untersuchung von *Elashoff et al.* (23) in den USA wird ein Anstieg der Altersklasse der über 60-jährigen von 14% (1970) auf 15% (1978) beschrieben; *Rockall et al.* (83) berichtet Entsprechendes in Großbritannien von 15% (1941) auf 21% (1991). Dieser weltweit steigende Anteil der über 60-jährigen (16,23) begünstigt bei der beschriebenen Zunahme der Blutungsinzidenz in dieser Altersklasse einen Anstieg der Gesamtinzidenz. Im Rahmen des „Alterns“ wird eine zunehmend vulnerable Schleimhaut sowie eingeschränkte Reparaturmechanismen vermutet. Insbesondere ist das Alter ein Marker für eine erhöhte Prävalenz weiterer Risikofaktoren, z.B. einer Ulkusanamnese, einem positiven H.p.-Status in dieser Altersklasse, Gebrauch von Medikamenten, wie z.B. Steroiden, ASS, respektive NSAID und Antikoagulantien im Rahmen zunehmender Begleiterkrankungen (38,53,83). Darüber hinaus wird „Alter“ als Synonym einer positiven Ulkusanamnese, im Sinne einer Kumulation rezidivierender Mikroläsionen, wie Petechien oder Erosionen, z.B. durch intermittierenden oder chronischen ASS-Gebrauch gedeutet (53,101). Die Zugehörigkeit zu der Altersklasse „>60 Jahre“ gilt als additiver Risikofaktor bei gleichzeitiger NSAID-Einnahme bezüglich einer Blutungskomplikation (28).

Die Altersklasse der über 70-jährigen besitzt grundsätzlich eine schlechtere Prognose und „Alter“ ist, wie in vielen Studien beschrieben, zumeist der entscheidende Faktor bezüglich der Mortalität (16,84). Dabei scheint nicht nur das Alter per se der Risikofaktor zu sein, vielmehr sind auch die mit zunehmendem Alter vermehrt auftretenden Begleiterkrankungen der ausschlaggebende Faktor (15).

Es sind aufgrund der postoperativen Komplikationen auf dem Boden präexistenter Begleiterkrankungen insbesondere die älteren multimorbiden Patienten, die von einer

nicht operativen Behandlung profitieren. Ebenso sind es eher jüngere Patienten mit einer Vielzahl von Vorerkrankungen, die von einer endoskopischen Therapie profitieren. *Chintamaneni et al. (15)* betrachtet aufgrund der enormen Weiterentwicklungen der endoskopischen Therapie und der daraus resultierenden Möglichkeit eines Verzichtes der operativen Intervention die Faktoren "Alter" und "Multimorbidität" in Zukunft als zunehmend weniger bedeutend. Dies bestätigt sich auch in neuesten Veröffentlichungen. *Yamaguchi et al. (119)* beschrieb 2003 in einem großen Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede der über 80-jährigen im Vergleich zu jüngeren Patienten in Bezug auf Rezidivblutung und Mortalität nach endoskopischer Therapie einer peptischen Ulkusblutung.

Eine Antikoagulation (Marcumar, Heparin) erfolgte in unserer Studie bei 8% der Patienten. In einer britischen Studie (115) beobachtete man ein OR von 7.8 bei Warfarineinnahme, einer dem Marcumar ähnlichen Substanz. Antikoagulantien gehen in Studien wiederholt mit einem erhöhten Risiko einer Ulkusblutung einher (36,50,53,66,91,101,109).

Rauchen steht im Verdacht mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert zu sein. Die Studienlage diesbezüglich ist jedoch nicht eindeutig. *Leivonen et al. (66)* und andere Autoren (42) beschreiben einen dauerhaften Nikotinkonsum ohne eine entsprechende Assoziation. *Stack et al. (101)* schildert Rauchen als einen Risikofaktor für eine Ulkusblutung nur bei bestehender *Helicobacter pylori*-Infektion. In anderen Studien stellte das Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor einer Ulkusblutung dar (43,115).

Ein weiterer möglicher Risikofaktor stellt vermehrter Alkoholkonsum dar. Ein Zusammenhang konnte in einigen Studien, wie z.B. *Andersen et al. (2)*, beobachtet werden (42,66), in anderen dagegen nicht (59) bzw. nicht als eigenständige Größe, wie z.B. bei *Weil et al. (115)*. Eine kausale Beziehung bleibt bisher unklar und war Gegenstand einer Veröffentlichung von *Gottfried et al. (32)*. Er untersuchte die Magenschleimhaut von Probanden makroskopisch und histologisch vor, 3 Stunden nach und 3 Tage nach Ingestion von 1g Alkohol/Kilogramm/Körpergewicht. Es zeigten sich bei unauffälligen Ausgangsuntersuchungen dann 3 Stunden nach Alkoholenuss endoskopisch umschriebene Blutungen bis hin zu subepithelialen Blutungen im Biopsat. In der Verlaufskontrolle drei Tage später fanden sich wieder unauffällige Befunde, was er als Hinweis auf eine alkoholinduzierte toxische Gastropathie deutete. Letztlich gilt es weitere Untersuchungen abzuwarten.

Zusammenfassend weisen alle genannten Risikofaktoren, z.B. Marcumar, Kortison oder Ulkusanamnese, einen Synergismus im Sinne eines gesteigerten Blutungsrisikos auf. Eine Ausnahme stellt wie oben beschrieben der positive H.p.-Status (CagA positiv) in Kombination mit einer NANSÄID-Einnahme dar (41,53,91,101).

Masson et al. (70) (1991) sowie *Holman et al. (46)* (1986-1988) beschrieben eine OP-Häufigkeit der Blutungskomplikation von 17% bzw. 21.6%, vergleichbar mit unserer Erhebung (21%) aus dem Jahr 1989/1990 und anderen Studien (16,29).

