

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Michael Selgrad
Innere Medizin/Gastroenterologie

Seroprävalenz von *Helicobacter pylori* in Ostbayern und Assoziation mit Alter,
Geschlecht, Herkunft und extragastralen Begleiterkrankungen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lisa Marie Lipp

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Selgrad

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christina Hackl

Tag der mündlichen Prüfung:

05.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1 Historisches	6
1.2 Morphologie & Pathomechanismus	6
1.3 <i>H. pylori</i> -assoziierte Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts	6
1.4 Extragastrale <i>H. pylori</i> -assoziierte Krankheitsbilder	12
1.5 Übertragungsweg	17
1.6 Prävalenz	17
1.7 Diagnostik	20
1.8 Therapie	29
1.9 Fragestellung	33
2. Material und Methoden	33
2.1 Datenerhebung	33
2.2 Studiendesign	35
2.3 Probenentnahme	35
2.4 Serologische Untersuchung der Blutproben	36
2.5 Statistische Analyse	38
3. Ergebnisse	38
3.1 Basischarakteristika der Studienkohorte	38
3.2 Seroprävalenz einer <i>H. pylori</i> -Infektion	39
3.3 Seroprävalenz einer <i>H. pylori</i> -Infektion in Assoziation mit Alter, Geschlecht und Herkunft	39
3.4 Seroprävalenz in Assoziation mit extragastralen Erkrankungen	41
4. Diskussion	44
4.1 Vergleich mit bisheriger Literatur	44
4.2 Limitationen	51
5. Zusammenfassung	52
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	53
7. Literaturverzeichnis	54
8. Erklärung	69
9. Danksagung	70
10. Lebenslauf	71

Abkürzungsverzeichnis

<i>ACS</i>	Akutes Coronarsyndrom
<i>aHT</i>	Arterielle Hypertonie
<i>ASS</i>	Acetylsalicylsäure
<i>AST</i>	antimicrobial susceptibility testing/Antibiotikaresistenz-Testung
<i>BE</i>	Blutentnahme
<i>BEP</i>	Behring ELISA Prozessoren
<i>CagA</i>	cytoctoxin-associated Gene A
<i>CCS</i>	Chronisches Coronarsyndrom
<i>CMV</i>	Cytomegalievirus
<i>CVD</i>	Kardiovaskuläre Erkrankung
<i>DDR</i>	Deutsche Demokratische Republik
<i>DLCBL</i>	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
<i>DM2</i>	Diabetes Mellitus Typ 2
<i>DNA</i>	Desoxyribonukleinsäure
<i>EDTA</i>	Ethylendiamintetraacetat
<i>FISH</i>	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
<i>GERD</i>	gastroesophageal reflux disease/gastroösophageale Refluxkrankheit
<i>GIB</i>	gastrointestinale Blutung
<i>HAV</i>	Hepatitis-A-Virus
<i>HDL/LDL</i>	High/Low-density Lipoprotein
<i>HE</i>	Hämatoxylin-Eosin
<i>HSV1/2</i>	Herpes-Simplex 1/2-Virus
<i>IgA/IgG</i>	Immunglobulin A/G
<i>ITP</i>	idiopatische immuntrhombozytopenische Purpura
<i>LC</i>	Leberzirrhose
<i>MALT</i>	mucosa-associated lymphatic tissue
<i>NSAR</i>	Nicht-steroidale Antirheumatika
<i>pAVK</i>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<i>PCR</i>	polymerase chain reaction/Polymerasekettenreaktion
<i>POD</i>	Peroxidase
<i>PPI</i>	Protonenpumpeninhibitor
<i>RUT</i>	rapid-urease-test/Urease-Schnelltests
<i>SAT</i>	stool antigen test/Stuhl-Antigentest
<i>SSRI</i>	selective serotonin reuptake inhibitor/Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
<i>TMB</i>	Tetramethylbenzidin
<i>VacA</i>	<i>H. pylori</i> -derived vacuolating cytotoxin
<i>VKA</i>	Vitamin-K-Antagonisten

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung geschlechtergerechter Sprache verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für alle Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Historisches

Bereits 1892 berichtete der italienische Arzt Giulio Bizzozero von der Beobachtung spiralförmiger Mikroorganismen in Hundemägen (1). Dieser Beschreibung folgten weitere, die allesamt die Existenz von Bakterien im menschlichen Magen gemeinsam hatten (2,3). Jedoch schenkte man diesen Forschungsergebnissen lange Zeit keine Beachtung, da weiterhin das Dogma galt, der Magen sei ein „steriles Organ“ (4) und in seinem sauren Milieu das Überleben von Organismen nicht möglich. Erst die beiden australischen Wissenschaftler Barry Marshall und Robin Warren entdeckten das stäbchenförmige Bakterium *Helicobacter pylori*, damals noch *Campylobacter pyloridis*, in einem Patienten und es gelang ihnen 1983, dieses Bakterium zu kultivieren, woraufhin es zu einem Paradigmenwechsel kam (5-7).

Es eröffnete sich ein breites Forschungsfeld der Infektiologie: Bisher wurde davon ausgegangen, dass Läsionen und Ulzera des Magens durch Stress, einem ungesunden Lebensstil sowie einer übermäßigen Säureproduktion entstehe (8). Durch einen Selbstversuch bewies der australische Mikrobiologe Barry Marshall die Assoziation einer *H. pylori*-Infektion mit Gastritiden und Ulkusleiden: Er verabreichte sich selbst eine *H. pylori*-haltige Suspension, die in einer Gastritis resultierte. Aus einem eigenen Magenbiopsat konnte er nun den Erreger reisolieren und kultivieren. Anschließend therapierte er die Magenschleimhautentzündung mit Metronidazol sowie einem Bismut-Präparat. Hiermit gelang es ihm, die Bakterien erfolgreich zu eradizieren (9). Für die Entdeckung der Relevanz von *H. pylori* in der Entstehung von Magengeschwüren erhielten die beiden Forscher im Jahr 2005 den Alfred Nobel Preis für Medizin (8, 10).

Zu seinem heutigen Namen kam das Bakterium im Jahre 1989 aufgrund seiner spiral gekrümmten Form [Helix = von griechisch ἑλῑξ „gekrümmt, gebogen“] (11) sowie seiner weiteren taxonomischen Charakteristika (12).

1.2 Morphologie & Pathomechanismus

H. pylori ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, welches durch seine spiralförmige Gestalt mit endständigen Geißeln gekennzeichnet ist. Neben dieser vegetativen Form (Spiralform) kann der Organismus auch seine umweltresistentere Sporulationsform annehmen. Aufgrund seiner Mikroaerophilie bevorzugt es

Umgebungen mit geringem Sauerstoffgehalt. Neben Hydrogenasen, mithilfe derer Energiegewinnung durch Oxidierung von molekularem Wasserstoff erfolgt, verfügt das Bakterium über weitere Enzyme, wie z.B. Urease (13), welche ein Überleben im saurehaltigen Milieu des Magens ermöglichen.

Nachdem das oral aufgenommene Bakterium den Magen des Wirtes erreicht hat, sind laut Kao et al. folgende vier Schritte notwendig, um eine erfolgreiche Kolonisation, eine langfristige Anhaftung und eine ausreichende Pathogenität zu erreichen (s. Abb.1):

„1) Survival in the acidic stomach; 2) movement toward epithelium cells by flagella-mediated motility; 3) attachment to host cells by adhesins/receptors interaction; 4) causing tissue damage by toxin release.“ (14).

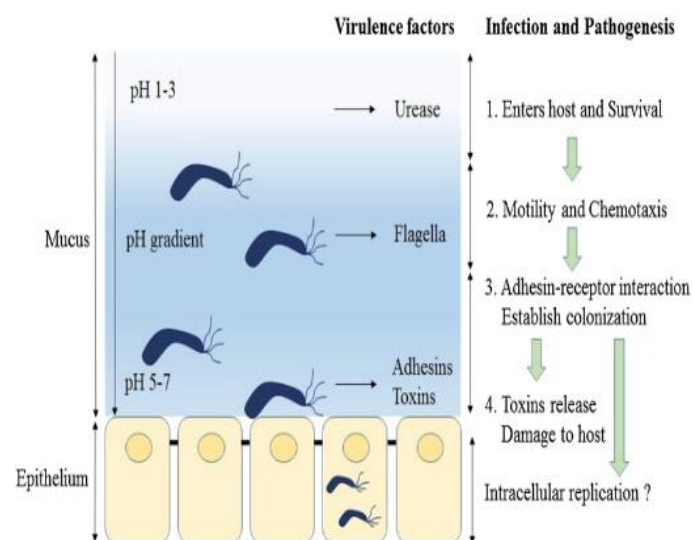


Abbildung 1: Schritte der Schleimhautkolonisation durch *H. pylori* nach Kao et al. (14)

Durch die Fähigkeit der Urease-katalysierten Umwandlung von Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniumionen, wird dem Bakterium, durch den daraus hervorgehenden lokalen Anstieg des pH-Wertes, ermöglicht, der Magensäure standzuhalten und so in dem bakterienfeindlichen Magenmilieu zu überleben (14-17). Mithilfe von vier bis sieben funktionalen unipolaren Flagellen penetriert *H. pylori* das Epithel des Wirtes, kann sich daraufhin durch verschiedene Adhärenz-Proteine in der pH-neutralen Magenschleimhaut einnisten und der Magensäure entfliehen (17-19). Nach Besiedelung induziert die Magenepithelschicht im Rahmen einer Immun-

reaktion die Freisetzung von Cytokinen - insbesondere IL-8 und IL-1 β (21, 22). Die daraus resultierende Einwanderung von neutrophilen Granulozyten sowie Makrophagen, welche wiederum Leukotriene, reaktive Sauerstoffspezies sowie lysosomale Enzyme freisetzen, führt zu einer Schädigung der Schleimhaut. Cytokine und bakterielle Antigene führen außerdem zu einer Rekrutierung von T- und B-Zellen, welche wiederum ebenfalls weitere proinflammatorische Botenstoffe sowie Antikörper sezernieren. Das Ergebnis dieses immunopathogenetischen Vorgangs ist, neben der Aktivierung des Komplementsystems, eine Ausschüttung von ulcerogenen Stoffen, die weitere Mucosa-Schäden zu Folge haben (6, 17, 23).

1.3 *H. pylori*-assoziierte Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts

H. pylori spielt in der Entstehung vieler gastroduodenalen Erkrankungen eine übergeordnete Rolle und ruft bei allen kolonisierten Personen eine chronische aktive Gastritis hervor. Durch eine erfolgreiche Therapie können das Auftreten von Komplikationen und das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst werden, sodass hierbei von einer Infektionskrankheit gesprochen werden kann (24).

Anfangs wurden mit einer *H. pylori*-Infektion vor allem Gastritiden und gastroduodenale Ulzera in Verbindung gesetzt. Im Laufe der Zeit zeigten sich jedoch zusätzlich Assoziationen zu zahlreichen weiteren gastrointestinalen Krankheitsbildern wie dem MALT-Lymphom (mucosa associated lymphatic tissue), dem Magenkarzinom oder extragastralen Erkrankungen (25).

1.3.1 Chronische Gastritis

Die chronische Gastritis bezeichnet die Entzündung der Magenschleimhaut, die asymptomatisch verlaufen oder mit Symptomen wie unspezifischen epigastrischen Beschwerden, Völlegefühl und Übelkeit einhergehen kann (26). 1973 definierten Strickland und MacKay die Typ-A- (autoimmuner Genese) und die Typ-B-Gastritis als die zwei Hauptformen der Gastritis (27). Die Ätiologie einer Typ B-Gastritis war bis zur Entdeckung von *H. pylori* ungeklärt. Nach der Erkenntnis, dass dieser Keim die Hauptursache dieser Erkrankung darstellt, wurde erstmals eine ätiopathogenetische Klassifikation der Gastritiden möglich: 1989 unterschied die *Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie* in der *Deutschen Gesellschaft für Pathologie* erstmalig drei Hauptgruppen der Gastritiden: Typ-A- (autoimmune), Typ-B- (bakteriell-infektiöse) Gastritis und Typ-C- (chemisch-induzierte) -Gastritis. Alle weiteren, selteneren Formen der Gastritiden wurden unter „Sonderformen“

zusammengefasst (28). Diese ABC-Klassifikation ist Teil des 1990 erstmals vorgestellten „*Sydney-System*“, welches 1994 noch einmal erneuert wurde. Hierbei werden Lokalisation, endoskopisches Bild, Ätiologie und Grading der Gastritiden unterschieden (28).

Die mit 80 % (26) weltweit häufigste, histologisch nachweisbare Typ-B-Gastritis entsteht bei allen Patienten deren Magenschleimhaut mit *H. pylori* besiedelt ist. Die Mukosa wird, wie bereits erwähnt, nach der Anhaftung des Bakteriums mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen infiltriert. Diese Immunreaktion resultiert in einer ausgeprägten erosiven, exsudativen Gastritis (29), welche sich bei ausbleibender Behandlung zu einer chronischen Gastritis entwickelt. Hierbei zeigt sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der *H. pylori*-Kolonisation und der Schwere der Magenschleimhautentzündung (30).

Man unterscheidet je nach Lokalisation primär zwischen einer Antrum-prädominanten und einer Corpus-prädominanten Form. Zusätzlich kann das Bakterium auch die gesamte Magenoberfläche befallen, was als Pangastritis bezeichnet wird. Der Antrum-prädominante Befall liegt am häufigsten vor: Hierbei führt eine vermehrte Gastrin-Produktion reaktiv zu einer verstärkten Sekretion von Salzsäure woraufhin es zur Ausbildung von gastralen Metaplasien (extope Zellen der Magenschleimhaut) im Duodenalepithel kommen kann (6). Diese dienen als Schutz vor dem aggressiven Säuremilieu, werden jedoch von *H. pylori* besiedelt und zeigen somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines duodenalen Ulkus (31). Bei der Corpus-prädominanten Form sowie der Pangastritis kommt es durch Befall der Parietalzellen und gesteigerte IL-1 β -Produktion zur Atrophie der Magenschleimhaut sowie einer Salzsäuren-Hyposekretion, welches wiederum die Grundlage für die Bildung eines Magenulkus oder eines Adenokarzinom auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie darstellt (32).

1.3.2 Gastroduodenale Ulkuskrankheit

Von einem Ulkus spricht man bei endoskopisch diagnostiziertem, fibrinbelegtem Mukosa-Schaden aller Wandschichten mit einem Durchmesser von mindestens 5 mm. Kleinere Läsionen werden als Erosionen bezeichnet (33). Der Wandel des Verständnisses für Ulzera von einer Säure- zu einer Infektions- assoziierten Krankheit erfolgte mit der Entdeckung von *H. pylori* (6). Der Zusammenhang mit

einer *H. pylori*-Infektion konnte vor allem durch die vollständige Heilung eines Ulkusleiden nach erfolgreicher Eradikation des Bakteriums bewiesen werden (34).

Neben einer *H. pylori*-Kolonisation spielen in der Entstehung auch Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Acetylsalicylsäure (ASS/Aspirin), eine Hypersekretion von Magensäure durch z.B. das seltene Zollinger-Ellison-Syndrom oder idiopathische Ursachen bei *H. pylori*-negativen Patienten eine Rolle. Als Symptome treten meist Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen und Völlegefühl auf. Chronische Ulzera können sich jedoch auch asymptomatisch präsentieren. Bei duodenalen Ulzera zeigen sich die Symptome meist in Nüchternphasen – bei Magenulzera oft nach Nahrungsaufnahme. Als häufigste Komplikation gelten gastrointestinale Blutungen (GIB) mit einem Vorkommen von 50-170/100.000, vor allem bei älteren Patienten (26). Heutzutage stellt die Eradikation eine zweite therapeutische Säule neben der ehemals dominierenden anti-azidischen Behandlung dar. Früher galten vor allem operative Verfahren wie die Gastrektomie oder Vagotomie als therapeutische Alternativen (34).

Magenulzera sind meist am Angulus der kleinen Kurvatur lokalisiert, können jedoch auch in Cardia oder Corpus vorkommen. Ulzera des Duodenumus befinden sich am häufigsten im Bulbus und werden dort auch nicht selten als sogenannte „Kissing ulcera“ an gegenüberliegenden Wandseiten beobachtet. Treten die Ulzerationen in distaleren Bereichen des Zwölffingerdarms auf, müssen weitere Erkrankungen wie ein M. Crohn, Ischämien oder das Zollinger-Ellison-Syndrom als Ursache in Erwägung gezogen werden (6).

Entnimmt man *H. pylori*-Stämme aus Patienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit, so zeigen diese Erreger gehäuft eine erhöhte Virulenz: Diese ist durch ein stark-adhäsives Potential sowie eine gesteigerte Ausschüttung an potenziell toxischen Enzymen gekennzeichnet. Vor allem VacA- und CagA-Gen-positive *H. pylori*-Stämme zeichnen sich durch ihre hohe Pathogenität und Assoziation zu Ulzera aus (35): Das *H. pylori*-derived vacuolating cytotoxin (VacA), führt zu vacuolärer Degeneration von Magenzellen. Das hierfür codierende VacA-Gen findet sich in ca. 60 % der Stämme (36). Das cytotoxin-associated Gene A Toxin (Cag A), codiert durch die CagA-Pathogenitätsinsel, kommt nur in cytotoxin-produzierenden Stämmen vor, ist ein Indikator für hohe Virulenz und verursacht starke

inflammatorische Immunreaktionen, welche wiederum zu hochgradigen gastralen Läsionen führen (37). Zusätzlich gibt es noch diverse weitere Virulenz-Gene, die mit der gastroduodenalen Ulkuserkrankung assoziiert sind. Diese spielen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

1.3.3 Magenkarzinom

Nach und nach zeigte sich, dass *H. pylori* nicht nur Gastritiden und Ulzerationen auslösen kann, sondern auch in enger Beziehung zu neoplastischen Veränderungen, wie dem Adenokarzinom des Magens und Mukosa-assoziierten Lymphomen steht. Diese Assoziation wurde bereits 1984 von Marshall & Warren vermutet (5).

Nachdem erste epidemiologischen Studien Hinweise auf den Zusammenhang zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem Auftreten von gastralen Adenokarzinomen ergaben (38), stuft die IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung - Teil der WHO) eine Besiedelung von *H. pylori* 1994 als Karzinogen der Klasse-I ein (39). Daraufhin wurden im Laufe der Jahre verschiedene in vitro- sowie in vivo-Studien durchgeführt, in denen das karzinogene Potenzial und der kausale Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (40,41).