Die operativen Therapie im Notfall verzeichnete einen Rückgang von 21% im Jahre 1989/1990 (DÜSUK1) auf nunmehr 6% (DÜSUK3), bei gleichzeitigem Anstieg der

medikamentösen und endoskopischen Therapie. Dies ist vergleichbar mit 4,2-7% operativer Eingriffe im Rahmen einer Ulkusblutung, beschrieben in einer französischen, niederländischen bzw. slowenischen Studie aus dem Jahre 1996/1997 (73,96,113).

Dieser Rückgang betrifft v.a. die elektive Operation des unkomplizierten Ulkusleidens (7,8,37,44,52,75,78,102,106), ist jedoch auch bei Notfall-Eingriffen im Rahmen der Blutungskomplikation nachzuvollziehen (51,52). *Bardhan et al.* (5) und andere Autoren diskutieren diesen Rückgang einer definitiven kurativen Heilung als möglichen Grund einer relativen Zunahme der Ulkusblutung (78). Diese Gefahr besteht vor allem dann, wenn eine nicht in Dosis und Dauer ausreichende medikamentöse Therapie an Stelle einer chirurgischen Versorgung trat. Die Effekte einer solchen konservativen Therapie mit Antazida reichen von einer schnelleren Heilung eines Ulkus, verminderter Ulkusrezidivrate bis hin zu einer Reduktion der Blutungskomplikation und gelten als gesichert (10,76,79,80,82,114).

Eine verbesserte Prognose nach chirurgischer Therapie konnte bisher nicht epidemiologisch bewiesen werden und ist weiter Gegenstand der Diskussion (53). Häufig sind es die Begleiterkrankungen, die einerseits für die Entstehung der peptischen Blutungen mitverantwortlich sind, andererseits die postoperativen Komplikationen bedingen. Für diese sogenannten „High-risk-Patienten“ wird eine früh-elektive Operation empfohlen (72).

Andere Autoren berichten über eine bis zu 6-fach erhöhte Mortalität nach chirurgischer Versorgung, v.a. aufgrund postoperativer Komplikationen (15,16,84).

Dagegen findet sich im zeitlichen Verlauf ein stetiger Anstieg von endoskopisch behandelten Patienten. *Cutler et al.* (21) beobachtete im Jahre 1973 in den USA eine endoskopische Versorgung einer peptischen Ulkusblutung von 7,3 %, im Jahre 1978

bereits von 19,2% und erwartete langfristig einen Anstieg auf ca. 90% der Fälle. Dieser Wert entspricht neuesten Untersuchungen, so berichten *Hasselgren et al. (39)* und *Gilbert et al. (29)* über einen Anteil von endoskopischer Diagnostik von ca. 90 %. Damit stellt sich der Wandel einer bisher operativ versorgten zu einer jetzt vorwiegend endoskopisch behandelten Komplikation dar (15).

Zusammengefasst hat sich die Inzidenz der peptischen Ulkusblutung zwischen 1989/90 und 1999/2000 in Düsseldorf nicht verändert. Beobachtet wurde eine wesentliche Veränderung des Risikoprofils, wie ein höheres Alter, ein Anstieg der NSAID-Einnahme bzw. Verordnungen (31) und eine seltenere Ulkusanamnese der Patienten. Wir vermuten, dass die gleichbleibend hohe Inzidenz der peptischen Blutung ein Ergebnis aus zwei Entwicklungen ist:

- eine gestiegene Inzidenz in der wachsenden älteren Bevölkerungsgruppe mit vermehrter NSAID-Einnahme
- eine rückläufige Inzidenz bei jüngeren Patienten durch verbesserte medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten und eine niedrigere Inzidenz des peptischen Ulkus

Eine grundsätzliche Schwierigkeit liegt in der Darstellung der Mortalität. In unserer Studie betrachteten wir den variablen Zeitraum bis zur Entlassung des Patienten, in Untersuchungen mit entsprechendem Schwerpunkt (70,39,84) diente ein 30-Tage-Intervall als Bemessungsgrundlage, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.

Je nach Studienziel beziehen sich die Angaben zur Mortalität allgemein auf die Ulkuserkrankung oder speziell auf die Blutungskomplikation.

Die Entwicklung der Mortalität im Verlauf des 20. Jahrhunderts wird unterschiedlich dargestellt. *Masson et al. (70)* sowie weitere Autoren berichten über seit 30 Jahren unveränderte Werte und führen dies auf zwei gegenläufige Entwicklungen zurück. Die verbesserten endoskopischen Möglichkeiten zur Therapie und Diagnostik und eine weitgehend durch „Guidelines“ standardisierte Therapie bei einem zunehmend älteren und multimorbiden Patientenkollektiv (52,70,84).

Im zeitlichen Verlauf wurde auch eine rückläufige Mortalität beschrieben. *Katschinski et al.(54)* stellte einen stetigen Rückgang von bis zu 50% (1952-1989) bei Todesfällen im Rahmen einer Ulkusblutung bei beiden Geschlechtern sowohl für Magen- als auch Duodenalblutungen dar. Bei Patienten älter als 75 Jahre zeigte sich jedoch eine relative Zunahme der Todeshäufigkeit. Als Erklärung wird, neben möglichen veränderten Umwelteinflüssen, ein erhöhtes Todesrisiko für Geburten Ende des 19. Jahrhunderts sowie nach der Jahrhundertwende (Kohorteneffekt, siehe Seite 54) diskutiert. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt *Gilbert (29)* in einer US-amerikanischen Veröffentlichung.

In Langzeitbeobachtungen über 6 bzw. 7 Jahre betrug die Mortalität der peptischen Ulkusblutung 50% und stellt ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber einer Kontrollgruppe dar. Im Vordergrund standen neben Neoplasien, Erkrankungen des Respirationstraktes und der Gefäße, in ca. 10% der Fälle war ein Zusammenhang mit der ursprünglichen Ulkuserkrankung gegeben. Eine Ulkuskomplikation oder ein Blutungsrezidiv waren dagegen die Ausnahme (50,87).

Eine niedrigere Mortalität wurde wiederholt durch spezialisierte Zentren berichtet. Diese geringeren Werte sind auf entsprechende Erfahrungen und die klinische Routine in der Behandlung der Blutung zurückzuführen (77).

Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer Ulkusblutung in Verbindung gebracht wurden, waren Multimorbidität und das Auftreten einer Ulkusblutung als Erstmanifestation einer Ulkuserkrankung (16,84). Die NSAID-Einnahme, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht, ist interessanterweise nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden (15,50).

In Studien, die sich wie unsere Untersuchung mit der Ulkusblutung beschäftigten, fanden sich Angaben zur Letalität von 4% (38) bis 15% (3,15,22,26,29,46,72,73,77,84,113,117) und befinden sich damit in der Größenordnung unserer Erhebung des Jahres 1999/2000, in der wir 8% beobachteten.

6. Zusammenfassung

Auch nach der Einführung einer effektiven medikamentösen Therapie mittels Protonenpumpenhemmern und antibiotischer Eradikationstherapie bleibt die Blutungskomplikation des peptischen Magen- und Dünndarmulkus eine häufige Komplikation. Das Ziel unserer Studie war herauszufinden, ob sich im 10-Jahres-Vergleich die Inzidenz und das Risikoprofil der akuten Ulkusblutung verändert hatten.

Patienten und Methode

In einer prospektiven, epidemiologischen Beobachtungsstudie wurde die Inzidenz und das Risikoprofil des blutenden peptischen Ulkus für zwei Zeiträume (DÜSUK1 : 1.3.89 – 28.2.90 und DÜSUK3: 1.4.99 – 31.3.2000) in Düsseldorf ermittelt und miteinander verglichen. Daran waren alle 9 städtischen Krankenhäuser jeweils mit ihren chirurgischen und internistischen Abteilungen beteiligt; mit eingeschlossen waren alle Patienten mit endoskopisch oder operativ nachgewiesener Ulkusblutung, ausgeschlossen waren definierte Stressblutungen.

Ergebnisse

Ein Unterschied der Blutungsinzidenz im Vergleich von DÜSUK1 und DÜSUK3 (51.4 pro 100.000 Personenjahre gegenüber 48.7) wurde nicht beobachtet, weder für das blutende Ulkus duodeni (24.9 gegenüber 25.7) noch für das blutende Ulkus ventriculi (26.5 gegenüber 23.0). Ein erheblicher Anstieg der Inzidenz wurde mit steigendem Alter eruiert. Patienten mit Blutungskomplikationen waren älter (56% gegenüber 41%; Altersklasse 70 Jahre und älter), hatten häufiger eine NSAID-Medikation (45% gegenüber 27%) und seltener eine Ulkusanamnese (25% gegenüber 59%) im Vergleich von 1999/2000 zu 1989/1999.

Diskussion

Die unverändert hohe Inzidenz ist das Resultat aus zwei Entwicklungen, einerseits eine ansteigende Inzidenz bei der zunehmenden Bevölkerungsgruppe der über 70-jährigen mit vermehrter NSAID-Einnahme, andererseits eine niedrigere Inzidenz in der jüngeren Bevölkerung durch Abnahme der Inzidenz der peptischen Ulkusblutung und einer verbesserten medikamentösen Behandlung.

7. Literatur

1. **Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K.:**
Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study.
Gastroenterology 116: 1305-9, 1999.
2. **Andersen IB, Jorgensen T, Bonnevie O, Gronbaek M, Sorensen TI.:**
Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study.
Epidemiology 11: 434-9, 2000.
3. **Arlt GD, Leyh M.:**
Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding.
Langenbecks Arch Surg 386: 75-81, 2001.
4. **Armstrong CP, Blower AL.:**
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration.
Gut 28: 527-532, 1987.
5. **Bardhan KD, Cust G, Hinchliffe RFC, Williamson FM, Lyon C, Bose K.:**
Changing pattern of admissions and operations for duodenal ulcer.
Br J Surg 76: 230-236, 1989.
6. **Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J.:**
Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study.
BMJ 315: 510-4, 1997.
7. **Bloom BS.:**
Cross-national changes in the effects of peptic ulcer disease.
Ann Intern Med 114: 558-62, 1991.
8. **Bloom BS, Fendrick AM, Ramsey SD.:**
Changes in peptic ulcer and gastritis/duodenitis in Great Britain 1970-1985.
J Clin Gastroenterol 12: 100-8, 1990.
9. **Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzler TJ; VIGOR Study Group.:**
Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.
N Engl J Med 343: 1520-8, 2000.

10. **Boyd EJ, Penston JG, Wormsley KG.:**
Maintenance therapy of duodenal and gastric ulcer with H₂-receptor antagonists.
Scand J Gastroenterol Suppl 178: 72-8, 1990.
11. **Cameron AJ.:**
Aspirin and gastric ulcer.
Mayo Clin Proc 50: 565-70, 1975.
12. **Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A.:**
Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.
Proc Natl Acad Sci USA 93: 14648-53, 1996.
13. **Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ.:**
Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis.
N Engl J Med 347: 2104-10, 2002.
14. **Chan HL, Wu JC, Chan FK, Choi CL, Ching JY, Lee YT, Leung WK, Lau JY, Chung SC, Sung JJ.:**
Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients.
Gastrointest Endosc 53: 438-42, 2001.
15. **Chintamaneni P, Choudari CP, Elton RA, Palmer KR.:**
Age-related mortality in patients treated endoscopically for bleeding peptic ulcer. Gastrointest Endosc 41: 557-560, 1995.
16. **Chow LWC, Gertsch P, Poon RTP, Brannicki FJ.:**
Risk factors for rebleeding and death from peptic ulcer in the very elderly.
Br J Surg 85: 121-124, 1998.
17. **Cole AT, Hudson N, Liew LC, Murray FE, Hawkey CJ, Heptinstall S.:**
Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction?
Aliment Pharmacol Ther 13: 187-93, 1999.
18. **Colin R, Czernichow P, Baty V, Touze I, Brazier F, Bretagne JF, Berkelmans I, Barthelemy P, Hemet J.:**
Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer.
Gastroenterol Clin Biol 24: 31-5, 2000.