Heute ist *H. pylori* der wichtigste erworbene Risikofaktor für ein nicht-kardiales Magenkarzinom mit einer 2- bis 3-fachen Risikoerhöhung (26, 30). Bei einem Magenkarzinom handelt es sich um die weltweit dritthäufigste krebssbedingte Todesursache (42); Laut des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts starben im Jahr 2019 in Deutschland 3428 Frauen und 5099 Männer an Magenkrebs. (43) Über 90 % aller Magenfrühkarzinom-Patienten leiden an einer *H. pylori*-Gastritis. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Adenokarzinom des Magens sind unter anderem diverse Umweltfaktoren wie Ernährung etc. (26, 44).

Die am besten durch Evidenz gestützte Entstehungshypothese geht von einer genetischen Prädisposition aus, die eine neoplastische Entwicklung begünstigt, sowie von einer direkten karzinogenen Einwirkung des Bakteriums auf das umliegende Gewebe. Allgemein wird angenommen, dass Magenkrebs durch eine mehrstufige Progression von chronischer Gastritis über atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie und Dysplasie bis hin zum Karzinom entsteht. Diese Reihe von Veränderungen in der Karzinogenese des Magens wird als *Correa-Kaskade* bezeichnet (45): Die Einwirkung von *Helicobacter pylori* führt zur Apoptose sowie zur

Proliferation der durch intestinales Epithel ersetzten Magenschleimhaut. Die Apoptose und die verstärkte Proliferation begünstigen die Ansammlung von Zellen und die Entstehung von Neoplasien (46).

Hervorzuheben sind hierbei die genetischen Varianten der bakteriellen Virulenzfaktoren VacA und CagA, welche eine bis zu 20-fache Risikoerhöhung für die Entstehung eines Magenkarzinoms aufweisen (47-49).

1.3.4 MALT-Lymphom

Das MALT-Lymphom (mucosa-associated lymphatic tissue) ist ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe und stellt das häufigste primär extranodale Lymphom dar. Die Symptome gleichen dem des Adenokarzinoms: Im Frühstadium zeigen sich die Patienten meist asymptomatisch, später leiden sie an Inappetenz, epigastrischen Schmerzen und B-Symptomatik (26).

Auch zwischen der Entstehung eines MALT-Lymphoms und einer chronischen *H. pylori*-Infektion konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden (50,51). So sind ca. 90 % der niedrig malignen MALT-Lymphome durch Besiedelung des Bakteriums bedingt (26). MALT-Lymphome können in Frühstadien ebenfalls durch die medikamentöse Durchführung einer Eradikation behandelt werden (26, 52, 53).

1.4 Extragastrale *H. pylori*-assoziierte Krankheitsbilder

Nicht nur bei gastrointestinalen Erkrankungen wird ein Zusammenhang mit einer *H. pylori*-Infektion beschrieben oder vermutet. Auch extragastrale Pathologien werden mit einer chronischen *H. pylori*-Infektion in Verbindung gebracht: Hierzu zählen unter anderem die Leberzirrhose (LC), der Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2), die koronare Herzkrankheit (KHK) sowie die arterielle Hypertonie (aHT). Neben den hier aufgezählten und in dieser Arbeit berücksichtigten Krankheitsbildern wird außerdem eine Assoziation zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem metabolischen Syndrom, Morbus Alzheimer, einer Eisenmangelanämie, einem Vitamin-B12-Mangel, dem Sjögren-Syndrom, einer Zöliakie sowie der Idiopathischen immunthrombozytopenischen Purpura (ITP) vermutet (54–59). Beispielsweise konnte bei Vorliegen einer ITP durch eine *H. pylori*-Eradikation eine signifikante Besserung der Beschwerden erreicht werden (60).

Eine Ursachen-Hypothese ist hierbei die Exposition gegenüber einer dauerhaft bestehenden, niedriggradigen Inflammation mit kontinuierlicher Freisetzung

systemischer Entzündungsmediatoren durch die Infektion. Zudem kann *H. pylori* molekulare Mimikry-Mechanismen induzieren, indem es Virulenzpeptide exprimiert, die Wirtsproteine nachahmen. Daraufhin kommt es bei genetisch veranlagten Personen zur Fehlregulierung der körpereigenen Immunantwort (55, 57).

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder, die auch im Rahmen dieser Arbeit auf ihre Assoziation mit der Infektion durch *H. pylori* untersucht wurden, vorgestellt:

1.4.1 Leberzirrhose

Von einer Leberzirrhose (LC) spricht man laut Herold et al. bei „Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Brücken (Septen) zwischen benachbarten Portalfeldern (portoportal) und zwischen Portalfeldern und Zentralvenen (portozentral) sowie Ausbildung von Regeneratknoten“ (26). Die häufigsten Ursachen sind Alkoholabusus sowie die Virushepatitiden B, C und D. Darüber hinaus existieren zahlreiche weitere Faktoren, darunter die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Autoimmunerkrankungen sowie weitere Noxen und Stoffwechselerkrankungen (26). Auch eine chronische Entzündungsreaktion im Magen kann sich direkt und indirekt auf die Leberfunktion auswirken, das Organ schädigen und die Progression einer bestehenden Fibrose begünstigen (61). Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Patienten mit LC erhöht ist (62). Zudem wurde eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Magenkolonisierung durch das Bakterium und dem Ausmaß parenchymatöser Leberschäden nachgewiesen (63). Komplikationen wie Ösophagusvarizen konnten in *H. pylori*-negativen Patienten signifikant weniger beobachtet werden (64). Durch die Reduktion des Risikos rezidivierender Magengeschwüre und Blutungen, profitieren *H. pylori*-positive LC-Patienten von der Eradikation (65, 66). Die *H. pylori*-Infektion wurde auch mit der Entwicklung einer Hyperammonämie in Verbindung gebracht, welche wiederum zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann (67).

Die meisten Daten, die auf einen Zusammenhang zwischen *H. pylori* und Leberschäden hindeuten, wurden in Studien an Patienten mit *Hepatitis C* (HCV)-bedingter chronischer Hepatitis generiert, in denen versucht wurde den Einfluss der *H. pylori*-Infektion auf das Fortschreiten der Leberfibrose abzuschätzen: Bei *H. pylori*-positiven HCV-Patienten war die Fibrose weiter fortgeschritten als bei HCV-Patienten ohne *H. pylori*-Infektion. Bei HCV-Patienten, die mit *H. pylori* koinfiziert waren,

zeigten sich gehäuft zirrhotische Knoten (68). Lag bereits eine Zirrhose vor, so begünstigte eine *H. pylori*-Infektion den Progress dieser (69). Patienten mit postinflammatorischer LC weisen, im Vergleich zu denen mit äthyltoxischer LC, signifikant öfter eine *H. pylori*-Infektion auf (64).

Auch wenn mehrere Studien aufzeigen, dass das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion zur Entstehung von Fettleber, NAFLD und NASH beiträgt und das Fortschreiten einer Fibrose oder Zirrhose begünstigt, machen widersprüchliche Ergebnisse aus anderen Analysen deutlich, dass diesbezüglich weitere Studien notwendig sind (70, 71).

1.4.2 Diabetes Mellitus Typ 2

Der Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der vier Pathomechanismen zu einer chronischen Hyperglykämie führen: Insulinresistenz, ein Sekretionsdefekt der Alpha- und Beta-Zellen, eine fortschreitende Apoptose der Beta-Zellen sowie eine verminderte Insulinwirkung und -sekretion.

Folgeerkrankungen können Mikroangiopathien, Makroangiopathien und Neuropathien in multiplen Organsystemen sein. Der DM2 kann zusammen mit stammbetonter Adipositas, Dyslipidämie und essenzieller Hypertonie als metabolisches Syndrom klassifiziert werden und bildet somit als „Wohlstandserkrankung“ den Boden für viele weitere Erkrankungen. Aufgrund seiner hohen Prävalenz von ca. 10 % in Deutschland wird die Erkrankung als Volkskrankheit beschrieben und zeigt sich als sehr relevant im klinischen Alltag und dem öffentlichen Gesundheitssystem (26, 72).

Mehrfach wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine *H. pylori*-Infektion mit dem Auftreten eines DM2 in Verbindung steht: Obwohl in multiplen Metanalysen ein signifikant häufigeres Vorkommen einer *H. pylori*-Infektion bei an DM2 erkrankten Patienten als bei nicht-erkrankten festgestellt werden konnte, ließ sich dies aus anderen Daten wiederum nicht replizieren. (73-84)

Es wird davon ausgegangen, dass durch die *H. pylori*-induzierte Sekretion gastraler Hormone wie Gastrin oder Leptin und die, durch chronische Entzündung freigesetzten, Inflammationsmediatoren die für den DM2 charakteristische Insulinresistenz gesteigert und die Insulinsekretion verringert wird (85). Zudem erleichtert das Vorliegen eines DM2 die *H. pylori*-Besiedelung des Magens durch

herabgesetzte Magenmotilität, gehemmte Magensäuresekretion und Schwächung des Immunsystems (83).

1.4.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) stellen heutzutage weltweit noch immer die häufigste Todesursache dar (86). Unter diesem Begriff wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die von Herz- oder Gefäßsystem ausgehen und häufig eine Atherosklerose als Ursache aufweisen (87).

Aufgrund der großen Relevanz dieses Themas, liegt der Fokus der aktuellen Forschung auf der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose. Als gesichert gelten Dyslipidämie, aHT, DM2, Adipositas und Nikotinabusus (26, 87). Da sich hierdurch jedoch nicht alle Fälle erklären lassen, ist die Suche nach weiteren Faktoren somit immer noch Gegenstand der Forschung. Die Entstehung von Atherosklerose basiert auf mehreren Schritten, denen alle eine chronische Entzündungsreaktion des Körpers zugrunde liegt (88). Auch *H. pylori* verursacht durch eine chronische Gastritis eine lokale Entzündungsreaktion mit Freisetzung inflammatorischer und koagulanter Cytokine. Die daraus resultierenden systemische Effekte an den Gefäßwänden (89, 90) und die Tatsache, dass auch bei Infektionen mit anderen Erregern wie Chlamydia Pneumoniae, Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis A-Virus (HAV) sowie Herpes Simplex-Virus Typ 1/Typ 2 (HSV1/2) von einem erhöhten Atherosklerose-Risiko auszugehen ist, legten den Grundstein für die weitere Forschung (91, 92).

Nachdem 1994 Mendall et al. zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen einer Besiedelung mit *H. pylori* und dem erhöhten Risiko einer CVD nachweisen konnten (93), erfolgten zahlreiche weitere Studien zu dieser Fragestellung:

Als mögliche Ätiologie konnte anfangs ein Zusammenhang zwischen CagA-positiven Stämmen und der Entstehung von CVDs festgestellt werden, welcher in weiteren Studien jedoch widerlegt wurde (94, 95). Hinzu kamen die Feststellung eines erhöhten hsCRP-Spiegels im Blut von Individuen mit *H. pylori*-Infektion, welcher neben TNF-alpha und IL6 nachweislich Atherosklerose begünstigt, (96, 97) sowie die Annahme, dass eine Kolonisation des Bakteriums den Spiegel an LDL (low-density Lipoprotein) und Gesamtcholesterin steigern und den HDL(high-density Lipoprotein)-Spiegel senken würde (98), was wiederum die Bildung von atherosklerotischen Plaques fördern würde. Auch die Entdeckung von *H. pylori*-Desoxyribonukleinsäure

(DNA) in solchen Plaques lässt eine Assoziation vermuten. (99, 100). Ein weiterer möglicher Pathogenitätsmechanismus ist die molekulare Mimikry aus dem CagA-Antigen und Gefäßwandproteinen. In Studien konnte hierzu eine Korrelation zwischen KHK-Auftreten und CagA-Antikörpertiter festgestellt werden. Letztere lösen eine Entzündungsreaktion in den Gefäßwänden aus, welche wiederum den Boden für die Entstehung eines atherosklerotischen Plaques bildet (101).

Eine weitere mögliche Ursache stellt die atrophische Gastritis als Endstufe der chronischen Gastritis, mit konsekutiven folgender Vitamin B12-Malabsorption dar. Das Fehlen von Vitamin B12 führt zu einem Anstieg an Homocystein, welches ebenso die Bildung von atherosklerotischen Plaques fördert (102).

Über die Jahre gab es viele diverse Studien mit kontroversen Ergebnissen, welche vor allem die Relevanz von Cofaktoren wie Rauchen oder Alter betonten.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Assoziation zwischen einer Besiedelung durch *H. pylori* und CVDs weder bewiesen noch widerlegt werden konnte und weiterhin ein aktives Forschungsthema bleiben wird.

1.4.4 Arterielle Hypertonie

Unter arterieller Hypertonie versteht man das Vorliegen eines systolischen Blutdrucks von > 140 mmHg und/oder eines diastolischen Wertes von > 90 mmHg (103). Die Erkrankung hat in Europa eine Prävalenz von ca. 30 % und gilt somit als das häufigste internistische Krankheitsbild. Pathophysiologisch liegt der arteriellen Hypertonie ein erhöhtes Herzzeitvolumen und/oder ein erhöhter peripherer Widerstand zugrunde. Man teilt die Erkrankung in ihre primäre/idiopathische Form (ca. 90 %) und die sekundäre Form (ca. 10 %) ein. Als eine der häufigsten CVDs stellt sie einen der Hauptrisikofaktoren von atherosklerotischen Veränderungen dar (26).

Wie bei den anderen bereits beschriebenen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wird auch für die aHT ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion vermutet (104–106). Es muss jedoch auch das höhere Alter von Patienten mit aHT und die damit assoziierte höhere Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion berücksichtigt werden (107). Aufgrund dessen sollten hierzu weitere Daten ermittelt werden.

1.5 Übertragungsweg

Nach wie vor ist der exakte Übertragungsmechanismus des Bakteriums noch nicht allumfassend geklärt. Es werden der oral-orale, der gastral-orale und der fäkal-orale Weg diskutiert. Für die Übertragung von Mensch zu Mensch spricht der Nachweis von *H. pylori*-DNA in Speichel, Erbrochenem und Stuhl (108). Die intrafamiliäre Übertragung ist mittlerweile gut belegt (109, 110) und zeigt ein erhöhtes Risiko bei steigender Anzahl an Familienmitgliedern und abnehmender Größe der Wohnfläche (111). Eine Übertragung von Mutter auf Kind wird angenommen, eine Infizierung über das Stillen von Neugeborenen konnte jedoch widerlegt werden (112). Die meisten Kinder stecken sich vor dem 4. Lebensjahr mit einer *H. pylori*-Infektion an, welche ohne adäquate Behandlung daraufhin lebenslanglich persistiert (113). Auch außerhalb der Familie bzw. unter Lebenspartnern ist eine Ansteckung möglich, tritt jedoch deutlich seltener auf (114,115).

In Entwicklungsländern spielt der fäkal-orale Übertragungsweg eine große Rolle: Hier konnte *H. pylori* in Ab- und Trinkwasser sowie manchen Lebensmitteln nachgewiesen werden. In Industrieländern gelang dies nicht (116-118).

1.6 Prävalenz

1.6.1 Prävalenz weltweit (Abb. 2)

Die Infektion mit *H. pylori* zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten der Menschheit und so findet sich weltweit bis zu 50 % der Bevölkerung eine *H. pylori*-Besiedelung des Magens (119, 120). Durch das meist asymptomatische Auftreten der Infektion muss jedoch zusätzlich von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden.

Regional hängt die Prävalenz vor allem von der geographischen Lage und des Entwicklungsstandes des jeweiligen Landes ab: In Afrika wird derzeit das häufigste Vorkommen mit ca. 70 % beobachtet, das niedrigste in Ozeanien mit ca. 24 %. In Westeuropa zeigte sich mit 34,3 % eine vergleichsweise niedrige Prävalenz (119).

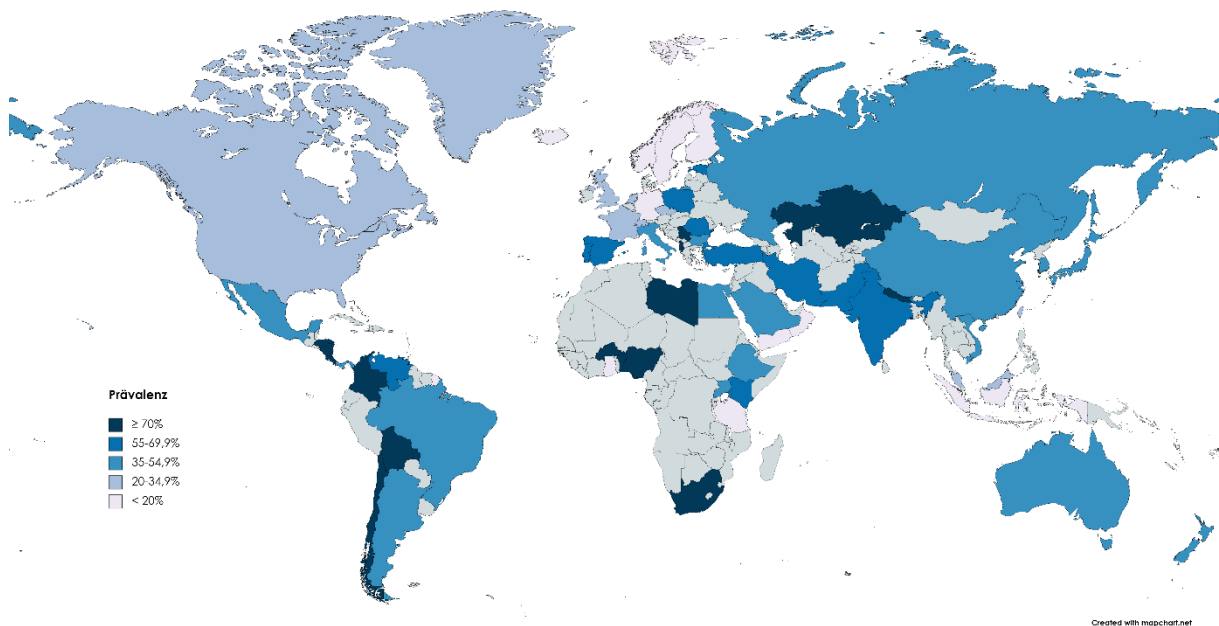


Abbildung 2: weltweite Unterschiede der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion, modifiziert nach Zamani et al. (120)

1.6.2 Prävalenz in Europa

Sogar innerhalb Europas ergaben sich in diversen Studien große regionale Unterschiede: Während in der Türkei die Prävalenz bei 82,5 % (121), in Portugal bei 83,4 % (119) oder in Marokko sogar bei 92 % lag, litten in den Niederlanden 24 % (122) und in Schweden sogar nur 22 % der Bevölkerung an einer *H. pylori*-Infektion (119). Die höchste Prävalenz im Vergleich der europäischen Staaten zeigte sich in einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse mit 88,3 % in Serbien, die niedrigste mit 11,0 % in Belgien (120).