19. **Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, Cullen KJ.:**
When is *Helicobacter pylori* infection acquired?
Gut 34: 1681-2, 1993.
20. **Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H, Shepherd V, Logan RF, Hawkey CJ.:**
Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut 41: 459-62, 1997.
21. **Cutler JA, Mendeloff AI.:**
Upper Gastrointestinal Bleeding: Nature and Magnitude of the Problem in the U.S. Dig Dis Sci 26: 90s-96s, 1981.
22. **Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Capron MH, Herman H, Colin R.:**
Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas.
Eur J Gastroenterol Hepatol 12: 175-81, 2000.
23. **Elashoff JD, Grossman MI.:**
Trends in Hospital Admissions and Death Rates for Peptic Ulcer in the United States from 1970 to 1978.
Gastroenterology 78: 280-285, 1980.
24. **Everhart JE.:**
Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*.
Gastroenterol Clin North Am 29: 559-78, 2000.
25. **Fischer I, Madsen MR, Thomsen H, Host V, Wara P.:**
Peptic ulcer hemorrhage: factors predisposing to recurrence.
Scand J Gastroenterol 29: 414-8, 1994.
26. **Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC.:**
Endoscopy in gastrointestinal bleeding.
Lancet 2: 394-7, 1974.
27. **Fujisawa T, Kumgai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunga Y.:**
Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan.
Am J Gastroenterol 94: 2094-9, 1999.
28. **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 115: 787-96, 1991.

29. **Gilbert DA.:**
Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding.
Gastrointest Endosc 36: 8S-13S, 1990.
30. **Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, Briz R, Khorrami S, Garcia-Gravalos R, Pajares JM.:**
Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Scand J Gastroenterol 36: 717-24, 2001.
31. **Glise H.:**
Epidemiology in peptic ulcer disease. Current status and future aspects.
Scand J Gastroenterol Suppl 175: 13-8, 1990.
32. **Gottfried EB, Korsten MA, Lieber CS.:**
Alcohol-induced gastric and duodenal lesions in man.
Am J Gastroenterol 70: 587-92, 1978.
33. **Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA.:**
Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 28: 939-42, 1993.
34. **Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ JR., Klein PD, Adam E.:**
Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status.
Gastroenterology 100: 1495-501, 1991.
35. **Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA.:**
Nonsteroidal anti-inflammatory use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons.
Ann Intern Med 114: 257-63, 1991.
36. **Griffin MR, Scheiman JM.:**
Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. Am J Med 110: 33S-37S, 2001.
37. **Gustavsson S, Kelly KA, Melton III LJ, Zinsmeister AR.:**
Trends in peptic ulcer surgery. A population study in Rochester, Minnesota, 1956-1985.
Gastroenterology 94: 688-94, 1988.
38. **Gutthann SP, Rodriguez LAG, Raiford DS.:**
Individual Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Other Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding and Perforation.
Epidemiology 8: 18-24, 1997.

39. **Hasselgren G, Blomqvist A, Eriksson S, Hennigsson A, Lundell L.:**
Short and Long Term Course of Elderly Patients with Peptic Ulcer Bleeding –
Analysis of Factors Influencing Fatal Outcome.
Eur J Surg 164: 685-691,1998.
40. **Hawkey CJ.:**
COX-2 inhibitors.
Lancet 353: 307-14, 1999.
41. **Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E;
Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group.:**
Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking
rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials.
Aliment Pharmacol Ther 15: 1593-601, 2001.
42. **Hawkey CJ.:**
Risk of ulcer bleeding in patients infected with Helicobacter pylori taking non-
steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut 46: 310-1, 2000.
43. **Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, Bergqvist D, Wadstrom T.:**
Helicobacter pylori and the relation to other risk factors in patients with acute
bleeding peptic ulcer.
Scand J Gastroenterol 33: 1030-3, 1998.
44. **Higham J, Kang JY, Majeed A.:**
Recent trends in admission and mortality due to peptic ulcer in England:
increasing frequency of haemorrhage among older subjects.
Gut 50: 460-464, 2002.
45. **Hochain P, Berkelmans I, Czernichow P, Duhamel C,Tranvouez JL,
Lerebours E, Colin R.:**
Which patients taking non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs bleed?
A case-control study.
Eur J Gastroenterol Hepatol 7: 419-26, 1995.
46. **Holman RA, Davis M, Gough KR, Gartell P, Britton DC, Smith RB.:**
Value of a centralised approach in the management of haematemesis and
melaena: experience in a district general hospital.
Gut 31: 504-8, 1990.
47. **Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM.:**
H. pylori, the most common bacterial infection in Africa: a random serological
study. Am J Gastroenterol 87: 28-30, 1992.

48. **Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH.:**
Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta analysis.
Lancet 359: 14-22, 2002.
49. **Hudson N, Balsitis M, Filipowicz F, Hawkey CJ.:**
Effect of Helicobacter pylori colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut 34: 748-51, 1993.
50. **Hudson N, Faulkner G, Smith SJ, Langman MJS, Hawkey CJ, Logan RFA.:**
Late mortality in elderly patients surviving acute peptic ulcer bleeding.
Gut 37: 177-181, 1995.
51. **Imhof M, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, Hengels KJ, Röher HD & DUSUK study group.:**
Which Peptic Ulcer Bleed?
Scand J Gastroenterol 32: 131-138, 1997.
52. **Jibril JA, Redpath A, Macintyre IMC.:**
Changing pattern of admission and operation for duodenal ulcer in Scotland.
Br J Surg 81: 87-89, 1994.
53. **Jones JI, Hawkey CJ.:**
Physiology and organ-related pathology of the elderly: stomach ulcers.
Best Pract Res Clin Gastroenterol 15: 943-61, 2001.
54. **Katschinski BD, Zachewicz H, Goebell H.:**
Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Mortality from Peptic Ulceration in West Germany: 1952 – 1989.
Dig Dis Sci 37: 385-390, 1992.
55. **Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP.:**
The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease.
Aliment Pharmacol Ther 9: 59-69, 1995.
56. **Kurata JH, Corboy ED.:**
Current peptic ulcer time trends. An epidemiological profile.
J Clin Gastroenterol 10: 259-68, 1988.
57. **Kurata JH, Honda GD, Frankl H.:**
Hospitalization and Mortality Rates for Peptic Ulcers: A Comparison of a Large Health Maintenance Organization and United States Data.
Gastroenterology 83: 1008-1016, 1982.