1.6.3 Prävalenz in Deutschland

In Deutschland lässt sich derzeit ein Rückgang der *H. pylori*-Prävalenz feststellen: Nachdem 2011 eine Untersuchung von Wex et al. eine Seroprävalenz von 44,4 % ergab (123), lag diese 2017, in einem veröffentlichten Review mit Meta-Analyse zur globalen Prävalenz von *H. pylori*, bereits bei 35,5 % (119). Eine aktuellere Studie bestätigt den Rückgang und beschreibt eine Seroprävalenz von 38,9 % unter deutschen Blutspendern. Außerdem wurde aufgezeigt, dass hierzulande jüngere Personen eine geringere Prävalenz aufweisen (124). Dies entspricht auch der weltweiten Beobachtung (s. unten). Valide Daten zur Prävalenz in der Region Süddeutschland finden sich derzeit nur in einer Studie von Haubrich et al. aus dem

Jahre 1993. Hierbei ergab sich eine Prävalenz von bis zu 76,0 %, je nach Altersklasse (125).

1.6.4 Einflüsse auf die Prävalenz

Die Prävalenz wird stark von Faktoren wie der ethnischen Zugehörigkeit, des sozioökonomischen Status (berufliche Tätigkeit, Einkommen, Bildungsstand), der Wohnsituation und des Alters der Patienten beeinflusst (126-132). Wie bereits beschrieben wirken auch genetische Variationen sowie das Vorhandensein von Virulenzfaktoren auf die Prävalenz ein (35-37).

Eine Prävalenz-Studie von Porsch-Ocürümez et al. ergab 2003 eine *H. pylori*-Besiedelung von 13,0 % in den Mägen deutschstämmiger Patienten, jedoch eine signifikant höhere (30,0 %) bei in Deutschland lebenden Immigranten aus der Türkei (133). Auch in Studien anderer Länder ließ sich die Assoziation zwischen einem Migrationshintergrund und einer erhöhten Prävalenz nachweisen (134). Der zunehmenden Anzahl von Menschen mit Migrationshintergrund, und dem daraus resultierenden Anstieg der Prävalenz, steht die sinkende Häufigkeit von *H. pylori*-Infektionen, aufgrund der Verbesserung des Lebensstandards in den letzten Jahrzehnten, gegenüber (135). Diese Entwicklung wurde von Van Blankenstein et al. belegt: 1550 niederländische Blutproben wurden auf *H. pylori*-Antigene untersucht. Die mittlere Prävalenz für eine *H. pylori*-Infektion lag bei 1935 - 1946 geborenen Patienten bei 48,0 %, bei Patienten der Geburtsjahre 1977 - 1987 jedoch nur bei 16,0 % (136). Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion bei Kindern in Deutschland beträgt im Alter von 4 Jahren 3,0 % (112) und im Alter zwischen 5 - 7 Jahren bis zu 7,0 % (137). Die Zunahme der Prävalenz im Alter kann als sogenanntes Kohorten-Phänomen interpretiert werden (138, 139): Ältere Generationen waren in ihrer Jugend einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt. Durch Verbesserung der hygienischen Rahmenbedingungen sowie der sozio-ökonomischen Verhältnisse konnte daraufhin in den letzten Jahren in vielen Ländern eine Prävalenzabnahme in den jüngeren Generationen beobachtet werden (25, 123, 124, 140). Ein weiterer Faktor für die Abnahme an *H. pylori*-Infektionen in den letzten Jahren ist die bessere Verfügbarkeit von Antibiotika, die in der ambulanten Behandlung mit großzügigerer Indikationsstellung und vermehrt bei jungen Patienten eingesetzt werden (25, 141).

Bezüglich der Geschlechterverteilung einer *H. pylori*-Infektion lassen sich anhand der bisherigen Daten keine Korrelationen feststellen (122, 123).

1.7 Diagnostik

Die Indikationen zur Nachweisdiagnostik von *H. pylori* sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Indikationen für eine <i>H. pylori</i> -Diagnostik			
Indikationen	Soll	Sollte	Kann
Ulkus ventriculi/duodeni	×		
Gastrales MALT-Lymphom	×		
Gastrales diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			×
Dyspepsie	×		
PPI-Dauermedikation		×	
ITP	×		
Morbus Menetrier, lymphozyt. Gastritis		×	
Sjögren-Syndrom			×
IgA-Vaskulitis		×	
Ungeklärte Eisenmangelanämie	×		
ASS/NSAR-Dauermedikation	× _a		
Antikoagulation (VKA, NOAK's, Heparin, Fondaparinux)		× _b	
SSRI-Dauermedikation			× _a
Gastroduodenale Blutung unter ASS, NSAR, P2Y12-Inhibitoren und/oder Antikoagulation	×		

a) Bei erhöhtem Risiko für Ulkuskrankheit bzw. -komplikationen.

b) Bei Risikokonstellation.

Tabelle 1: Indikationen für eine *H. pylori*-Diagnostik, modifiziert nach Fischbach et al. (142)

Eine Indikation soll laut aktueller S2k-Leitlinie bei Vorliegen eines peptischen Ulkus ventriculi oder duodeni, eines MALT-Lymphoms, dyspeptischer Beschwerden, einer ITP oder einer ungeklärten, therapierefraktären Eisenmangelanämie gestellt werden. Ebenso soll bei stattgehabter gastroduodenaler Blutung unter Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS), NSAR, P2Y12-Inhibitoren oder Antikoagulantien (s.u.) sowie vor einer Dauertherapie mit niedrig dosierter ASS oder NSAR (bei erhöhtem Risiko für eine Ulkuskrankheit oder deren Komplikationen) der *H. pylori*-Status überprüft werden. Von Risikoerhöhung spricht man bei einem Patientenalter > 60 Jahren, Vorliegen von weiteren Ätiologien, die die Entstehung eines Ulkus begünstigen, sowie positiver Ulkusanamnese. Auch bei laufender oder geplanter PPI-Therapie sowie bei Patienten, bei welchen eine dauerhafte Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten (VKA), Neue orale Antikoagulantien (NOAKs), Heparin, Fondaparinux) mit erhöhter Risikokonstellation geplant ist oder eine lymphozytäre Gastritis, ein M. Menetrier oder eine IgA-Vaskulitis vorliegt, sollte eine *H. pylori*-Diagnostik erfolgen. Leiden Patienten an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLCL), Sjögren-Syndrom oder ist eine Dauertherapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) geplant, so kann individuell über die Durchführung einer *H. pylori*-Diagnostik entschieden werden. Für Patienten mit ausschließlich gastralen Refluxbeschwerden besteht derzeit keine generelle Empfehlung für eine *H. pylori*-Diagnostik (142).

Über den reinen Nachweis einer *H. pylori*-Infektion hinaus, werden die verschiedenen Tests außerdem im wissenschaftlichen Kontext zur Bewertung der Virulenzfaktoren und der Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* sowie zum Screening von präkanzerösen Läsionen und Magenkrebs eingesetzt (143).

Aktuell gibt es in der Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion keinen einheitlichen Goldstandard. Die verfügbaren diagnostischen Mittel haben jeweils unterschiedliche Limitationen sowie Vor- und Nachteile, weswegen sie individuell nach Fragestellung, Verfügbarkeit, geplanten Untersuchungen und dem klinischen Zustand des Patienten individuell ausgewählt werden müssen (143). Es muss zudem bedacht werden, dass in einem Umfeld mit niedrigerer *H. pylori* -Prävalenz die Wahrscheinlichkeit einer *H. pylori*-Infektion und -assoziierten Erkrankung geringer ist und sich somit die Chancen auf einen falsch-positiven Test erhöhen. Es sollen daher vorzugsweise mindestens zwei Testergebnisse aus unterschiedlichen Testverfahren verwendet werden. Bei

histologischem Nachweis einer *H. pylori*-Besiedelung in Kombination mit dem charakteristischen Erscheinungsbild einer chronischen Gastritis oder dem endoskopisch gesicherten Vorliegen eines Ulkus duodeni kann von einem zweiten Testverfahren abgesehen werden. Auch eine positive Kultur macht eine zweite Testung entbehrlich (142).

Ein weiteres Risiko für falsch-positiver Testergebnisse birgt eine mögliche bakterielle Überwucherung des Magens durch andere Bakterien, die die Fähigkeit besitzen Urease zu spalten. Dies spielt bei Urease-abhängigen Test, wie dem 13C-Atemtest oder dem Urease-Schnelltest eine übergeordnete Rolle. Zu dieser Überbesiedelung des Magen-Darm-Traktes kommt es unter anderem bei verzögerter Darmmotilität, Hypochlorhydrie oder PPI-Therapie (144, 145).

Falsch negative Testergebnisse zeigen sich bei bestimmten medikamentösen Vortherapien. Es wird deshalb empfohlen PPIs mindestens 2 Wochen vor Diagnostik abzusetzen (146). Bei Antibiotika-Therapie ist eine 4-wöchige Karenz einzuhalten (147). Auch der Zustand nach Magenteilresektion, das Vorliegen einer mukosalen Atrophie, einer Intestinalen Metaplasie, eines Magenkarzinoms oder eines MALT-Lymphoms erhöhen durch eine verminderte Bakteriendichte die Gefahr falsch negativer Ergebnisse (148–150). Im Rahmen einer oberen gastrointestinalen Blutung kommt es teilweise zu unerwünschten Kreuzreaktionen mit Bestandteilen des Blutes. Hierbei verliert die Diagnostik zwar nicht an Sensitivität, jedoch leidet die Spezifität darunter (151).

Die Nachweismethoden werden in invasive und nicht-invasive Diagnostik unterteilt (s. Tab.2).

1.7.1 nicht-invasive Diagnostik

Als nicht-invasive Diagnostik kommen vor allem der 13C-Harnstoff-Atemtest sowie der Stuhl-Antigennachweis (SAT) zum Einsatz. Zusätzlich sind der serologische Nachweis des Vorliegens von Antikörpern gegen *H. pylori* und molekulare Testmöglichkeiten aus Speichel oder Urinproben zu erwähnen.

Serologie

Der hoch-sensitive serologische Nachweis von Antikörpern gegen *H. pylori*-Antigene sowie der qualitative Nachweis von Antikörperaktivitäten erfolgt unter anderem via Enzym-linked immunosorbent assays (ELISA) oder Western Blot. Er bietet die

kostengünstigste Nachweismethode und eignet sich gut für Screenings und epidemiologische Studien. In der Akutdiagnostik und der Eradikationskontrolle besteht keine Indikation für eine serologische Testung: Aufgrund der langen Persistenz der Anti-*H. pylori*-Antikörper von Monaten bis hin zu Jahren, kann nicht zwischen einer akuten und einer abgelaufenen Infektion unterschieden werden. Um die hieraus resultierende geringere Sensitivität zu erhöhen, sollte zur Kontrolle des Therapieerfolges zusätzlich eine Bestätigung via 13C-Harnstoff-Atemtest, monoklonalem SAT oder Endoskopie erfolgen (141, 152).

Der Vorteil der serologischen Untersuchung liegt in der Unabhängigkeit des Testergebnisses von der Einnahme von PPIs. Im Gegensatz zu anderen Tests, wie dem Urease-Schnelltest oder dem 13C-Harnstoff-Atemtest, muss die Einnahme nicht pausiert werden: Dies ist zum Beispiel bei bereits begonnener PPI-Therapie im Rahmen aktiven gastrointestinalen Blutungen von Nutzen. Bei fehlender Immunantwort oder einem Antikörpertiter unterhalb der Detektionsschwelle kann jedoch das Ergebnis der serologischen Diagnostik fälschlicherweise negativ ausfallen. Falsch-positive Resultate werden aufgrund von Antigenverwandtschaften zu anderen gramnegativen Bakterien, z.B. *Campylobacter*, erhoben. *H. pylori* zeigt eine hohe Regionen-abhängigen Antigendiversität. Deshalb ist es essenziell, hierzulande Test-Kits zu verwenden, die mit Seren von Personen europäischer Abstammung validiert worden sind (143).

C13-Harnstoff-Atemtest/Urease-Atemtest

Mit einer Sensitivität und Spezifität von nahezu 95 % unter standardisierten Rahmenbedingungen ist der Urease-Atemtest seit über 30 Jahren einer der weit verbreitetsten nicht-invasiven Tests zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion (153). Das Wirkprinzip beruht auf der Urease-Aktivität des Bakteriums, welches, dem Patienten zugeführten, 13C-markierten Harnstoff unter der Bildung von CO₂ hydrolysiert. Das markierte CO₂ kann nach Aufnahme ins Blut und Abgabe über die Lunge in der Expirationsluft gemessen werden. Der 13C-UBT gilt als Goldstandard der nichtinvasiven Tests (154).

Beeinflusst wird der UBT wie bereits erwähnt durch die Einnahme von PPI und Antibiotika sowie durch gastrointestinale Blutungen. Um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden, soll die Medikamenteneinnahme frühzeitig (PPI = 2 Wochen,

Antibiotika = 4 Wochen) vor der Testung gestoppt werden bzw. eine erneute Kontrolltestung nach ausgeheilter Blutung erfolgen (155-158). Außerdem kann auch hier das Vorliegen anderer Urease produzierender Erreger im Magen zu falsch positiven Ergebnissen führen (143).

Einteilung der Diagnostikmethoden

Nicht-invasive Tests		
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
13C-Harnstoff-Atemtest	85-95	85-95
Serologie	> 95	> 90
Stuhl-Antigennachweis*	70-95	85-95
Invasive Tests		
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Urease-Schnelltest	90-95	90-95
Histologie	80-98	90-98
Kultur	70-90	100
Molekulare Diagnostik (PCR)	90-95	90-95

Tabelle 2: Einteilung der Diagnostikmethoden inkl. Spezifität & Sensitivität, modifiziert nach Fischbach et al. (142)

*) Schnelltest

Stuhl-Antigentest

Mit diesem Verfahren wird das Vorliegen von *H. pylori*-Antigenen in Stuhlproben nachgewiesen. Die hierfür gebräuchlichen Versionen von Stuhlantigentests (SAT) sind Enzymimmunoassays (EIA) und Immunochromatographie-Assays (ICA), deren Testprinzipie sich entweder auf polyklonale oder monoklonale Antikörper stützen. Es wird empfohlen Schnelltests mit Verwendung von monoklonalen Antikörpern durchzuführen, da diese sich als genauer erwiesen haben und zuverlässigere Ergebnisse liefern (159-161). Der Vorteil von ICAs liegt in der einfachen, Equipment-armen und kostengünstigeren Durchführung, die sie für die Verwendung in Praxen und Entwicklungsländern qualifizieren (143).

Der monoklonale EIA-basierte SAT sowie der UBT werden, aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität in der aktuellen Leitlinie zur Bewertung der Wirksamkeit

der *H. pylori*-Eradikationstherapie empfohlen. (142) Nach Abschluss der Therapie sollte der Test hierfür nach einem Zeitintervall von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden (147).

1.7.2 invasive Diagnostik

Zu den invasiven Untersuchungen zählen der Urease-Schnelltest, das Anlegen einer Kultur, histologische Nachweise und molekulare Verfahren mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hierbei ist eine Endoskopie erforderlich: Die Gewinnung der Schleimhautproben für eine Histologie erfolgt, basierend auf der Sydney-Klassifikation, an je zwei Bereichen des Magenantrums (2 - 3 cm oral des Pylorus) und -korpus sowie gegebenenfalls in der Incisura angularis (162, 163). Die hohe diagnostische Präzision dieses sogenannten *mappings* konnte belegt werden (164). Für den Urease-Schnelltest, eine Kultur oder eine molekulare Untersuchung reicht laut aktueller Leitlinie neben den Antrum-Gewebeprobe eine Korpus-Gewebeprobe aus der großen Kurvatur aus, da sich dort eine höhere Bakteriendichte befindet (142).

Histologie

Im Rahmen einer Gastroskopie entspricht die Histologie der aussagekräftigen Nachweismethode von *H. pylori* (142). Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hängt von diversen Aspekten wie Größe, Anzahl und Entnahmeort der Proben, Qualifikation des Pathologen sowie der gewählten Färbemethode ab (143). Neben dem reinen Erregernachweis kann die histologische Untersuchung zusätzlich Hinweise auf die Krankheitsprognose sowie das Entartungsrisiko einer Gastritis liefern (142).

Aktuell werden zur Anfärbung der entnommenen Gewebeproben die Standard-*Hämatoxilin-Eosin (HE)*-Färbung, sowie Spezialfärbungen wie *Giemsa*, *Warthin-Starry*, *H. pylori-Silberfärbung*, *Toluidinblau*, *Acridinorange*, *McMullen*, *Genta*, *Dieterle* und die immunhistochemische Färbung verwendet. Auch wenn die immunhistochemische Färbung die sensitivsten und spezifischsten Ergebnisse liefert, ist die routinemäßig eingesetzte *HE*-Färbung in der klinischen Praxis für die Diagnose einer *H. pylori*-Infektion in der Regel ausreichend. Liegt jedoch eine fortschreitende chronische Gastritis vor, bei der in der *HE*-Färbung kein *H. pylori* nachgewiesen werden konnte, oder wenn eine Bestätigung des *H. pylori*-Nachweises gewünscht ist, soll auf Spezialfärbungen zurückgegriffen werden, um die

Spezifität zu erhöhen. Aufgrund der geringeren Kosten und hohen Genauigkeit wird in solchen Fällen bevorzugt die *Giemsa*-Färbung im klinischen Alltag verwendet (167). Die kosten- und aufwandintensivere Immunhistochemie oder *Warthin-Starry*-Färbung findet vor allem bei positivem SAT oder Urease-Test in Kombination mit negativer Standard-Histologie Anwendung. Weitere Indikationen sind Eradikationserfolgskontrollen bei fortbestehender Symptomatik ohne *H. pylori*-Nachweis oder persistierendem MALT-Lymphom (142).