58. **Labenz J, Borsch G.:**
Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse.
Digestion 55: 19-23, 1994.
59. **Labenz J, Peitz U, Kohl H, Kaiser J, Malfertheiner P, Hackelsberger A, Borsch G.:**
Helicobacter pylori increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31: 110-5, 1999.
60. **Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, Sanz M, Monitoro M, Sainz R.:**
Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding.
N Engl J Med 343: 834-9, 2000.
61. **Langman MJ.:**
Population impact of strategies designed to reduce peptic ulcer risks associated with NSAID use.
Int J Clin Pract 135: 38-42, 2003.
62. **Langman MJ.:**
Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug damage to stomach and duodenum.
Ital J Gastroenterol Hepatol 31(Suppl.1): 2S-5S, 1999.
63. **Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessy MP, Colin-Jones DG.:**
Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Lancet 343: 1075-8, 1994.
64. **Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O`Morain CA.:**
Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer presents with bleeding.
Am J Gastroenterol 95: 1166-70, 2000.
65. **Lee KK, You JH, Ho JT, Suen BY, Yung MY, Lau WH, Lee VW, Sung JY, Chan FK.:**
Economic analysis of celecoxib versus diclofenac plus omeprazol for the treatment of arthritis in patients at risk of ulcer disease.
Aliment Pharmacol Ther 18: 217-22, 2003.
66. **Leivonen M, Kivilaakso E.:**
Peptic Ulcer Bleeding Today: Risk Factors and Characteristics of the Disease.
Scand J Gastroenterol 26: 1013-1019, 1991.

67. **Lichtenberger LM.:**
Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited.
Biochem Pharmacol 61: 631-7, 2001.
68. **Longstreth GF.:**
Epidemiology of Hospitalization for Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage: A population-based study.
Am J Gastroenterol 90: 206-210, 1995.
69. **Marshall BJ, Warren JR.:**
Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.
Lancet 1: 1311-5, 1984.
70. **Masson J, Bramley PN, Herd K, McKnight GM, Park K, Brunt PW, McKinlay AW, Sinclair TS, Mowat NAG.:**
Upper gastrointestinal bleeding in an open-access dedicated unit.
J R Coll Physicians 30: 436-442, 1996.
71. **Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H JR., Chalmers TC.:**
Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease.
N Engl J Med 309: 21-4, 1983.
72. **Monig SP, Lubke T, Baldus SE, Schafer H, Holscher AH.:**
Early elective surgery for bleeding ulcer in the posterior duodenal bulb. Own results and review of the literature.
Hepatogastroenterology 49: 416-8, 2002.
73. **Nousbaum JB, Hochain P, Kerjean A, Rudelli A, Lalaude O, Herman H, Czernichow P, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Colin R.:**
Hemorrhaging eso-gastro-duodenal ulcers: epidemiology and management. A multicentre prospective study.
Ann Chir 53: 942-948, 1999.
74. **Ohmann C, Thon K, Hengels KJ, Imhof M & DUSUK Study Group.:**
Incidence and Pattern of Peptic Ulcer Bleeding in a Defined Geographical Area.
Scand J Gastroenterol 27: 571-581, 1992.
75. **Paimela H, Tuompo PK, Perakyl T, Saario I, Höckerstedt K, Kivilaakso E.:**
Peptic ulcer surgery during the H2-receptor antagonist era: a population-based epidemiological study of ulcer surgery in Helsinki from 1972 to 1987.
Br J Surg 78: 28-31, 1991.

76. **Palmer RH, Frank WO, Karlstadt R.:**
Maintenance therapy of duodenal ulcer with H₂-receptor antagonists a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 4: 283-94, 1990.
77. **Panos MZ, Walt RP.:**
Current management of bleeding peptic ulcer. A review.
Drugs 46: 269-80, 1993.
78. **Penston JG, Crombie IK, Waugh NR, Wormsley KG.:**
Trends in morbidity and mortality from peptic ulcer disease: Tayside versus Scotland. *Aliment Pharmacol Ther* 7: 429-442, 1993.
79. **Penston J, Wormsley KG.:**
Efficacy and safety of long-term maintenance therapy of duodenal ulcers.
Scand J Gastroenterol 24: 1145-52, 1989.
80. **Penston JG, Wormsley KG.:**
Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease.
Aliment Pharmacol Ther 6: 629-45, 1992.
81. **Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceschi M, Bozzola L, Valerio G.:**
Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study.
Dig Dis Sci 42: 586-91, 1997.
82. **Pounder R.:**
Histamine H₂-receptor antagonists.
Baillieres Clin Gastroenterol 2: 593-608, 1988.
83. **Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC.:**
Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom.
BMJ 311: 222-226, 1995.
84. **Rodriguez LAG, Ruigomez A, Hasselgren G, Wallander MA, Johansson S.:**
Comparison of Mortality from Peptic Ulcer Bleed between Patients with or without Peptic Ulcer Antecedents.
Epidemiology 9: 452-456, 1998.
85. **Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM.:**
Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood.
Am J Gastroenterol 92: 1480-2, 1997.

86. **Rothman KJ.**
Modern epidemiology.
Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1986.
87. **Ruigomez A, Garcia-Rodriguez LA, Hasselgren G, Johansson S, Wallander MA.:** Overall mortality among patients surviving an episode of peptic ulcer bleeding.
J Epidemiol Community Health 54: 130-3, 2000.
88. **Santolaria S, Lanas A, Benito R, Perez-Alisa M, Montoro M, Sainz R.:** Helicobacter pylori infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users.
Aliment Pharmacol Ther 13: 1511-8, 1999.
89. **Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL, Wells JE.:**
Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy.
Arthritis Rheum 36: 84-90, 1993.
90. **Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW.:**
Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage.
Aliment Pharmacol Ther 15: 1939-47, 2001.
91. **Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR.:**
Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease.
Arch Intern Med 153: 1665-70, 1993.
92. **Silverstein F.:**
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease.
J Postgrad Med 89: 33-40, 1991.
93. **Silverstein FE, Faich G, Goldsetin JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS.:**
Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.
JAMA 284: 1247-55, 2000.
94. **Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS.:**
Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Ann Intern Med 123: 241-9, 1995.

95. **Silvoso GR, Ivey KJ, Butt JH, Lockard OO, Holt SD, Sisk C, Baskin WN, Mackercher PA, Hewett J.:**
Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy.
Ann Intern Med 91: 517-20, 1979.
96. **Skok P.:**
How efficient is endoscopic injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage.
Hepatogastroenterology 44: 861-5, 1997.
97. **Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR.:**
No association between calcium channel blocker use and confirmed bleeding peptic ulcer disease.
Am J Epidemiol 148: 350-4, 1998.
98. **Somerville K, Faulkner G, Langman M.:**
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer.
Lancet 1: 462-4, 1986.
99. **Soplepmann J, Peetsalu A, Peetsalu M, Tein A, Juhola M.:**
Peptic Ulcer Haemorrhage in Tartu County, Estonia: Epidemiology and Mortality Risk Factors.
Scand J Gastroenterol 32:1195-1200, 1997.
100. **Soplemann J, Udd M, Peetsalu A, Palmu A.:**
Acute upper gastrointestinal haemorrhage in central Finland province, Finland, and in Tartu county, Estonia.
Ann Chir Gynaecol 86: 222-228, 1997.
101. **Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RFA, Hawkey CJ.:**
Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding.
Aliment Pharmacol Ther 16: 497-506, 2002.
102. **Strano S, Biondi A, Caruso GB, Zanghi G, Morici R, Di Mauro G, Basile F.:**
Surgical treatment of bleeding peptic lesions: our experience.
Ann Ital Chir 73: 267-70, 2002.
103. **Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y, Ishizuka J, Mizushima T, Kumagai A, Kato M, Saito N, Takeda H, Asaka M, Freston JW.:**
Attributable risk of H. pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H. pylori ulcers? Dig Dis Sci 46: 307-10, 2001.

104. **Svanes C, Ovrebo K, Soreide O.:**
Ulcer bleeding and perforation: non-steroidal anti-inflammatory drugs or *Helicobacter pylori*.
Scand J Gastroenterol 220: 128-31, 1996.
105. **Tilvis RS, Vuoristo M, Varis K.:**
Changed Profile of Peptic Ulcer Disease in Hospital Patients during 1969-1984 in Finland.
Scand J Gastroenterol 22: 1238-1244, 1987.
106. **Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH, Lee MS SC.:**
Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers.
Gastrointest Endosc 49: 302-6, 1999.
107. **Tytgart GNJ.:**
Treatment of Peptic Ulcer.
Digestion 59: 446-452, 1998.
108. **Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, Miglioli M.:** Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 13-22, 2000.
109. **Van Leerdam ME, Tytgat GNJ.:**
Review article: *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer haemorrhage.
Aliment Pharmacol Ther 16 (Suppl.1): 66-78, 2002.
110. **Vergara M, Casellas F, Saperas E, de Torres I, Lopez J, Borruel N, Armengol JR, Malagelada JR.:**
Helicobacter pylori eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 733-7, 2000.
111. **Vogt TM, Johnson RE.:**
Recent changes in the incidence of duodenal and gastric ulcer.
Am J Epidemiol 111: 713-20, 1980.
112. **Voutilainen M, Sokka T, Juhola M, Farkkila M, Hannonen P.:**
Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors for peptic ulcer.
Scand J Gastroenterol 33: 811-6, 1998.
113. **Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN.:** Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis and clinical outcome.
Am J Gastroenterol 92: 236-43, 1997.

114. **Walan A, Bianchi Porro G, Hentschel E, Bardhan KD, Delattre M.:**
Maintenance treatment with cimetidine in peptic ulcer disease for up to 4 years.
Scand J Gastroenterol 22: 397-405, 1987.
115. **Weil J, Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RFA, Brown TP, Vessy MP, Murphy M, Colin-Jones DG.:**
Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut 46: 27-31, 2000.
116. **Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G.:**
Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage.
Arch Intern Med 154: 42-6, 1994.
117. **Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Sung JJ, Chung SC.:** Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer.
Gut 50: 322-5, 2002.
118. **Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ.:**
Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding.
Scand J Gastroenterol 34: 234-7, 1999.
119. **Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Morozumi K, Abe T, Ishida H, Takahashi S.:**
Endoscopic hemostasis: safe treatment for peptic ulcer patients aged 80 years or older?
J Gastroenterol Hepatol 18: 521-5, 2003.

8. Anhang

Die verwendeten Fragebögen der DÜSUK III Studie:

- Seite 80: Anamnese/Notfallendoskopie.

Dieser wurde unmittelbar nach Aufnahme des Patienten dem Studienzentrum zugesandt

- Seite 81: Therapie.

Der Therapiebogen beinhaltete medikamentöse und gegebenenfalls durchgeführte endoskopische respektive operative Therapien

- Seite 82: Klinischer Verlauf.

Hier wurde abschließend der Aufenthalt dokumentiert und gemeinsam mit dem Therapiebogen nach Entlassung des Patienten dem Studiensekretariat eingereicht

- Seite 83: Ambulante Endoskopie.