Auch bei der histologischen Untersuchung haben die Einnahme von Antibiotika und PPIs einen Einfluss auf das Ergebnis (168). Durch Medikamentenkarenz und die bereits erwähnte hohe Anzahl an Proben sowie eine Entnahme aus mehreren unterschiedlichen Lokalisationen kann der Verfälschung der Ergebnisse entgegengewirkt werden (162, 169).

Eine Sonderstellung erfährt die Diagnostik via Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH), welche sich durch eine hohe Sensitivität von bis zu 97 % und eine maximale Spezifität von 100 % auszeichnet. Hierbei kann die kokkoide Form von *H. pylori* bestätigt werden, die bei histologischen Routineuntersuchungen in der Regel nicht nachweisbar ist. Außerdem bietet sich mit der FISH ein schnelles, kostengünstiges und genaues Verfahren zum Nachweis von Clarithromycin-Resistenzen sowie zum Einsatz in diversen Studien zu Übertragung und Umweltreservoir von *H. pylori* (170). Der Nachteil dieser Methode liegt in dem großen Arbeitsaufwand, sowie der Notwendigkeit eines Fluoreszenzmikroskops und besonderer Fachkenntnisse zum Ablesen der Objektträger (171).

Urease-Schnelltest

Das Prinzip des Urease-Schnelltests (RUT) basiert auf der Aktivität des Enzyms Urease, welches von *H. pylori* produziert wird und so bei Vorhandensein der spiralförmigen Bakterien nachweisbar ist: Fügt man der entnommenen Gewebeprobe Harnstoff hinzu, wird dieser in Ammoniak umgewandelt, woraufhin es zu einem, mittels pH-Monitor detektierbaren, pH-Anstieg kommt. Mittlerweile gibt es diverse RUTs auf Flüssigkeits-, Gel- oder Papierbasis, die unterschiedliche Auswertungszeiten benötigen. So erhält man beim *Clotest* (Gelbasis) nach fast 24 Stunden, beim *UFT300* (Flüssigkeitsbasis) bereits innerhalb weniger Minuten ein Ergebnis. Ein Ablesen des Testresultat vor Ablauf der empfohlenen Zeit kann zu

falsch negativen, eine Überschreitung der Zeit, aufgrund anderer Urease-bildende Bakterien des Magens, zu falsch-positiven Ergebnissen führen (30, 142, 172).

In Anbetracht seiner geringen Kosten, der ubiquitären Verfügbarkeit, einfachen und schnellen Anwendung, sowie der hohen Spezifität, ist dieser Test eine der nützlichsten und im klinischen Alltag gebräuchlichsten Nachweismethoden einer aktiven *H. pylori*-Infektion (173). Durch die bereits erwähnte unregelmäßige Verteilung der Bakterien im Magen, lassen sich die durchschnittliche Spezifität von über 95 % bis 100 % und Sensitivität von über 85 % bis 95 % der RUTs auch hier durch größere Probenzahlen sowie Biopsie-Entnahme an multiplen Stellen steigern (164).

Außerdem sollte bei Medikamenten, die durch Beeinflussung der Bakteriendichte oder Urease-Aktivität die diagnostische Genauigkeit der RUTs beeinträchtigen, wie z.B. PPIs und Antibiotika, die empfohlenen Karenzzeiten eingehalten werden (146). Auch bei diesem Testverfahren vermindert der Kontakt mit Blut, z.B. im Rahmen gastrointestinaler Blutungen, die Sensitivität und Spezifität der Nachweismethode erheblich und kann somit die Wahrscheinlichkeit der Erhebung falsch negativer Ergebnisse erhöhen (168, 174).

Kultur

Das Anlegen einer Kultur stellt einen zeitaufwändigen und teuren Test für eine *H. pylori*-Diagnose dar, der trotz einer 100%igen Spezifität starke Schwankungen in der Sensitivität zwischen 85 % bis 95 % aufzeigt. Faktoren wie ein verzögerter Transport, schlechte Qualität der Proben, zu hohen Sauerstoffkonzentrationen in der Umgebung, unzureichende Ausstattung des Labors oder unerfahrenes Personal haben einen negativen Einfluss auf die Qualität der Kultur und verringern die diagnostische Genauigkeit (175). Ein deutlicher Fortschritt in der Domäne der Transportmedien gelang durch die Einführung des GESA-Mediums, mit welchem Magenbiopsie-Proben bis zu 10 Tage bei 4 °C gelagert werden und somit eine quantifizierbare Nachweisrate von *H. pylori* (90,7 %) erreicht werden kann (176). Für die Isolierung von *H. pylori* können verschiedene Agar-Sorten verwendet werden: Zu den am häufigsten verwendeten Medien gehören *Pylori-Agar*, *Skirrow-Agar*, *Columbia-Blut-Agar*, *Brucella-Agar* oder *Trypticase-Soja-Agar*. Die Agarplatten werden in der Regel in einer mikroaeroben Umgebung bei 35 °C bis 37 °C für

mindestens 5 - 7 Tage bebrütet und daraufhin basierend auf morphologischen Merkmalen sowie positiven Urease-, Katalase- und Oxidase-Reaktionen ausgewertet (143).

Wie auch beim RUT wird das Ergebnis der angelegten Kultur durch Einnahme von PPIs, Antazida und Antibiotika, Blutungen oder eine geringen Bakterienlast beeinflusst. Es sollten ebenfalls die Medikamentenkarenzen vor Testung eingehalten werden. Wie bei allen weiteren invasiven Nachweismethoden empfiehlt sich auch bei der Probengewinnung für eine Kultur die Entnahme an mehreren Lokalisationen im Magen (150, 177).

Die Vorteile des aufwendigen kulturellen Nachweises liegen in der Möglichkeit zur Antibiotika-Empfindlichkeitstestung (antimicrobial susceptibility testing = AST) sowie der Isolierung des Erregers zur weiteren Analyse der phänotypischen und genotypischen Charakterisierung. Hierdurch kann das vorliegende Bakterium besser verstanden und folglich eine Therapiebewertung angeboten werden. Angesichts der zunehmenden Prävalenz von Antibiotikaresistenzen ist somit die Kultivierung nach wie vor eine zuverlässige Methode für das Management von Fehlern in der Behandlung einer *H. pylori*-Infektion sowie für die Untersuchung von Antibiotikaresistenzen in bevölkerungsbezogenen Studien. In der aktuellen Leitlinie wird außerdem empfohlen, eine *H. pylori*-Kultur und eine AST durchzuführen, wenn die Primärresistenz gegen Clarithromycin in einem bestimmten geografischen Gebiet erhöht ist oder eine Erstlinienbehandlung erfolglos blieb (142, 168).

Polymerasekettenreaktion (PCR)

Als sowohl invasives als auch nicht-invasives Nachweisverfahren zur Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion ist auf molekularer Ebene die Verwendung einer PCR aus Magenbiopsien, Speichel, Stuhl, Magensaft und anderen Probenmaterialien zu nennen.

Bei der PCR handelt es sich um eine in vitro stattfindenden Vervielfältigung von definierten DNA-Abschnitten. Die Sensitivität und Spezifität dieser Diagnostikmethode liegen mit 95 % oberhalb von RUT und histologischer Untersuchung. Wird in der Testung nach mehreren spezifischen Zielgenen, wie z.B. UreA-, glmM-, UreC-, 16S rRNA-, 23S rRNA-, HSP60- und VacA-Gene, gesucht, erhöht dies die Spezifität noch weiter und hilft somit, falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Dies spielt

besonders in der Untersuchung von Proben aus extragastralem Gewebe eine große Rolle. In einer Studie ließ sich außerdem zeigen, dass in 20 % der, durch einen RUT als negativ befundeteten, Proben mithilfe von PCR die Besiedelung mit *H. pylori* nachgewiesen werden konnte. Die somit verringerte Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen reduziert die Notwendigkeit einer erneuten endoskopischen Untersuchung (178).

Zusätzlich besteht die Möglichkeit spezifische genetische Mutationen für Antibiotikaresistenzen, wie z. B. gegen Clarithromycin (23S rRNA), Chinolone (gyrA-Gen), Tetracyclin (16S rRNA), Rifabutin (rpoB-Gen) und Amoxicillin (pbp-1a-Gen), nachzuweisen. Somit können die behandelnden Ärzte exakt abgestimmte Behandlungskonzepte entwerfen und zügig mit der Therapie beginnen. (179, 180) Auch Virulenzfaktoren, wie CagA und VacA, können nachgewiesen werden, dies sollte jedoch nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien erfolgen und ist im klinischen Alltag nicht relevant (142).

Verglichen mit der kulturellen Anzucht von *H. pylori*-Stämmen, welche lange Zeit als Goldstandard der Antibiotikaresistenztestung angesehen wurde, ist die Verwendung von formaldehydfixiertem, in Paraffin eingelegtem Magengewebe für den PCR-Test bequemer, schneller und empfindlicher als die Verwendung frischer Biopsie-Proben. Zusätzlich zeigt sich die PCR zuverlässiger bei der Erkennung eines heteroresistenten Status, welcher in der Kultur häufig zu falsch-negativen Ergebnissen führt (181). Auch für epidemiologische Studien ist die Testung via PCR hilfreich: So liefert der PCR-Nachweis einer hohen Prävalenz von *H. pylori* in Trinkwasserproben oder auf Lebensmitteln wichtige Informationen über den Übertragungsweg des Bakteriums (182, 183).

Trotz der schnelleren und genaueren Ergebnisse der PCR zum Nachweis von *H. pylori*-Infektionen und antibiotikaresistenten Stämmen, müssen bei diesem Verfahren die hohen Kosten, die vor Ort notwendige Ausrüstung und das benötigte Fachwissen über molekulare Techniken als Limitationen beachtet werden.

1.8 Therapie

1.8.1 Behandlungsindikation

Laut der aktuellen Leitlinie impliziert die Durchführung einer *H. pylori*-Diagnostik im Falle eines Erregernachweises die Indikation für eine Eradikationstherapie.

Zusätzlich sollten immer Patientenwunsch, subjektiver Leidensdruck, fehlende Alternativen sowie eine mögliche Reduktion der Anzahl an Arztbesuchen und Endoskopien bei der Entscheidung zu einer Eradikation berücksichtigt werden.

Absolute Kontraindikationen einer Eradikationstherapie liegen nicht vor. Relative Kontraindikationen sind nur dann relevant, wenn die Nutzen-Risiko-Relation nicht hoch genug ist, z. B. aufgrund von bekannten Medikamentenunverträglichkeiten. Ebenso soll ein bereits frustriert verlaufenes Therapieschema nicht erneut wiederholt werden (142).

1.8.2 Therapieschema

Die Therapieempfehlung (s. Abb. 3) basieren auf der aktuellen Leitlinie der DGVS:

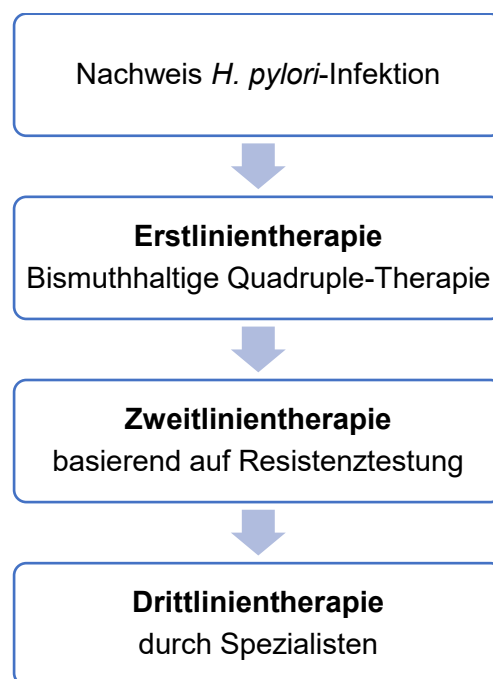


Abbildung 3: Therapiestufen einer *H. pylori*-Eradikation, modifiziert nach Fischbach et al. (161)

Ziel der Wahl des Therapieschemas sollte bei Erstlinientherapie eine Eradikationsrate von > 90 % sein (142). Jedoch ist dieser Wert aufgrund von Mangel an verfügbaren Medikamenten und, in der Praxis häufig beobachteter, schlechter Compliance nicht realisierbar, woraufhin eine Grenze von 80 % als ausreichend festgelegt wurde (168). Bei der Wahl des Therapieregimes ist eine prätherapeutische Einschätzung der Resistenzlage zu berücksichtigen und gegebenenfalls eine Empfindlichkeitstestung schon vor Beginn der Erstlinientherapie durchzuführen (142).

Erstlinien-Therapie

Der derzeitigen Leitlinie zufolge sollte primär eine orale Bismuth-haltige Quadruple-Therapie für mindestens 10 Tage angestrebt werden: Diese beinhaltet Bismuth, Metronidazol, Tetracyclin und einen PPI. Von der bisherigen Empfehlung zur Standard-Tripletherapie als Erstlinien-Behandlung wurde aufgrund steigender Clarithromycin-Resistenzraten abgesehen (26, 142).

Zweitlinien-Therapie

Bei erfolglosem Therapieversuch soll zunächst eine Resistenztestung erfolgen. Darauf aufbauend wird die orale Standard-Triple-Therapie für 14 Tage als Zweitlinien-Therapie empfohlen (142):

Hierbei sind ein PPI (doppelte Standarddosis/Tag), sowie zwei Antibiotika zu verabreichen. Die Antibiotika richten sich nach der Wahl des Therapieregimes: für das *französische* Schema wird Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag) und Amoxicillin (2 x 1.000 mg/Tag) verwendet. Bei der *italienischen* Variante ergänzt man Clarithromycin (2x 250 mg/Tag) mit Metronidazol (2 x 400 mg/Tag). (26) In Deutschland findet das *französische* Schema häufiger Verwendung (184). Alternativ kann auch eine Behandlung mittels Fluorchinolon-haltiger Tripletherapie für ebenfalls 14 Tage erfolgen (30).

Drittlinien-Therapie

Die Drittlinientherapie sollte nur von Spezialisten erfolgen. Hierbei stehen spezielle Reserve-Schemata zur Verfügung (30).

1.8.3 Nachsorge

Leitliniengerecht soll bei Beschwerdepersistenz frühestens vier Wochen nach Ende der antibiotischen Therapie eine Eradikationskontrolle erfolgen. Nach der letzten PPI-Einnahme soll eine Karenz von zwei Wochen eingehalten werden (147). Bei Zustand nach Ulcus ventriculi, MALT-Lymphom oder einem komplizierten (z.B. blutenden) Ulcus duodeni wird empfohlen die Nachsorge mittels Endoskopie durchzuführen. Zeigt sich hier das Ulcus noch nicht abgeheilt, sollen erneut Proben aus Ulkusrand und -grund zum Malignitätsausschluss gewonnen werden. Bei allen anderen Krankheitsbildern ist eine Diagnostik via ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder SAT auf Basis monoklonaler Antikörper ausreichend (30). Auf routinemäßige Verlaufskontrollen kann aufgrund der geringen Reinfektionsrate von ca. 1% verzichtet werden (185).

1.8.4 Gründe für Therapieversagen

Der Erfolg einer Behandlung ist stark von der Wahl der Medikation abhängig, welche sich heutzutage hauptsächlich nach der Resistenzlage von *H. pylori* in der jeweiligen Region richten (30, 186). Vor allem die Resistenz gegen das Antibiotikum Clarithromycin ist in den letzten Jahren von ca. 6 % im Jahr 2000, über ca. 7,5 % in 2012 auf ca. 15 % in 2021 angestiegen (187-189). Auch wenn Resistenzen gegen Metronidazol am häufigsten vorliegen (190), hat eine Resistenz gegen Clarithromycin größere Auswirkung auf den Therapieerfolg, da sich das Antibiotikum als wirksamstes in der Behandlung einer *H. pylori*-Infektion erwies: Bei Clarithromycin-resistenten Personen sinkt die Eradikationsrate bis unter 70 % (191). Koexistieren im Magen eines Patienten mehrere *H. pylori*-Stämme mit unterschiedlichen Resistenzlagen, so spricht man von Heteroresistenz. Dies erweist sich als besonders problematisch, da aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung bei Entnahme einer Biopsie und anschließender Resistenztestung resistente Bakterien übersehen werden können (192, 193).

Mit jedem frustrierten Therapieversuch steigen die Resistenzraten an, sodass bereits nach zweimaligem Therapieversagen über 60 % der *H. pylori*-Proben eine Resistenz gegen Clarithromycin oder Metronidazol aufweisen (189). Auch gegen andere antimikrobielle Wirkstoffe, wie Chinolone, lassen sich zunehmend Resistenzentwicklungen beobachten (194).

Einen weiteren negativen Einfluss auf den Erfolg einer *H. pylori*-Therapie hat eine begleitende oder vorangegangene Säurehemmung: Die Wahl, Dosierung und Einnahmefrequenz des PPIs spielen neben dem genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450 2C19, welches den Metabolismus des Medikaments beeinflusst, eine wichtige Rolle (142).

Zusätzlich ist das Therapieergebnis maßgebend von der Compliance der Patienten abhängig, weshalb diese bei frustrierender Behandlung vorrangig überprüft werden sollte. Weitere Risikofaktoren für Therapieversagen sind Zustand nach erfolgloser Eradikation, junges Alter, Dauer der Therapie, Migrationshintergrund und Fumatorium (30, 186, 195).

1.9 Fragestellung

Eine Infektion mit *H. pylori* erweist sich aufgrund der weltweit hohen Prävalenz und der teilweise schwerwiegenden Folgeerkrankungen als eine große Aufgabe für das öffentliche Gesundheitssystem. Mit einer Eradikation steht diesem Problem jedoch eine simple und nebenwirkungsarme (passager, und nur bei ca. 10 – 25 % der Patienten zu beobachten (142)) Behandlungsstrategie gegenüber. Außerdem können durch diese Therapie Komplikationen teilweise präventiv verhindert werden, sodass es von großer Bedeutung ist, weiterhin Daten zu diesem infektiologischen Krankheitsbild zu generieren.

Die Prävalenz ist vor allem in Bezug auf die Wahl und Auswertung der Diagnostik relevant, sodass auch hier eine Analyse der aktuellen Prävalenzsituation, vor allem im Hinblick auf die bislang unzureichende Datenlage in Süddeutschland, erfolgen sollte.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie lautet somit:

- Wie hoch ist die Prävalenz einer akuten oder abgelaufenen *H. pylori*-Infektion im untersuchten Einzugsgebiet Ostbayern?
- Liegen Unterschiede der Prävalenz in Bezug auf Alter, Herkunft oder Geschlecht der Patienten vor?
- Gibt es Assoziationen zur Erkrankung an LC, DM2, CVDs oder aHT?

Das Ziel der Studie war folglich zunächst einen Überblick über die aktuelle Prävalenzlage sowie die alters-, herkunfts- und geschlechtsspezifische Verteilung zu erhalten. Außerdem wurde versucht, weitere Evidenz für die Korrelation zwischen extragastralen Erkrankungen und einer Infektion mit *H. pylori* zu erlangen. Die Daten können dazu beitragen, im klinischen Alltag Bewusstsein für das Vorliegen der Assoziationen und mögliche präventive Maßnahmen zu schaffen.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Für diese Studie wurden im Zeitraum vom 26.02.2019 bis 28.05.2020 ambulant und stationär behandelte Patienten der Klinik für Inneren Medizin I (Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie, & Rheumatologie) des Universitätsklinikums

Regensburg hinsichtlich ihres Anti-*H. pylori*-Immunglobulin A und G (IgA/IgG)-Status untersucht. Insgesamt wurden 314 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dies geschah durch unselektierte Auswahl der Teilnehmer:

Um eine möglichst repräsentative Studienkohorte zu generieren wurde an nicht festgelegten, unregelmäßig verteilten Zeitpunkten im Rahmen der Studienzeitraums Patienten angeboten, an der Studie teilzunehmen. Diese Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung aufgrund internistischer Erkrankungen im Uniklinikum Regensburg stationär oder ambulant behandelt.

Die Gesamtzahl der Teilnehmer ergab sich nach schriftlicher Einwilligung der Patienten sowie nach Ausschluss von Patienten, deren Testergebnis nicht berücksichtigt werden konnte.

Zusätzlich zu der serologischen Auswertung entnommener Blutproben dieser Patienten erfolgte eine retrospektive Erhebung bestimmter Patientencharakteristika mithilfe des elektronischen Patienten-Dokumentationssystem *SAP (SAP ERP Central Component (ECC) 6.0)* des Universitätsklinikum Regensburg.

Folgende klinische und epidemiologische Daten sollten in der Studie analysiert werden:

- Gebürtige Herkunft: Deutschland, Europäische Länder (exkl. Deutschland/ehemalige UdSSR), Afrika, USA, ehemalige UdSSR, Asien
- Altersgruppe:
 - 0 – 19 Jahre
 - 20 – 39 Jahre
 - 40 – 59 Jahre
 - ≥ 60 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Aktueller Wohnort: urbaner Raum, ländlicher Raum
- Diagnose einer LC (Child Pugh Stadium A-C) zum Zeitpunkt der BE
- Diagnose eines DM2 zum Zeitpunkt der BE
- Diagnose einer der definierten CVDs zum Zeitpunkt der BE
- Diagnose einer aHT zum Zeitpunkt der BE

Zu den Ländern der ehemaligen UdSSR wurden Armenien, Aserbaidschan, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisien, Lettland, Litauen, Moldawien, Tadschikistan,

Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan und Weißrussland/Belarus gezählt. Die Diagnosen wurden aus dem Abschnitt „Diagnosen“ bereits bestehender Arztbriefen entnommen. Als „kardiovaskulären Erkrankungen“ wurden die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und koronare Herzkrankheit (KHK) definiert. Die ebenfalls Herz-Kreislauf-assoziierte arterielle Hypertonie wurde in dieser Studie getrennt beobachtet. Die Geschlechtszuteilung wurde nach dem in der digitalen Datenbank hinterlegten Geschlecht getroffen.

Alle Patienten erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung schriftlich einverstanden. Das Protokoll, das Verfahren zum Datenschutz und die Studienabläufe wurden von der Ethikkommission der Universität Regensburg geprüft und bewilligt und steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

2.2 Studiendesign

Von insgesamt 401 zufällig ausgewählten Patienten der Klinik für Innere Medizin I stimmten 346 Patienten der Studienteilnahme zu. Aufgrund beschädigter oder verunreinigter Blutproben sowie Komplikationen bei der Blutentnahme (BE) wurden hiervon 32 Patienten ausgeschlossen. In die finale Analyse gingen somit die Testergebnisse von 314 Patienten ein.

Es erfolgte die Einteilung der Kohorte nach dem Testergebnis:

Patienten, bei denen keine Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Antikörper nachweisbar waren bzw. mit einer Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Antikörperaktivität von < 10 U/ml wurden als Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-negativ bezeichnet, Patienten mit „positivem“ sowie „schwach positivem“ Nachweis und somit einer Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Antikörperaktivität von > 10 U/ml als Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-positiv.

Im Anschluss erfolgte die Erhebung bestimmter patientenbezogener Daten aus dem klinikinternen Verwaltungs- und Informationssystem *SAP*.

2.3 Probenentnahme

Nach schriftlicher Einwilligung zur Studie erfolgte die Entnahme von 7,5 ml Vollblut in eine Serum-Monovette im Rahmen einer Routine-Blutentnahme.

Die Proben wurden in das Zentrallabor und die Abteilung für Mikrobiologie des Uniklinikums Regensburg gebracht und dort bei $+ 2$ °C bis $+ 8$ °C bis zur Auswertung aufbewahrt. Für eine optimale Auswertung musste mindestens 60 µl Probenmaterial

vorliegen, welches vorzugsweise am Untersuchungstag entnommen und schnellstmöglich ausgewertet wurde.

2.4 Serologische Untersuchung der Blutproben

Der qualitative Nachweis und die quantitative Bestimmung spezifischer IgA/IgG-Antikörper gegen *H. pylori* im Humanserum und -plasma erfolgten mittels des Enzymimmunoassays *Enzygnost®Anti-Helicobacter pylori II/IgA/IgG* in Verbindung mit dem *Behring ELISA Prozessoren (BEP) III*-System. Bei dem hier verwendete Assay kann von einer Sensitivität von 96,1 % sowie einer Spezifität von 98,8% ausgegangen werden (196).

Verwendetes Material:

- *Enzygnost®Anti-H. pylori II/IgA/IgG*-Testplatte:
Mikrotitrationsplatte, beschichtet mit inaktiviertem *H. pylori*-Antigen (Detergenzextrakt aus einem CagA- und VacA-positivem Stammisolat)
- Anti-Human-IgA/IgG/Peroxidase (POD)-Konjugat:
in Tris/ Salzsäure (HCl)-Pufferlösung gelöst, mit POD konjugierter, Fab-Anteil eines Ziegen-Antikörpers gegen Human-IgA/IgG;
mit Tartrazin 440 mg/l gelblich gefärbt
- Anti-*H. pylori*-Referenz P/P & N/N:
Humanserum mit und ohne IgA/IgG-Antikörper gegen *H. pylori*-Antigene, konserviert in Amphotericin und Gentamicin
- Konjugat-Puffer Microbiol:
Ethylendiamintetraacetat (EDTA) 37 mg/l in Phosphatpufferlösung 0,01 mol/l mit *Tetronic®* 2% und BSA 1%
- Probenpuffer:
Tris/HCl-Lösung 0,3 mol/l
- Chromogen Tetramethylbenzidin (TMB) + Puffer/Substrat TMB
- Stopplösung POD

Das Testprinzip des *BEP III*-Systems baut auf einem Enzym-linked Immunoassays (ELISA) auf (Abb.4):

In, mit *H. pylori*-Antigen beschichteten, Reaktions-Vertiefungen einer Testplatte binden in der Untersuchungsprobe vorhandene, spezifische humane Antikörper gegen *H. pylori* an das Antigen. An diese Antikörper wiederum bindet Anti-Human-

IgA/IgG-Konjugat POD. Nach Hinzufügen der Substratlösung Chromogen TMB + Puffer/Substrat TMB, bestehend aus TMB und Wasserstoffperoxid, wird diese Substratlösung unter Bildung einer blauen Farbe umgesetzt. Dies geschieht mittels des Enzymanteils (Peroxidase) des Konjugats. Durch Hinzufügen einer Stopplösung POD (Schwefelsäure 0,25 mol/l) wird diese Reaktion mit einem Farbumschlag von blau nach gelb beendet.

Aufgrund der Proportionalität der Antikörperkonzentration der Probe zur Signalstärke des Reaktionsproduktes, kann diese daraufhin photometrisch im Messbereich von 450 - 650 nm ausgewertet werden. Diese Auswertung sowie die Umrechnung in U/ml erfolgt mithilfe des *BEP III*-Systems automatisch. Hierfür wird die alpha-Methode verwendet, welche wie folgt lautet: $\text{Log}_{10} \text{ U/ml} = \alpha \times \text{korr. Ergebnis}^\beta$ (Die Werte der Konstanten α und β können der Kit-beiliegenden Barcodewertetabelle entnommen werden).

Ab einem Cut-off von 10 U/ml ist der Vorgang als reaktiv und somit der Infektionsstatus als „positiv“ zu werten. Aufgrund von Antikörper-Kreuzreaktionen mit Antigenen anderer gramnegativen Bakterien, z.B. *Campylobacter*, wurden Werte zwischen 10 und 15 U/ml als „schwach positiv“ gewertet. In dieser Studie wurden alle Werte > 10 U/ml als „Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-positiv“ bezeichnet. Hieraus ergab sich das Testergebnis „Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-negativ“ bei einem Wert von < 10 U/ml. Mittels der Laborsoftware *Swisslab* erfolgte daraufhin der Datentransfer in die digitale Datenbank *SAP* des Universitätsklinikums Regensburg.

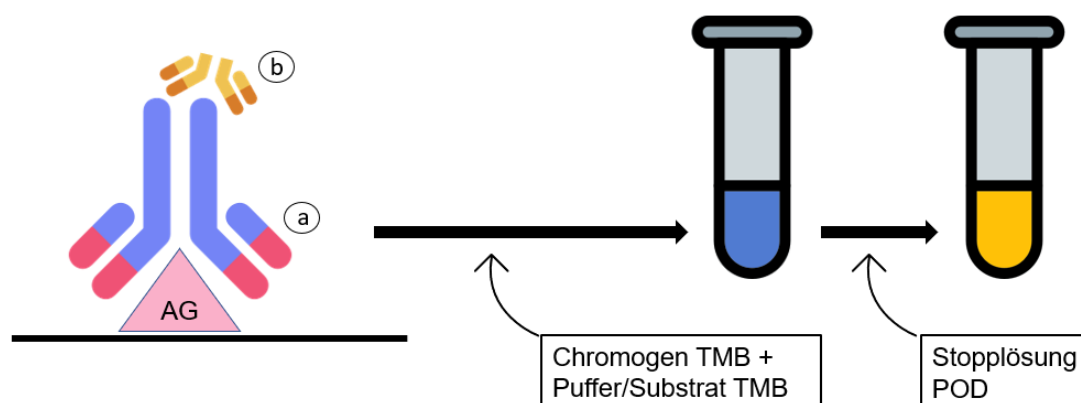


Abbildung 4: Ablauf des Enzymimmunoassays Enzygnost®Anti-Helicobacter pylori II/IgA/IgG. AG= Antigen, a = Antikörper aus Probe, b = FAB-Anteil von Ziegen-AK gegen humane AK

2.5 Statistische Analyse

Alle n=341 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und in die Studie eingeschlossen werden konnten, erhielten zunächst, entsprechend den gültigen Datenschutzrichtlinien, eine anonymisierte Patientennummer, anhand derer die personenbezogenen Daten in dem Tabellenverarbeitungsprogramm *Microsoft Excel 2016* verwaltet wurden.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mittels des Statistikprogramms *SPSS Version 22 (SPSS, 2016: Statistical Package for Social Sciences; Fa. IBM International Business Machines Corporation; Inc., Chicago, Illinois., USA)*.

Deskriptive Daten wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung ($\pm$ SD) dargestellt, Häufigkeiten in absoluten und relativen Werten angegeben. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher mit einem 95 %igen-Konfidenzintervall verwendet. Die statistische Signifikanz von Mittelwerten wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Für alle Tests wurde ein zweizeitiges Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der Studienkohorte

Unsere Kohorte umfasste 314 Patienten im Alter von 18 – 93 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 56,6 Jahren ($\pm$ 15,8 Jahre).

Die Altersverteilung stellte sich wie folgt dar: 3 Patienten (1,0 %) waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme jünger als 20 Jahre, 49 (15,6 %) befanden sich in der Altersgruppe der 20 bis 39-Jährigen, 116 (36,9 %) in der der 40 bis 59-Jährigen und 146 Patienten (46,5 %) waren mindestens 60 Jahre alt.

Insgesamt nahmen 196 männliche (62 %) und 118 weibliche (38 %) Patienten an der Studie teil.

Von den 314 untersuchten Patienten stammten 278 gebürtig aus Deutschland, 21 aus dem restlichen Europa (ausgenommen Länder der ehemaligen UdSSR), 11 aus Asien und zwei Personen aus Ländern der ehemaligen UdSSR. Jeweils ein Patient wurde in Afrika bzw. den USA geboren. Mit 234 (74,5%) Personen wohnte der Großteil, der in die Studie eingeschlossenen Patienten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einer ländlichen Region Ostbayerns.

3.2 Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion

Bei 78 der 314 untersuchten Patienten konnten wir Anti-*H. pylori*-IgA/IgG bzw. eine Antikörperaktivität von > 10 U/ml nachweisen. Die Häufigkeit einer stattgehabten oder akuten Infektion mit *H. pylori* in der Studienpopulation entspricht demnach 24,8 % (78/314). Die verbleibenden 236 Patienten, entsprechend 75,2 % (236/314), erhielten ein negatives Testergebnis (Abb. 5).

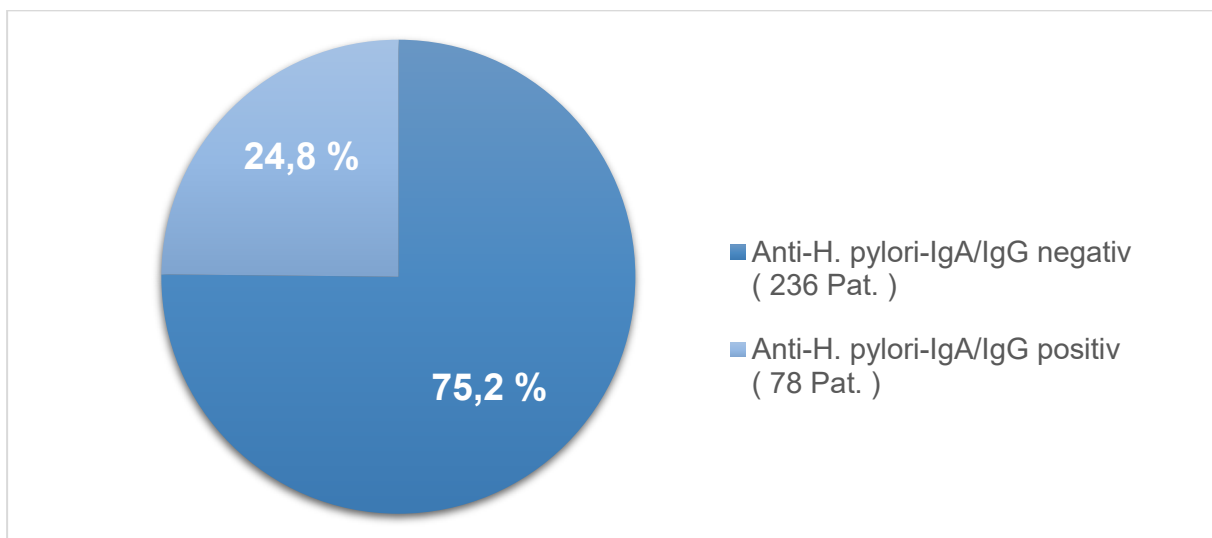


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion in der Studienpopulation.

3.3 Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion in Assoziation mit Alter, Geschlecht und Herkunft

3.3.1 Alter

Wir untersuchten das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion innerhalb der jeweiligen Altersgruppe: Die Prävalenzen betrugen 0% (0/3) zwischen 0-19 Jahren, 12,2% (6/49) zwischen 20-39 Jahren, 25,0% (29/116) bei den 40-59-Jährigen und 29,5% (43/146) bei Patienten ab einem Alter von 60 Jahren. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer *H. pylori*-Infektion zwischen den verschiedenen Altersgruppen nachgewiesen werden ($p = 0,075$). (Abb. 6)

Bei Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-positiven Patienten lag das Durchschnittsalter bei 55,7 Jahren ($\pm 16,2$ Jahre), bei Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-negativen bei 59,2 Jahren ($\pm 14,4$ Jahre). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Infektionshäufigkeit ($p > 0,05$).

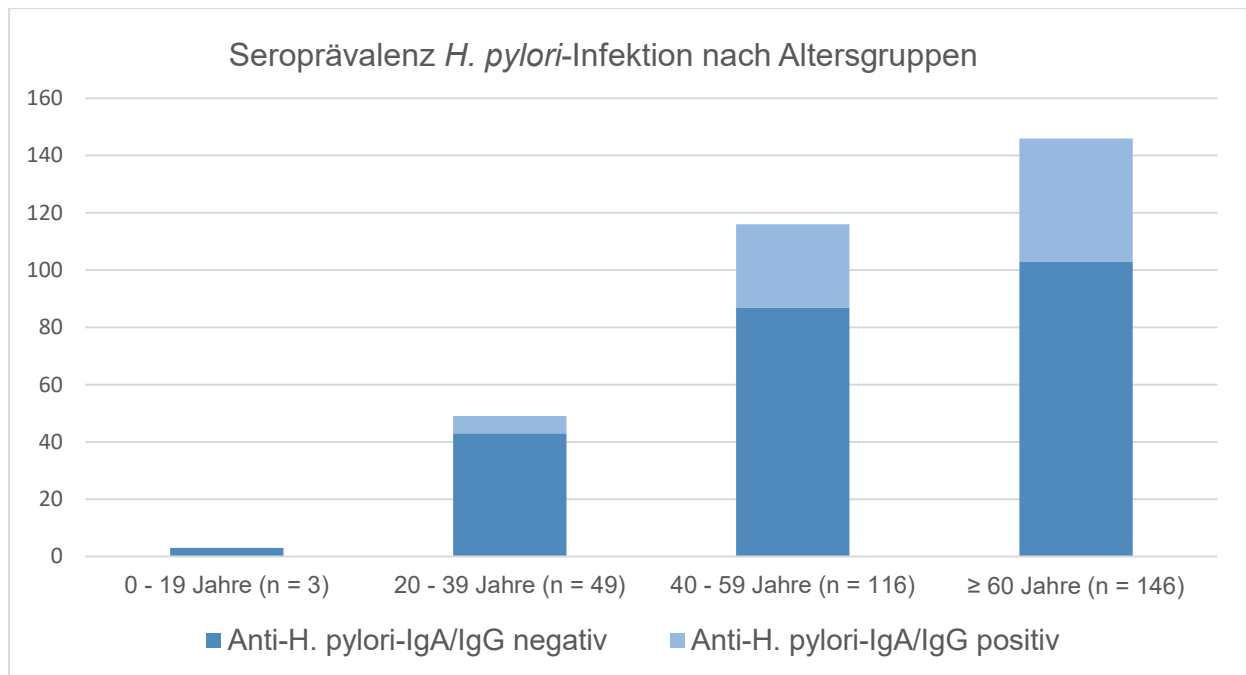


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion in Abhängigkeit der Altersgruppe.