Zur Erfassung der ambulant diagnostizierten und behandelten Ulkusblutungen

Prospektive Beobachtungsstudie zur gastroduodenalen Ulkusblutung in Düsseldorf

Düsseldorf Studie Ulkus komplikation	D Ü S U K 3	Studiensekretariat Theoretische Chirurgie (0211/81-16142, 17403)
---	--------------------	--

Pat. Nr. _____ Alter: _____
Initialen: _____ Geschlecht: _____
Postleitzahl: _____ Krankenhaus: _____

ANAMNESE

Aufnahmedatum: ____ ____ ____

Einweisung

- ☐ Primäreinweisung
☐ Verlegung
☐ Komplikation während
stat. Aufnahme
☐ andere, _____
☐ unbekannt

Begleiterkrankungen

- ☐ keine
☐ Herz-Kreislauf, _____
☐ Gefäß, _____
☐ Niere, _____
☐ Lunge, _____
☐ Galle, _____

- ☐ Leber, _____
☐ Magen-Darm, _____
☐ Pankreas, _____
☐ Diabetes mellitus, _____
☐ Tumor, _____
☐ andere, _____

Ulkusanamnese

- ☐ nein
☐ ja,

Endoskopische

Diagnosesicherung

- ☐ nein
☐ ja
☐ unbekannt

Ulkuslokalisation

- ☐ U.v.
☐ U.d.
☐ unbekannt
☐ unbekannt

Frühere Ulkuskomplikation

- ☐ nein
☐ Blutung
☐ Perforation
☐ unbekannt

Frühere Ulkusop

- ☐ nein
☐ ja, wann _____
welche _____
☐ unbekannt

Hp-Eradikation

- ☐ nein
☐ ja, wann _____
☐ unbekannt

Ulkusmedikamente

(< 6 Monate)

- ☐ keine
☐ H₂-Blocker
☐ Protonenpumpenhemmer
☐ Antazida
☐ andere, _____
☐ unbekannt

Medikamente (< 4 Wochen)

- ☐ keine
☐ NSAID, (Name): _____
☐ Kortison, _____
☐ Marcumar, _____
☐ Heparin, _____
☐ andere
☐ unbekannt

NOTFALLENDOSKOPIE

Endoskopiedatum: ____ ____ ____

Endoskopiediagnose

- ☐ Ulcus ventriculi
☐ subkardial
☐ Fornix
☐ Antrum
☐ präpylorisch
☐ ad pylorum
☐ Ulcus duodeni
☐ intrapylorisch
☐ Bulbus
☐ Bulbusausgang
☐ absteigendes Duodenum
☐ Ulcus pepticum jejuni
☐ unbekannt

Ulkusgröße ____ cm

Blutungstyp: (bei Blutung)

- ☐ arteriell (FIa)
☐ Sickerbl. (FIb)
☐ Gefäßst. (FIIa) ____ mm
☐ Zeichen der Blutung (FIIb)
☐ keine Blutungsz. (FIII)
☐ unbekannt

Helicobacter pylori

Schnelltest

- ☐ neg.
☐ pos.
☐ unbekannt

Biopsie

- ☐ entnommen
☐ nicht entnommen
☐ unbekannt

Endoskopische Begleitläsionen

- ☐ keine
☐ MWS
☐ Refluxösoph.
☐ Erosionen
☐ Ösophagusvarizen
☐ Zweitulkus
☐ Gastritis
☐ andere, _____
☐ unbekannt

Endoskopische Komplikation

- ☐ nein
☐ ja, welche, _____
☐ unbekannt

Endoskopische Therapie

- ☐ nein
☐ ja

Indikation

- ☐ Prophylaxe
☐ Blutstillung
☐ andere, _____
☐ unbekannt

Art

- ☐ Unterspritzung
☐ Adrenalin
☐ Fibrin
☐ andere, _____
☐ Laser
☐ Clips
☐ andere, _____
☐ unbekannt

Blutstillung

- ☐ nein
☐ ja
☐ unbekannt

Datum: ____ ____ ____

Untersucher: _____

Prospektive Beobachtungsstudie zur gastroduodenalen Ulkusblutung in Düsseldorf

Düsseldorf Studie Ulku<u>s</u>komplika<u>t</u>ion	D Ü S U K 3	Studiensekretariat Theoretische Chirurgie (0211/81-16142, 17403)
--	--------------------	---

Pat. Nr. _____	Alter: _____
Initialen: _____	Geschlecht: _____
Postleitzahl: _____	Krankenhaus: _____

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

☐ nein, ☐ ja (bitte ausfüllen)

Ulkusmedikamente

- ☐ H2-Blocker
- ☐ Prot.pump.hemmer
- ☐ unbekannt
- ☐ Antazida
- ☐ andere, _____

Hp-Status

- ☐ positiv
- ☐ negative
- ☐ unbekannt

Hp-Eradikation

- ☐ nein
- ☐ ja
- ☐ unbekannt

OPERATIVE THERAPIE

☐ nein, ☐ ja (bitte ausfüllen)

Op-Datum: _____

Op-Indikation

- ☐ persist. Blutung
- ☐ frühelektiv (n. end. Blutst.)
- ☐ Rezidivblutung
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

Op-Diagnose

- ☐ U.v.
- ☐ subkardial
- ☐ Fornix
- ☐ Antrum
- ☐ präpylorisch
- ☐ ad pylorum
- ☐ U. pepticum jejuni
- ☐ Anastomosenuklus

☐ U.d.

- ☐ intrapylorisch
- ☐ Bulbus
- ☐ Bulbusausgang
- ☐ absteigendes Duodenum
- ☐ andere
- ☐ unbekannt

Blutungstyp

- ☐ arteriell (FIa)
- ☐ Sickerblutung (FIb)
- ☐ Gefäßstumpf (FIIa)
- ☐ Blutungszeichen (FIIb)
- ☐ keine Blutungszeichen (FIII)
- ☐ unbekannt

Eingriff

- ☐ Ulkusumstechung
- ☐ Ulkusexcision
- ☐ SPV
- ☐ TV
- ☐ Pyloroplastik
- ☐ Ulkusübernähung

☐ BI

- ☐ BII
- ☐ Gastrektomie
- ☐ Vasoligatur
- ☐ anderer, _____
- ☐ unbekannt

Ulkusgröße: _____ cm

Op-Erweiterung

- ☐ keine
- ☐ Milzextirpation
- ☐ Cholecystektomie
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

Intraop. Zusatzbefund

- ☐ keine
- ☐ Stenose
- ☐ Perforation
- ☐ Peritonitis
- ☐ Cholelithiasis
- ☐ Leberzirrhose
- ☐ anderer, _____
- ☐ unbekannt