3.3.2 Geschlecht

Wir untersuchten, ob sich geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion in unserer Kohorte nachweisen ließen: Bei 48 der 196 männlichen Teilnehmer und 30 der 118 weiblichen Teilnehmerinnen konnte Anti-*H. pylori*-IgA/IgG nachgewiesen werden. Die hieraus ermittelten *H. pylori*-Seroprävalenzen von 24,5 % bzw. 25,4 % zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,893$) (Abb. 7).

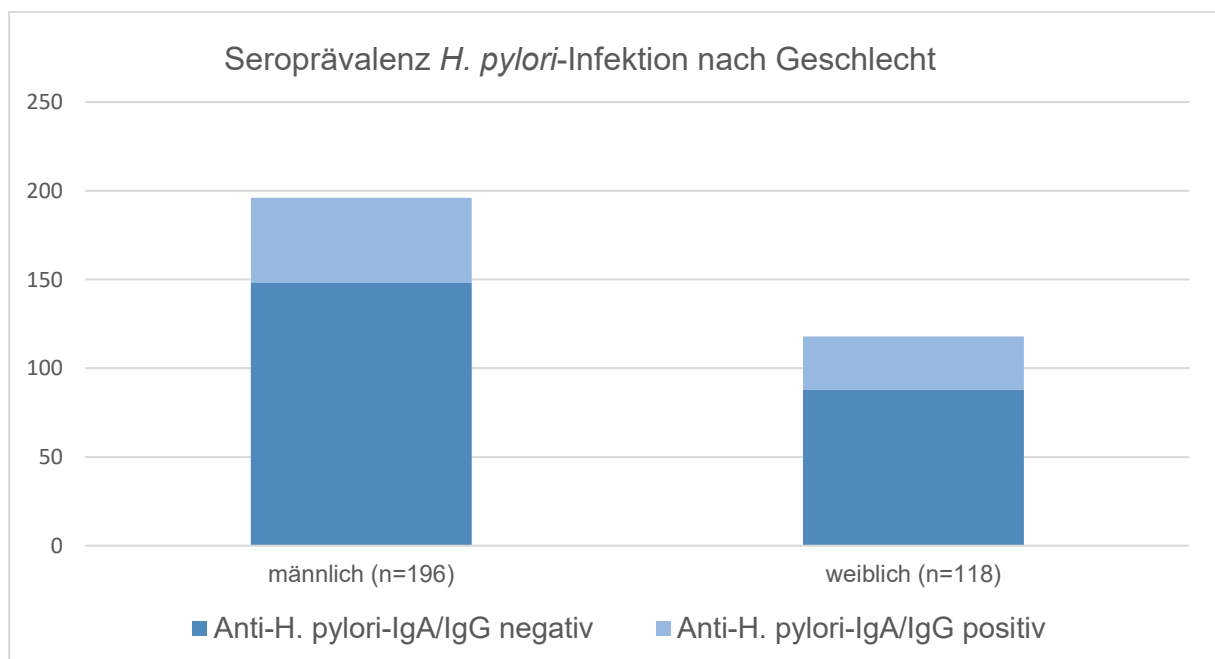


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion in Abhängigkeit des Geschlechts.

3.3.3 Herkunftsland & Wohnort

Die Prävalenzlage hinsichtlich der geburtlichen Herkunft der Studienteilnehmer stellte sich folgendermaßen dar (Tab. 3):

Unter ursprünglich aus Deutschland stammende Patienten lag die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei 22,7% (63/278), aus dem restlichen Europa bei 33,3% (7/21) und bei Patienten geboren in Ländern der ehemaligen UdSSR bei 50,0% (1/2). Patienten, die aus Asien stammten, zeigten mit 63,3 % (7/11) die höchste *H. pylori*-Prävalenz. Bei Teilnehmern aus den USA sowie Afrika konnte bei keinem Teilnehmer Anti-*H. pylori*-IgA/IgG nachgewiesen werden: Hier lag die Prävalenz somit jeweils bei 0,0%. Wir konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der geburtlichen Herkunft und dem Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Status der Patienten nachweisen ($p = 0,021$). Es zeigte sich zudem ein Trend zu einer höheren Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion in ländlichen Regionen mit 26,4 % (62/234) im Vergleich zu 20 % (16/80) in Urbanen Regionen, jedoch ohne statistische Signifikanz. ($p = 0,385$)

Herkunft	Anzahl	Anti- <i>H. pylori</i> -IgA/IgG negativ	Anti- <i>H. pylori</i> -IgA/IgG positiv	Prävalenz in %
Gesamt	314	236	78	24,8
Deutschland	278	215	63	22,7
Europa*	21	14	7	33,3
Afrika	1	1	0	0,0
USA	1	1	0	0,0
ehem. UdSSR	2	1	1	50,0
Asien	11	4	7	63,3

Tabelle 3: Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Status nach Herkunftsregion.

3.4 Seroprävalenz in Assoziation mit extragastralen Erkrankungen

Wir untersuchten, ob bei Patienten der Studienpopulation, die an einer der bereits definierten und oben genannten extragastralen Erkrankungen litten, signifikant öfter Anti-*H. pylori*-IgA/IgG nachgewiesen werden konnte, als bei nicht-erkrankten Patienten. Die Auswertung der Daten ist in Tabelle 4 dargestellt. Unterschiede in den Prävalenzen von extragastralen Erkrankungen im Bezug zu dem Anti-*H. pylori*-IgA/IgG Nachweis zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Patienten finden sich in Abbildung 8.

3.4.1 Leberzirrhose

Die Diagnose einer Leberzirrhose (LC) war zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 99 Teilnehmern gestellt worden - dies entspricht einem Anteil von 31,5 % (99/314).

Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion unterschied sich signifikant ($p = 0,002$) zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten: Bei 36 Patienten, die an einer LC erkrankt waren, konnte eine *H. pylori*-Infektion nachgewiesen werden, was einer Prävalenz von 36,4% (36/99) entspricht. Unter den Nicht-Erkrankten gelang der Nachweis lediglich bei 19,5% (42/215).

3.4.2 Diabetes mellitus Typ 2

An einem DM2 litten im Rahmen dieser Studie 25,2 % (79/314) aller Teilnehmer.

Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion mit gleichzeitig vorliegender Diagnose eines DM2 betrug 29,1 % (23/79). In der Gruppe der nicht erkrankten Patienten gelang der Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Nachweis bei 23,4 % (55/235). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,310$). Innerhalb der *H. pylori*-Positiven lag bei 39,5 % (23/78) ein DM2 vor.

	Gesamt	Anti- <i>H. pylori</i> - IgA/IgG negativ	Anti- <i>H. pylori</i> - IgA/IgG positiv	Prävalenz in %	p-Wert
Total	314	236	78	24,8	
LC					0,002
nicht erkrankt	215	173	42	19,5	
erkrankt	99	63	36	36,4	
DM2					0,310
nicht erkrankt	235	180	55	23,4	
erkrankt	79	56	23	29,1	
CVD					0,838
nicht erkrankt	247	185	62	25,1	
erkrankt	67	51	16	23,9	
AHT					0,318
nicht erkrankt	211	155	56	26,5	
erkrankt	103	81	22	21,4	

Tabelle 4: Anti-*H. pylori*-IgA/IgG-Status nach Vorliegen einer extragastralen Erkrankung.

3.4.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte bei insgesamt 21,3 % (67/314) der Kohorte kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt werden. Bei 23,9 % (16/67) dieser

Patienten wurde Anti-*H. pylori*-IgA/IgG nachgewiesen. Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion unter den Nicht-Erkrankten lag bei 25,1 % (62/247). Signifikante Unterschiede ließen sich nicht beobachten ($p = 0,838$). Innerhalb der *H. pylori*-Positiven lag bei 20,5 % (16/78) eine CVD vor.

3.4.4 Arterielle Hypertonie

Bei 32,8 % (103/314) der Studienpopulation war zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine aHT diagnostiziert worden. Bei 22 dieser Patienten konnte Anti-*H. pylori*-IgA/IgG nachgewiesen werden, was einer Prävalenz von 21,4 % (22/103) entspricht. Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Patienten, die nicht an arterieller Hypertonie erkrankt waren, lag bei 26,5 % (56/211). Auch hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ($p = 0,318$). Innerhalb der *H. pylori*-Positiven lag bei 28,2 % (22/78) eine aHT vor.

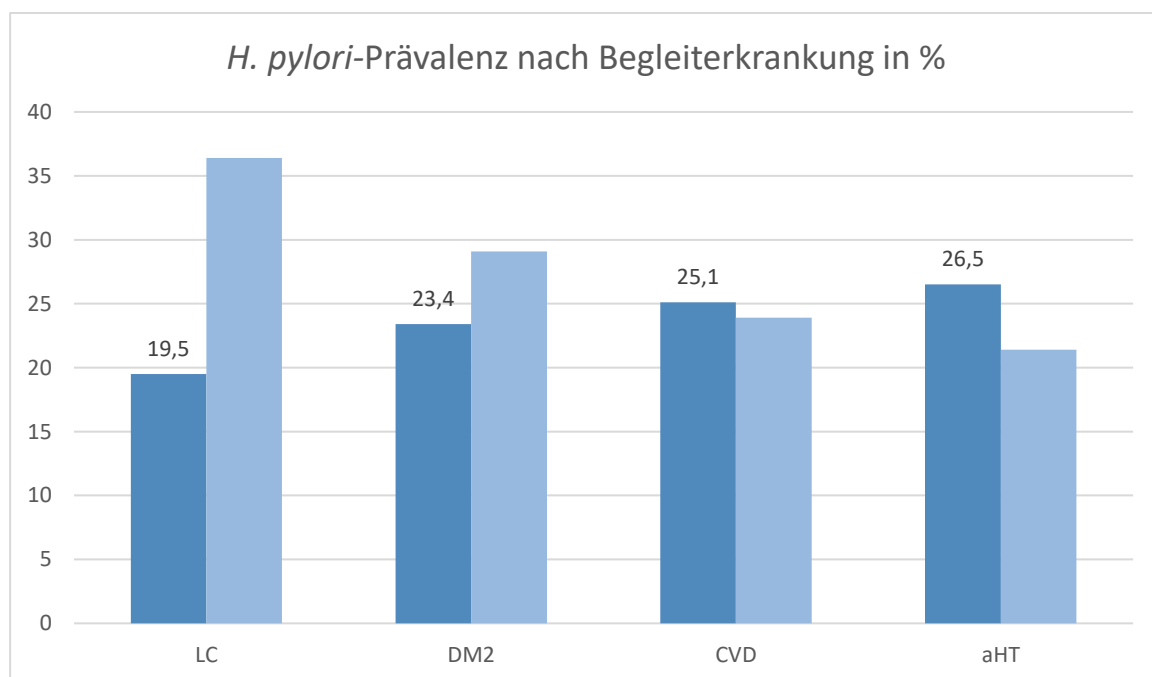


Abbildung 8: Graphische Darstellung der *H. pylori*-Prävalenz bezüglich extragastraler Erkrankungen bei Nicht-Erkrankten (dunkelblau) und Erkrankten (hellblau).

LC = Leberzirrhose, DM2 = Diabetes mellitus Typ 2, CVD = kardiovaskuläre Erkrankung, aHT = arterielle Hypertonie

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeitsverteilung einer *H. pylori*-Infektion im Einzugsgebiet Ostbayern zu untersuchen, sowie Unterschiede in der Prävalenz bezogen auf das Alter, das Geschlecht, die Herkunft und Komorbiditäten der Patienten aufzuzeigen.

Die Auswertung der Daten ergab für die betrachtete Studienpopulation eine *H. pylori*-Prävalenz von 24,8 %. Dabei konnte keine signifikante Abhängigkeit der Infektion von Alter oder Geschlecht der Patienten nachgewiesen werden. Es zeigten sich allerdings signifikante Unterschiede der Prävalenzen einer *H. pylori*-Infektion bezüglich der geburtlichen Herkunft der Patienten.

Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei gleichzeitigem Vorliegen von extragastralen Begleiterkrankungen unterschied sich nur im Vergleich von Patienten mit und ohne LC signifikant ($p = 0,002$). Im Vergleich der übrigen extragastralen Erkrankungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen.

4.1 Vergleich mit bisheriger Literatur

4.1.1 Seroprävalenz

Unter Berücksichtigung unserer erhobenen Prävalenz von 24,8 % im Vergleich zu anderen bundesdeutschen Studien der letzten Jahre lässt sich ein Rückgang der *H. pylori*-Seroprävalenz feststellen. 2011 lag diese laut Wex et al. in der Region Sachsen-Anhalt noch bei 44,4 %. 6 Jahre später in einer Studie von Franck et al. nur noch bei 28,9 % (123, 124). In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse von Hooi et al. zur weltweiten *H. pylori*-Prävalenz, die über 70 Studien, veröffentlicht zwischen 1987 und 2010, betrachtet, wird für Deutschland eine Prävalenz von 35,3 % (95 % CI 31,2 - 39,4) angenommen (119). Eine weitere Meta-Analyse von Zamani et al., die 183 publizierte Studien im Zeitraum von 2000 - 2017 zur weltweiten *H. pylori*-Prävalenz mit insgesamt über 400.000 Patienten untersuchte, unterstützt die These eines Rückgangs der Prävalenz in Deutschland ebenfalls (120).

Die Reduktion der Prävalenz wird größtenteils auf eine Verbesserung der sozioökonomischen Bedingungen sowie des hygienischen Standards über die letzten Jahrzehnte zurückgeführt (196). Bereits frühere Studien, darunter jene von Seher et al. von 2000 und Russo et al. von 2005, wiesen darauf hin, dass Faktoren wie ein niedriger Bildungsstand und unzureichende Wohnverhältnisse mit der Prävalenz

einer *H. pylori*-Infektion in Zusammenhang stehen (197, 198). Auch Franck et al. postulierten diese Assoziation als mögliche Erklärung für den Rückgang der *H. pylori*-Prävalenz im Vergleich zu den Daten von Wex et al. (124). In diesem Kontext ist auch unser Ergebnis von Bedeutung, dass in ländlichen Regionen der Trend zu einer höheren Prävalenz vorliegt. Es lässt sich vermuten, dass die Modernisierung zunächst im städtischen Raum einsetzt, wodurch dort tendenziell bessere hygienische sowie sozioökonomische Bedingungen und somit weniger *H. pylori*-Infektionen vorherrschen.

Ein weiterer Grund für die sinkende Seroprävalenzrate in Deutschland könnte in der leitlinienbasierten Empfehlung zur Ausweitung der Indikation für eine Eradikationstherapie in den letzten zwei Jahrzehnten in Deutschland liegen. (142)

Ergänzend zeigten Wawro et al. in einer Studie im Raum Augsburg eine signifikante Assoziation zwischen Tabakkonsum sowie einen inversen Zusammenhang zwischen Alkohol und der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion (75). Die niedrige *H. pylori*-Prävalenz unserer Studie könnte demnach auch mit dem Konsumverhalten der Studienpopulation zusammenhängen. Hierfür hätten jedoch weitere Daten, z.B. durch Angabe des Alkoholkonsums und des Nikotinabusus im Rahmen eines Fragebogens, erhoben werden müssen.

4.1.2 Seroprävalenz in Assoziation mit Alter, Geschlecht und Herkunft

Aus den von uns erhobenen Daten geht kein eindeutig signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion und dem Alter der Patienten hervor. Dies steht im Gegensatz zu dem Großteil der bisher veröffentlichten Studien zu diesem Sachverhalt:

So stellten sowohl Wex et al. (21,1 % bei Patienten unter 30 Jahren gegenüber 47,7 % bei Patienten ab dem 30. Lebensjahr, $p < 0,01$) als auch Franck et al. eine lineare Altersabhängigkeit des Vorliegens einer *H. pylori*-Infektion fest (123, 124). Auch Peleteiro et al. konnten 2014 in einer Meta-Analyse zur *H. pylori*-Prävalenz aus 37 veröffentlichten Studien (25) ebenso wie Wawro et al. 2019 (75) eine signifikante Assoziation nachweisen. In letztgenannter Studie zeigte sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter von 58,2 Jahren bei *H. pylori*-Positiven im Vergleich zu 52,3 Jahren bei *H. pylori*-Negativen ($p < 0,001$). Ebenfalls wird in dem Lehrbuch „Innere Medizin“ von Herold aus dem Jahr 2021 weiterhin von der Faustregel: „Lebensjahre

etwa gleich der Prävalenz“ gesprochen (26). Vor allem im Hinblick auf den allgemeinen Rückgang der Prävalenz wäre davon auszugehen, dass der als Kohorten-Effekt beschriebene Zusammenhang sich auch in unserer Studienpopulation feststellen ließe: Er basiert auf der, oben bereits beschriebenen, Verbesserung des hygienischen und sozioökonomischen Standards durch größere Wohnräume, bessere sanitäre Verhältnisse und weniger potenziell infektiöse Kontakte außerhalb der Familie (199).