Intraop. Komplikation

- ☐ keine
- ☐ Milzverletzung
- ☐ Ösophagusverletzung
- ☐ Gallengangsverletzung
- ☐ Herzstillstand
- ☐ Exitus
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

WEITERE ENDOSKOPISCHE THERAPIE

☐ nein, ☐ ja (bitte ausfüllen)

Datum 1: _____

Indikation:

- ☐ Rezidivblutung
- ☐ Nachklebung
- ☐ andere, _____

Datum 2: _____

Indikation:

- ☐ Rezidivblutung
- ☐ Nachklebung
- ☐ andere, _____

Datum 3: _____

Indikation:

- ☐ Rezidivblutung
- ☐ Nachklebung
- ☐ andere, _____

Therapie

- ☐ Unterspritzung
 - ☐ Adrenalin
 - ☐ Fibrin
 - ☐ andere, _____
- ☐ Laser
- ☐ Clip
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

Therapie

- ☐ Unterspritzung
 - ☐ Adrenalin
 - ☐ Fibrin
 - ☐ andere, _____
- ☐ Laser
- ☐ Clip
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

Therapie

- ☐ Unterspritzung
 - ☐ Adrenalin
 - ☐ Fibrin
 - ☐ andere, _____
- ☐ Laser
- ☐ Clip
- ☐ andere, _____
- ☐ unbekannt

VERLAUF

Rezidivblutung

☐ nein

☐ ja

Bestätigung

☐ Klinik

☐ Endoskopie

☐ Op

☐ Obduktion

☐ andere, _____

☐ unbekannt

Therapie

☐ keine

☐ medikamentös

☐ endoskopisch

☐ Notfall-Op

☐ unbekannt

Sonst. Komplikation

☐ keine

☐ Lungenembolie

☐ Nierenversagen

☐ Peritonitis

☐ Leberversagen

Transfusionsbedarf

☐ nein

☐ ja, EK _____

☐ unbekannt

Zusätzl. Op im Verlauf

☐ nein

☐ ja, _____

☐ unbekannt

☐ Thrombose

☐ Pneumonie

☐ andere, _____

☐ unbekannt

Entlassung

☐ nach Hause

☐ verlegt, innerhalb Krkhaus

☐ verlegt, anderes Krkhaus

☐ verstorben, wann ____ ____ ____

☐ andere, _____

☐ unbekannt

Datum: ____ ____ ____

Untersucher: _____

Düsseldorfer Studie zur Ulkuskomplikation (DÜSUK3)

In der Zeit vom 1.4.1999 bis 31.3.2000 führen wir in Düsseldorf eine prospektive Beobachtungsstudie durch, bei der alle peptischen Ulkusblutungen erfasst werden. Ziel der Studie, an der alle Düsseldorfer Kliniken teilnehmen, ist die Ermittlung der Inzidenz (Häufigkeit), des Risikoprofils der Patienten, der durchgeführten Therapien und des Therapieerfolges für die Stadt Düsseldorf. Da peptische Ulkusblutungen nicht nur in Kliniken diagnostiziert und behandelt werden, sondern auch bei niedergelassenen Kollegen, wenden wir uns an Sie mit der Bitte, diesen Bogen auszufüllen und an uns zurückzusenden. Für valide Aussagen sind wir auf die Erfassung aller Ulkusblutungen in Düsseldorf angewiesen und bitten daher um Ihre Mithilfe.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen:

1. Führen Sie in Ihrer Praxis eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes durch?

☐ ja ☐ nein

wenn nein, dann brauchen die weiteren Fragen nicht mehr beantwortet werden, den Bogen bitte trotzdem an das Studiensekretariat zurücksenden

2. Haben Sie in der Zeit vom 1.4.1999 bis heute mindestens eine peptische Ulkusblutung endoskopisch diagnostiziert?

☐ ja ☐ nein

wenn ja

Welche Maßnahmen haben Sie bei den endoskopisch diagnostizierten peptischen Ulkusblutungen unternommen?

- | | |
|---|--|
| ☐ keine | ☐ medikamentöse Therapie |
| ☐ Überweisung ins Krankenhaus | ☐ endoskopische Therapie |
| welches | welche |
| ☐ andere Maßnahmen | |
| welche | |

Praxis:
.....
.....

Bitte senden Sie den Bogen in beiliegenden Rückumschlag zurück. Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

Düsseldorf, den 18.9.1999

Prof. Dr. C. Ohmann

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christian Ohmann möchte ich einen großen Dank für die Überlassung des Themas, für die wissenschaftliche Leitung der Studie und für die kompetente Betreuung sowie Durchsicht der Arbeit aussprechen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Ihm und allen Beteiligten des „Koordinierungszentrum für Klinische Studien“ sowie dem Funktionsbereich „Theoretische Chirurgie“ für die persönliche, wohlwollende und fördernde Atmosphäre. Ganz besonders hervorheben möchte ich Frau Blasberg und Frau Willems als direkte Ansprechpartnerinnen sowie Herrn Dr. Q. Yang für die Unterstützung der statistischen Auswertung.

10. Lebenslauf

Name: Christian Rainer Reinhold

Geburtsdatum: 14.10.1975

Anschrift: Urfeyst. 24
47803 Krefeld
Tel.: 02151-780828

Schulbildung:

07/1982 – 07/1986 Städtische Gemeinschafts-Grundschule in Krefeld

08/1986 – 06/1995 Gymnasium Horkesgath in Krefeld

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, 19.06.1995

Zivildienst:

07/1995 – 04/1996 Klinikum Krefeld

Universitätsausbildung:

04/1996 – 03/2001 Studium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Abschluss: 3. Staatsexamen, 22.05.2002

Berufliche Tätigkeit:

04/2001 – 05/2002 Praktisches Jahr im Klinikum Krefeld

06/2002 – 12/2003 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik II, Klinikum Krefeld.

seit Dezember 2003 Assistenzarzt, Medizinische Klinik II, Klinikum Krefeld.

Krefeld, September 2004