Jedoch lässt sich auch in unserer Studie ein Anstieg der Seroprävalenz bei Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren im Vergleich zu denen der unter 30-Jährigen sowie ein dezenter Anstieg bei Patienten bis zum Alter von 60 Jahren beobachten. Die niedrige *H. pylori*-Seroprävalenz bei Patienten unter 30 Jahren, die in unserer Studie aufgezeigt wird, ist demnach wahrscheinlich Ausdruck der bereits beschriebenen sozioökonomischen Veränderungen der letzten Jahrzehnte in Deutschland.

Ein Grund für den fehlenden Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz in unserer Studienpopulation könnte die relativ kleine Stichprobengröße von 314 Teilnehmern sein. Diese stellt möglicherweise keine repräsentative Abbildung der Gesamtbevölkerung dar und begrenzt daher die Aussagekraft der Ergebnisse für das gesamte Gebiet Ostbayern.

Außerdem kann diskutiert werden, ob sich in bestimmten Altersgruppen vermehrt Patienten mit speziellen Merkmalen wie Herkunftsort oder Nikotin- oder Alkoholkonsum befinden, welche wiederum Einfluss auf die Prävalenz haben. Hierfür müsste wie oben bereits erwähnt auch hier eine genauere Analyse der Daten unter Einbezug dieser Parameter erfolgen.

Eine weitere Möglichkeit wäre ein mögliches Stagnieren des sozioökonomischen Wandels in den letzten Jahren auf ein Plateaulevel, welches kein weiteres Absinken der Prävalenz in den jüngeren Altersgruppen und somit eine Ablehnung der Hypothese des Kohorten-Effekts bedeuten würde. Auch Zamani et al. merkten an, dass weitere Forschungen bezüglich des Kohortenphänomens nötig seien, um die Auswirkung der Lebensumstände der letzten Jahrzehnte auf die Prävalenz zu belegen (120). Ginge man davon aus, dass bereits in den letzten Jahrzehnten ein so hoher Lebensstandard erreicht wurde, dass weitere Verbesserungen keine Auswirkungen auf die *H. pylori*-Prävalenz mehr hätten, dürfte aber der

Prävalenzrückgang auch im Vergleich der Gesamtprävalenz-Studien nicht zu sehen sein, was laut unseren Daten jedoch der Fall ist.

Die von uns erhobenen Daten bezüglich der geschlechtsspezifischen *H. pylori*-Prävalenz spiegeln den aktuellen Stand der Forschung wider. Wir konnten keinen signifikanten ($p = 0,893$) Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten einer *H. pylori*-Infektion feststellen. Dies zeigte sich ebenfalls in vorherig publizierten Studien, wie der bereits beschriebenen weltweiten Meta-Analyse von Zamani et al. 2018: Dort wurde von einer weltweiten *H. pylori*-Prävalenz von 46,3 % unter Männern und 42,7 % unter Frauen berichtet (120). Auch innerhalb Deutschlands ergaben sich bisher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (123, 124).

Laut Zamani et al. 2018 lag die weltweite *H. pylori*-Prävalenz bei 44,3 % - das regionale Auftreten einer *H. pylori*-Infektion ist jedoch stark vom jeweiligen Entwicklungsstatus des Landes abhängig: während die Prävalenz in den Industrienationen im Mittel 34,7 % betrug, konnte in den Entwicklungsländern bei durchschnittlich 50,8 % der Bevölkerung eine Infektion nachgewiesen werden (120). Für viele Industrienationen konnte zudem über die Jahre eine Abnahme der *H. pylori*-Prävalenz beschrieben werden (136, 200, 201). Hooi et al. 2017 stellten jedoch fest, dass der beschriebene Rückgang in der Dritten Welt nicht beobachtet werden konnte (119).

Daten aus bisherigen Studien wiesen eine, unseren Ergebnissen ähnliche, weltweite Verteilung der Prävalenz auf: In Nordamerika sowie West-Europa lagen vergleichsweise niedrige Prävalenzen mit 25,8 % (120) bzw. 34,3 % (119) vor. Die Häufigkeiten von *H. pylori*-Infektionen in Asien (54,3 % (119)) und Ländern der ehemaligen UdSSR (Kasachstan 79,5 % (120), Estland 82,5 %, Lettland 79,2 % (119)) spiegelten mit überdurchschnittlich hohen Werten ebenfalls die Ergebnisse unserer Arbeit wider. Lediglich in Afrika lag die, im Rahmen verschiedener Meta-Analyse eruierte, *H. pylori*-Prävalenz mit 58,0 % (120) bzw. 70,1% (119) deutlich über den von uns ermittelten Ergebnissen. Hierbei muss allerdings die Tatsache, dass unter unseren Patienten nur eine Person afrikanischer Herkunft war, sowie die große regionale Variabilität der Prävalenz zwischen den einzelnen afrikanischen Ländern beachtet werden, sodass der exakte Herkunftsort der Patienten für die Beurteilung ausschlaggebend wäre. Die erhöhte *H. pylori*-Prävalenz in Ländern der ehemaligen UdSSR, konnte bereits in anderen Forschungsarbeiten beobachtet

werden. 1993 wurde in einem Vergleich zwischen einer polnischen Kleinstadt und der deutschen Stadt Augsburg gezeigt, dass mit 69 - 87 % (altersabhängig) die Prävalenz in Osteuropa signifikant oberhalb der in Deutschland vorliegenden Häufigkeit einer *H. pylori*-Infektion von 18 - 61 % (altersabhängig) lag (202).

Die weite Spanne der *H. pylori*-Prävalenz spiegelt, wie bereits erläutert, vermutlich den Grad der Urbanisierung, die Qualität sanitären Einrichtungen, den Zugang zu sauberem Wasser, verschiedene Ernährungsgewohnheiten und den sozioökonomischen Status wider. So beträgt beispielsweise die durchschnittliche Wohnfläche im Jahr 2022 pro Einwohner in Deutschland 47,7 m² (203), während sie in Kasachstan nur bei 14 m² (204) liegt. Infolgedessen liegt nahe, dass das Infektionsrisiko in Kasachstan höher ist, da der familiäre Übertragungsweg in solchen Wohnverhältnissen begünstigt wird.

Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass durch die, aktuell sowie zukünftig, steigende Anzahl an Migranten (6,7 Mio. in 2010 vs. 22,8 Mio. in 2021 (203)) aus östlichen und entwicklungs- sowie ressourcenarmen Länder ein Anstieg der bundesdeutschen Prävalenz zu erwarten ist. Da diese kontrovers zur sinkenden Prävalenz aufgrund verbesserter Lebensstandards steht, ist es wichtig, dies bei der Interpretation zukünftiger Studien miteinzubeziehen.

4.1.3 Seroprävalenz in Assoziation mit extragastralen Erkrankungen

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Erkrankung an einer Leberzirrhose (LC) und dem Auftreten einer Infektion mit *H. pylori* konnten wir eine signifikante Assoziation nachweisen, welche den derzeitigen Wissensstand der Forschung widerspiegelt: Eine 2014 veröffentlichte Meta-Analyse aus 21 Studien der Jahre 1990 bis 2014 mit über 4000 Patienten von Feng et al. ergab eine signifikant ($p < 0,001$) erhöhte *H. pylori*-Prävalenz von 59,3 % bei LC-Erkrankten verglichen mit 49,0 % bei Nicht-Erkrankten (62). Auch frühere Arbeiten, z.B. von Stalke et al. von 2001, Pellicano et al. und Kim et al. aus dem Jahre 2008 sowie zuletzt Ponzetto et al. von 2018, berichten über diesen Zusammenhang (63, 205–207).

Nichtsdestotrotz müssen die Ergebnisse kontrovers diskutiert werden, da auch Studien vorliegen, in denen keine Assoziation aufgezeigt werden konnten. In einer 1997 veröffentlichten Arbeit von Wang et al. ergab sich keine signifikant erhöhte Prävalenz im Vergleich von LC-Erkrankten zu Nicht-Erkrankten (70) und die

Ergebnisse von Chang et al. deuteten sogar teilweise darauf hin, dass das Magenmilieu bei zirrhotischen Patienten für eine *H. pylori*-Infektion ungeeignet sein könnte (71). Auch das spezielle Patientenkollektiv unserer Studienpopulation ist kritisch zu betrachten. Aufgrund der Auswahl an Patienten einer internistischen Station mit gastroenterologischem und hepatologischem Schwerpunkt, ist die Wahrscheinlichkeit einer LC höchstwahrscheinlich höher als in der allgemeinen bundesdeutschen Bevölkerung.

Trotz allem ist es von Relevanz, das Wissen über den möglichen Zusammenhang der Erkrankungen in den klinischen Alltag miteinzubeziehen. Vor allem im Hinblick auf das öffentliche Gesundheitssystem ist dieser Sachverhalt von großer Bedeutung, nachdem zusätzlich eine Korrelation zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem Vorliegen weiterer hepatischen Pathologien wie einer symptomatischen hepatischen Enzephalopathie (208, 209), dem Varizenstatus bei LC (64) sowie der Prävalenz eines hepatozellulären Karzinoms nachgewiesen werden konnten (210, 211).

Derzeit wird der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) und einer erhöhten *H. pylori*-Prävalenz in der Literatur kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit unterschied sich die Seroprävalenz einer *H. pylori*-Infektion von Patienten mit und ohne DM2 nicht signifikant. Auch in diversen anderen Studien konnte keine signifikante Assoziation der beiden Krankheitsbilder festgestellt werden: Beispielweise zeigte eine 2002 veröffentlichte Arbeit von Anastasios et al. mit 172 Patienten mit einer *H. pylori*-Prävalenz von 37,3 % bei DM2-Erkrankten im Vergleich zu 35,2 % bei Nicht-Erkrankten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,78$) (73). Auch eine Studie von Stanciu et al. aus dem Jahre 2003 mit 42 Patienten (74) sowie Daten von Rodolfo et al. von 2012 und Huang et al. von 2015 konnten auf keine Assoziation des Vorliegen eines DM2 mit einer erhöhten *H. pylori*-Prävalenz schließen lassen. Ebenso gilt dies für die bereits beschriebene 2019 veröffentlichte prospektive Studie mit über 3000 Teilnehmern im Zeitraum von 2006 - 2014 von Wawro et al., in der der Einfluss einer akuten oder vergangenen *H. pylori*-Infektion auf Stoffwechselkrankheiten sowie das Diabetes-Risiko untersucht wurde (75).

Im Gegensatz hierzu stehen Arbeiten, die eine Assoziation der beiden Krankheitsbilder feststellen konnten: Das erste Mal wurde diese von Simon et al. 1989 beschrieben, nachdem bei DM2-Erkrankten eine *H. pylori*-Prävalenz von 62 %

im Vergleich zu 21 % bei Nicht-Erkrankten auffiel. (212) 2017 wurde eine Meta-Analyse aus 79 Studien veröffentlicht, die ein signifikant häufigeres Vorkommen einer *H. pylori*-Infektion bei an DM2 erkrankten Patienten als bei nicht-erkrankten zeigte. (78) Außerdem ließ sich in einer 2019 von Kato et al. veröffentlichten Studie ebenfalls beobachten, dass eine bestehende *H. pylori*-Infektion mit einem erhöhten DM2-Risiko verbunden ist. Diese Risikosteigerung konnte bei Teilnehmern nach erfolgreicher Eradikation nicht festgestellt werden (82, 83). Und auch Mansori et al. konnten 2020 in einer Meta-Analyse von 13 Studien aus den Jahren 1990 - 2019 einen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen *H. pylori*-Prävalenz von DM2-Erkrankten zu Nicht-Erkrankten sowie ein bis zu 27 % erhöhtes DM2-Risiko bei positivem *H. pylori*-Nachweis aufzeigen (84).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Diagnose eines DM2 sowohl fördernde als auch hindernde Faktoren in Bezug auf eine *H. pylori*-Besiedelung vorliegen, die eine Einschätzung der Assoziation des Vorliegens eines DM2 mit einer *H. pylori*-Infektion erschweren. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Diabetes mellitus Typ 2 eine Erkrankung des höheren Alters darstellt und auch die Prävalenz von *H. pylori* mit dem Alter zunimmt. Dies könnte zu einem scheinbaren Zusammenhang führen, der jedoch lediglich auf den erhöhten Häufigkeiten in älteren Patientengruppen basiert. In Anbetracht dessen, dass es sich bei DM2 um die häufigste metabolische Krankheit mit weltweit über 3,8 Mio. Todesfällen jährlich handelt und das Krankheitsbild somit von großer Relevanz ist, lässt sich abschließend festhalten, dass die Assoziation einer *H. pylori*-Infektion mit dem Vorliegen eines DM2 weiterhin mithilfe prospektiver Studien untersucht, diskutiert und im klinischen Arbeitsfeld bedacht werden muss, um die widersprüchlichen Ergebnisse zu klären.

Derzeit gibt es keine ausreichenden Beweise für einen Zusammenhang zwischen dem *H. pylori*-Antikörpertiter und kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) sowie arterieller Hypertonie (aHT). Den aktuellen Stand der Forschung fassten Märginean et al. in einem 2022 veröffentlichten Review zusammen (213): Die Ergebnisse in Bezug auf die Auswirkungen von *H. pylori* auf CVDs und aHT zeigen sich demnach nach wie vor umstritten, denn während zahlreiche Arbeiten einen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen nachweisen konnten (93, 94, 97-99, 102-106, 214), gelang es anderen Studien nicht, eine Assoziation festzustellen (215-217). Auch

unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Infektion mit *H. pylori* nicht signifikant mit dem Risiko des Erkrankens an einer CVD oder aHT assoziiert ist.

4.2 Limitationen

Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie besteht, wie bereits erwähnt, darin, dass sozioökonomische Faktoren wie Ernährung, genetische Veranlagung, Umweltbedingungen und kultureller Hintergrund nicht berücksichtigt wurden. Diese Faktoren können die Anfälligkeit für eine *H. pylori*-Infektion beeinflussen und sollten in zukünftigen Studien unbedingt mit einbezogen werden.

Ergänzend gibt es noch weitere Limitationen, die Beachtung bei der Interpretation der von uns erhobenen Daten erfordern: Zum einen lag der Altersdurchschnitt unserer Studienpopulation über dem damalig aktuellen bundesweiten Durchschnittsalter von 44,6 Jahren (Stand 2021 (276)). Auch der Anteil der Männer an der Studienpopulation betrug mit 62,4 % (n = 196) deutlich mehr als die der Gesamtbevölkerung Deutschlands (49,2 %, Stand 2022 (218)). Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da sich im Rahmen der Studie gezeigt hat, dass bezüglich Alter und Geschlechterverteilung keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion vorliegen. Zusätzlich sind diese Parameter insofern vernachlässigbar, dass auch in den beiden zum Datenvergleich herangezogenen Studien zur innerdeutschen Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion die Studienteilnehmer ein vom bundesdeutschen Durchschnitt abweichendes Alter zeigten: Bei Wex et al. waren die Teilnehmer deutlich älter (60 ($\pm$ 20,2) Jahre) und bei Franck et al. mit einem Mittelwert von 40,1 ($\pm$ 14,1) Jahren deutlich jünger als die durchschnittliche deutsche Bevölkerung. Ebenso war die Geschlechterverteilung in beiden Studien sowie der Kohorte unserer Forschungsarbeit von einer Dominanz männlicher Teilnehmer geprägt (m/w = 1181/1137 bzw. 286/230) (123, 124).

Außerdem ist zu erwähnen, dass durch Verwendung der serologischen Nachweismethode die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion überschätzt wird: Da die Serokonversion auch nach erfolgreicher Eradikation Jahre andauern kann, persistieren bei einigen Patienten die Antikörper weiterhin im Blut. Dieser Effekt konnte laut Franck et al bei 46 % der eradizierten Patienten beobachtet werden (124). Eine Studie aus dem Jahr 2001 von Bode et al. verglich die Ergebnisse einer Serologie (Anti-*H. pylori*-Immunglobuline) mit einem antigenbasierten Stuhltest zum

Nachweis einer *H. pylori*-Infektion bei Patienten aus Deutschland und konnte feststellen, dass von den Seropositiv-Getesteten nur 83 % an einer aktiven *H. pylori*-Infektion litten (219).

Zuletzt ist, wie bereits im Zusammenhang mit dem Auftreten einer LC erwähnt, anzumerken, dass die Studienpopulation aus Patienten einer gastroenterologischen Station zusammengestellt wurde: Hier ist die Wahrscheinlichkeit, einen Patienten mit einer bestehenden Erkrankung des Magens und somit auch einer *H. pylori*-Infektion einzuschließen höher als in der allgemeinen Bevölkerung, was wiederum in einer erhöhten Prävalenz resultieren könnte.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich für die ostbayerischen Bevölkerung in unserer Studie eine vergleichsweise niedrige *H. pylori*-Seroprävalenzrate ergab. Unsere Untersuchung zeigt, dass sich die Zahl der *H. pylori*-Infektionen in Deutschland zwar rückläufig zeigt, jedoch weiterhin eine bedeutende Rolle spielt. Zudem wird die herkunftsabhängige Diversität der *H. pylori*-Prävalenzen auch in Zukunft maßgeblichen Einfluss auf das Auftreten *H. pylori*-assoziiierter Folgeerkrankungen haben. Vor diesem Hintergrund bleibt die Besiedelung der Magenschleimhaut mit *H. pylori* sowie die damit verbundenen Erkrankungen ein relevantes Forschungsfeld, das weitere präventive Maßnahmen erfordert.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schritte der Schleimhautkolonisation durch H. pylori</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 2: weltweite Unterschiede der Prävalenz einer H. pylori-Infektion</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 3: Therapiestufen einer H. pylori-Eradikation.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 4: Ablauf dess Enzygnost®Anti-Helicobacter pylori II/IgA/IgG.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 5: Graph. Darstellung der Prävalenz einer H. p.-Infektion</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 6: Graph. Darstellung der Seroprävalenz in Abh. d. Altersgruppe.</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 7: Graph. Darstellung der Seroprävalenz in Abh. d. Geschlechts.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 8: Graph. Darstellung der Prävalenz bzgl extragastraler Erkrankungen..</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 1: Indikationen für eine H. pylori-Diagnostik.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 2: Einteilung der Diagnostikmethoden inkl. Spezifität & Sensitivität.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 3: Anti-H. pylori-IgA/IgG-Status nach Herkunftsregion.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 4: Anti-H. pylori-IgA/IgG-Status nach Vorliegen extragastr.Erkrankung.....</i>	<i>42</i>

7.Literaturverzeichnis

1. Bizzozzero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico: E sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di rivestimento della mucosa. Torino: Carlo Clausen; 1893.
2. Freedberg A. S., Baron L. E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa:443–5.
3. Doenges J. L. Spirochetes in the gastric glands of macacus rhesus and of man without related diseases.:469–77.
4. Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology. Clin Microbiol Infect 2016; 22(11):922–7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.013.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The Lancet 1984; 1(8390):1311–5. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.
6. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. Lancet 2009; 374(9699):1449–61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7.
7. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol 2014; 20(18):5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
8. Mégraud F. A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. Cell 2005; 123(6):975–6. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.032.
9. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med J Aust 1985; 142(8):436–9.
10. NobelPrize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/7693-the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-2005-2005-6/>.
11. Liddell HG, Scott R. A Greek-English lexicon: With a revised supplement. 9. ed. Oxford: Clarendon Press; 1996.
12. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(10):628–38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99.
13. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. Med J Aust 2016; 204(10):376–80. doi: 10.5694/mja16.00104.
14. Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J 2016; 39(1):14–23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002.
15. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(3):732–7. doi: 10.1073/pnas.0506655103.
16. Owen RJ, Martin SR, Borman P. Rapid urea hydrolysis by gastric *Campylobacters*. The Lancet 1985; 1(8420):111. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92004-5.
17. McGee DJ, Langford ML, Watson EL, Carter JE, Chen Y-T, Ottemann KM. Colonization and inflammation deficiencies in Mongolian gerbils infected by *Helicobacter pylori* chemotaxis mutants. Infect Immun 2005; 73(3):1820–7. doi: 10.1128/IAI.73.3.1820-1827.2005.

18. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134(1):306–23. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.
19. Kao C-Y, Sheu B-S, Sheu S-M, Yang H-B, Chang W-L, Cheng H-C et al. Higher motility enhances bacterial density and inflammatory response in dyspeptic patients infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2012; 17(6):411–6. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00974.x.
20. Nomura AMY, Pérez-Pérez GI, Lee J, Stemmermann G, Blaser MJ. Relation between *Helicobacter pylori* *cagA* status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002; 155(11):1054–9. doi: 10.1093/aje/155.11.1054.
21. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:29–37. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.22164003.x.
22. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, Hunt RH, Muller M, Sherman P et al. Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gastroenterology* 1995; 108(1):65–74. doi: 10.1016/0016-5085(95)90009-8.
23. Felley CP, Pignatelli B, van Melle GD, Crabtree JE, Stolte M, Diezi J et al. Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication. *Helicobacter* 2002; 7(6):342–8. doi: 10.1046/j.1523-5378.2002.00107.x.
24. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
25. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014; 59(8):1698–709. doi: 10.1007/s10620-014-3063-0.
26. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2020.
27. Strickland RG, Mackay IR. NATURAL HISTORY OF ATROPHIC GASTRITIS. *The Lancet* 1974; 304(7883):777–8. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90968-4.
28. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(3):209–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x.
29. Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of *Campylobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(10):1168–71.
30. Fischbach W, Bornschein J et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2021.
31. Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM, Shallcross T, Heatley RV, Axon AT et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43(12):981–6. doi: 10.1136/jcp.43.12.981.
32. Egan BJ, Holmes K, O'Connor HJ, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* gastritis, the unifying concept for gastric diseases. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2:39–44. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00575.x.
33. DocCheck Medical Services GmbH. Ulkus - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Ulkus>.

34. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(1):119–32. doi: 10.1053/bega.1999.0063.
35. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989; 27(1):225–6. doi: 10.1128/jcm.27.1.225-226.1989.
36. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 40(6):701–3. doi: 10.1136/gut.40.6.701.
37. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, Boer W de et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115(1):58–66. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70365-8.
38. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11):784–9. doi: 10.1056/NEJMoa001999.
39. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14 June 1994. Lyon: IARC; 1994. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 61).
40. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115(3):642–8. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70143-x.
41. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao S-D et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(9):2100–15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41688.x.
42. Venerito M, Nardone G, Selgrad M, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer--epidemiologic and clinical aspects. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1:32–7. doi: 10.1111/hel.12164.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019; 2022.
44. Koster E de, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3(3):247–57. doi: 10.1097/00008469-199403030-00003.
45. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52(24):6735–40.
46. Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38(4):498–501. doi: 10.1136/gut.38.4.498.
47. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55(10):2111–5.
48. Franco AT, Johnston E, Krishna U, Yamaoka Y, Israel DA, Nagy TA et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res* 2008; 68(2):379–87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0824.

49. Simán JH, Engstrand L, Berglund G, Forsgren A, Florén C-H. *Helicobacter pylori* and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(8):933–40. doi: 10.1080/00365520601173863.
50. Varon C, Azzi-Martin L, Khalid S, Seeneevassen L, Ménard A, Spuul P. *Helicobacters* and cancer, not only gastric cancer? *Semin Cancer Biol* 2022; 86(Pt 2):1138–54. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.08.007.
51. Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori*-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1149:135–49. doi: 10.1007/5584_2019_363.
52. Francesco V de, Manta R, Marmo R, Marmo C, Rago A, Antonelli G et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: A systematic review. *Eur J Haematol* 2022; 109(6):643–7. doi: 10.1111/ejh.13871.
53. Fischbach W, Dorlöchter C. Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen und endoskopischen Auffälligkeiten nach erfolgreicher *Helicobacter pylori* Eradikation können sicher einer Watch-and-Wait-Strategie zugeführt werden. *Z Gastroenterol* 2019; 57(5):593–9. doi: 10.1055/a-0859-7737.
54. Sadia H, Abro S, Ali M, Uddin K, Agboola AA, Bano S et al. Immune Thrombocytopenia Induced by *Helicobacter pylori* Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2022; 14(8):e27809. doi: 10.7759/cureus.27809.
55. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(4):234–42. doi: 10.1038/nrgastro.2013.243.
56. Korwin J-D de, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter* 2017; 22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12411.
57. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2020; 25 Suppl 1:e12741. doi: 10.1111/hel.12741.
58. Etchegaray-Morales I, Jiménez-Herrera EA, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Macías-Díaz S, Osorio-Peña ÁD et al. *Helicobacter pylori* and its association with autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome. *J Transl Autoimmun* 2021; 4:100135. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100135.
59. Amlashi FI, Norouzi Z, Sohrabi A, Shirzad-Aski H, Norouzi A, Ashkbari A et al. A systematic review and meta-analysis for association of *Helicobacter pylori* colonization and celiac disease. *PLoS ONE* 2021; 16(3):e0241156. doi: 10.1371/journal.pone.0241156.
60. Lee A, Hong J, Chung H, Koh Y, Cho S-J, Byun JM et al. *Helicobacter pylori* eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia. *Scientific reports* 2020; 10(1):1–8. doi: 10.1038/s41598-020-66460-5.
61. Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S, Ela MA, Zalata K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J Viral Hepat* 2012; 19(7):473–9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x.
62. Feng H, Zhou X, Zhang G. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(12):1309–19. doi: 10.1097/MEG.0000000000000220.
63. Stalke P, Zółtowska A, Orłowski M, Ellert-Zygadłowska J, Witczak-Malinowska K, Michalska Z et al. Correlation between liver damage and degree of gastric mucose

- colonization by *Helicobacter pylori* in subjects with parenchymatous liver damage. *Med Sci Monit* 2001; 7 Suppl 1:271–6.
64. Pogorzelska J, Łapińska M, Kalinowska A, Łapiński TW, Flisiak R. *Helicobacter pylori* infection among patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(10):1161–5. doi: 10.1097/MEG.0000000000000928.
 65. Mitrică D, Pleșa A, Constantinescu R, Drug V, Stanciu C. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in cirrhotic patients with peptic ulcer disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115(2):367–74.
 66. Chang S-S, Hu H-Y. H. *pylori* eradication lower ulcers in cirrhosis. Corrected. *J Dig Dis* 2014; 15(8):451–8. doi: 10.1111/1751-2980.12159.
 67. Jiang H-X, Qin S-Y, Min Z, Xie M-Z, Lin T, Hu B-L et al. Association of *Helicobacter pylori* with elevated blood ammonia levels in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Yonsei Med J* 2013; 54(4):832–8. doi: 10.3349/ymj.2013.54.4.832.
 68. Doğan Z, Filik L, Ergül B, Sarikaya M, Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(1):107–10. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283590c10.
 69. Sakr SA, Badrah GA, Sheir RA. Histological and histochemical alterations in liver of chronic hepatitis C patients with *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 2013; 67(5):367–74. doi: 10.1016/j.biopha.2013.03.004.
 70. Wang CH, Ma LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK. *Helicobacter pylori* infection and risk of peptic ulcer among cirrhotic patients. *J Formos Med Assoc* 1997; 96(1):55–8.
 71. Chang S-S, Hu H-Y. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for liver cirrhosis patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(2):159–65. doi: 10.1097/meg.0b013e32835a1b26.
 72. van Dieren S, Beulens JWJ, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1:S3–8. doi: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a.
 73. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med* 2002; 13(6):376. doi: 10.1016/s0953-6205(02)00094-8.
 74. Stanciu OG, Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, Stanciu C. *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107(1):59–65.
 75. Wawro N, Amann U, Butt J, Meisinger C, Akmatov MK, Pessler F et al. *Helicobacter pylori* Seropositivity: Prevalence, Associations, and the Impact on Incident Metabolic Diseases/Risk Factors in the Population-Based KORA Study. *Front Public Health* 2019; 7. doi: 10.3389/fpubh.2019.00096.
 76. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1:45–8. doi: 10.1111/hel.12340.
 77. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1:40–6. doi: 10.1111/hel.12256.
 78. Li J-Z, Li J-Y, Wu T-F, Xu J-H, Huang C-Z, Di Cheng et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
 79. Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(5):694–9. doi: 10.4103/2230-8210.139235.

80. Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig* 2020; 11(1):199–205. doi: 10.1111/jdi.13102.
81. Hosseininassab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res* 2019; 8:15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18.
82. Moghimi J, Toussy J, Babaei M, Mousavi S, Tamadon M, Karamai M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on short-term control of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2007; 28(3):475–6.
83. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between *Helicobacter pylori* infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019; 10(5):1341–6. doi: 10.1111/jdi.13011.
84. Mansori K, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, Rashti R, Moghaddam AB, Moradi Y. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4):601–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.009.
85. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274(5290):1185–8. doi: 10.1126/science.274.5290.1185.
86. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability; 2022 [Stand: 19.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
87. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1):5–115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
88. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014; 5(8):927–46.
89. Qiang L, Hu J, Tian M, Li Y, Ren C, Deng Y et al. Extracellular vesicles from *helicobacter pylori*-infected cells and *helicobacter pylori* outer membrane vesicles in atherosclerosis. *Helicobacter* 2022; 27(2):e12877. doi: 10.1111/hel.12877.
90. Lee M, Baek H, Park JS, Kim S, Kyung C, Baik SJ et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2018; 13(3):e0193646. doi: 10.1371/journal.pone.0193646.
91. Cook PJ, Lip GY. Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. *QJM* 1996; 89(10):727–35. doi: 10.1093/qjmed/89.10.727.
92. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1417–20. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1417.
93. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71(5):437–9. doi: 10.1136/hrt.71.5.437.
94. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000; 84(3):267–71. doi: 10.1136/heart.84.3.267.
95. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G et al. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999; 100(23):2326–31. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2326.

96. Jackson L, Britton J, Lewis SA, McKeever TM, Atherton J, Fullerton D et al. A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter* 2009; 14(5):108–13. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00711.x.
97. Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009; 202(2):535–42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.051.
98. Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, Tsutsui H. *Helicobacter Pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(10):1041–8. doi: 10.5551/jat.5157.
99. Izadi M, Fazel M, Sharubandi SH, Saadat SH, Farahani MM, Nasserli MH et al. *Helicobacter* species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21(4):307–11. doi: 10.1016/j.carpath.2011.09.011.
100. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevelev GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32(2):385–91. doi: 10.1161/01.str.32.2.385.
101. Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, Giupponi B, Marco G de, Merra G et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Coron Artery Dis* 2010; 21(4):217–21. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283399f36.
102. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30(1):6–15. doi: 10.1093/eurheartj/ehn515.
103. ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension (Management of); 2022 [Stand: 20.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>.
104. Lip GH, Wise R, Beevers G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. Study shows association between *H pylori* infection and hypertension. *BMJ* 1996; 312(7025):250–1. doi: 10.1136/bmj.312.7025.250b.
105. Fang Y, Xie H, Fan C. Association of hypertension with *helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022; 17(5):e0268686. doi: 10.1371/journal.pone.0268686.
106. Huang M, Zhu L, Jin Y, Fang Z, Chen Y, Yao Y. Associação entre Infecção por *Heicobacter Pylori* e Hipertensão Arterial Sistêmica: Metanálise. *Arq Bras Cardiol* 2021; 117(4):626–36. doi: 10.36660/abc.20200186.
107. Barnes RJ, Uff JS, Dent JC, Gear MW, Wilkinson SP. Long-term follow up of patients with gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Br J Gen Pract* 1991; 41(348):286–8.
108. Vasapolli R, Schütte K, Schulz C, Vital M, Schomburg D, Pieper DH et al. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology* 2019; 157(4):1081-1092.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.068.
109. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(7):674–9. doi: 10.1097/00006454-200207000-00014.

110. Kivi M, Johansson ALV, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133(4):645–52. doi: 10.1017/s0950268805003900.
111. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *The Lancet* 1992; 339(8798):896–7. doi: 10.1016/0140-6736(92)90931-r.
112. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *The Lancet* 2000; 355(9201):358–62. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05273-3.
113. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1):182–9. doi: 10.1038/ajg.2008.61.
114. Bastos J, Carreira H, La Vecchia C, Lunet N. Childcare attendance and *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22(4):311–9. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835b69aa.
115. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006; 16(7):516–20. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.09.009.
116. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res* 2015; 6(4):539–47. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.007.
117. Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafari N, Rahimi E. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiol* 2016; 16:40. doi: 10.1186/s12866-016-0647-1.
118. Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med* 2017; 8(3):146–52. doi: 10.22088/cjim.8.3.146.
119. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153(2):420–9.
120. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(7):868–76. doi: 10.1111/apt.14561.
121. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13:1215. doi: 10.1186/1471-2458-13-1215.
122. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, van Deurzen F, van Vuuren AJ, Jaddoe VW et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(11):1705–11. doi: 10.1111/jgh.12315.
123. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(12):2109–12. doi: 10.1128/CVI.05308-11.
124. Franck C, Hoffmann A, Link A, Schulz C, Wuttig K, Becker E et al. *Helicobacter pylori* Prävalenz bei Blutspendern. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2017; 55(7):653–6. doi: 10.1055/s-0043-106311.
125. Haubrich T, Boeing H, Göres W, Hengels KJ, Scheuermann W, Wahrendorf J. Prävalenz von *Helicobacter pylori* und Gastritis in der südlichen Bundesrepublik

- Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Querschnittsstudie. *Z Gastroenterol* 1993; 31(7-8):432–6.
126. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35(6):742–5. doi: 10.1136/gut.35.6.742.
 127. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol* 1998; 148(8):793–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009700.
 128. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996; 143(3):257–62. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008736.
 129. Dorji D, Dendup T, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Bhutan: the role of environment and Geographic location. *Helicobacter* 2014; 19(1):69–73. doi: 10.1111/hel.12088.
 130. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, Fátima Pina M de et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Portuguese adults. *Helicobacter* 2013; 18(6):413–22. doi: 10.1111/hel.12061.
 131. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard A-R, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii H et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14(1):40–6. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00657.x.
 132. González-Pons M, Soto-Salgado M, Sevilla J, Márquez-Lespier JM, Morgan D, Pérez CM et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Hispanics living in Puerto Rico: A population-based study. *Helicobacter* 2018; 23(1). doi: 10.1111/hel.12453.
 133. Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akinci A et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr* 2003; 45(3):203–8.
 134. Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY, Foo S, Neusy AJ, Ng C et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health* 2005; 82(3):510–6. doi: 10.1093/jurban/jti093.
 135. Fischbach W. Update *Helicobacter pylori*. Was hat sich geändert? *MMW Fortschr Med* 2012; 154(7):99–101.
 136. van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CWN, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(7):794–800. doi: 10.3109/00365521.2013.799221.
 137. Grimm W, Fischbach W. *Helicobacter pylori*-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Eine epidemiologische Untersuchung zu Prävalenz, sozioökonomischen Faktoren und Beschwerdebild. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(37):1878–83. doi: 10.1055/s-2003-42158.
 138. Roosendaal R, KUIPERS EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(9):1480–2.
 139. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168(1):219–21. doi: 10.1093/infdis/168.1.219.

140. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1:1–5. doi: 10.1111/hel.12165.
141. Blaser MJ. Equilibria of humans and our indigenous microbiota affecting asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9(2):69–71. doi: 10.1513/pats.201108-048MS.
142. Fischbach W, Bornschein J, Hoffmann JC, Koletzko S, Link A, Macke L et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2022 [Stand: 23.11.2022]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-001l_S2k_Helicobacter-pylori-gastroduodenale-Ulkuskrankheit_2022-07_1.pdf.
143. Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, Wu M-C, Shih H-Y, Wang SSW et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11221–35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
144. Brandi G, Biavati B, Calabrese C, Granata M, Nannetti A, Mattarelli P et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1756–61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00698.x.
145. Arroyo Vázquez JA, Henning C, Park P-O, Bergström M. Bacterial colonization of the stomach and duodenum in a Swedish population with and without proton pump inhibitor treatment. *JGH Open* 2020; 4(3):405–9. doi: 10.1002/jgh3.12265.
146. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of (13)C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003; 38(10):937–41. doi: 10.1007/s00535-003-1176-x.
147. Siavoshi F, Saniee P, Khalili-Samani S, Hosseini F, Malakutikhah F, Mamivand M et al. Evaluation of methods for *H. pylori* detection in PPI consumption using culture, rapid urease test and smear examination. *Ann Transl Med* 2015; 3(1):11. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.16.
148. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Mégraud F. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):291–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07264.x.
149. Capurso G, Carnuccio A, Lahner E, Panzuto F, Baccini F, Delle Fave G et al. Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative 13C-urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(10):1453–60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03143.x.
150. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(2):280–322. doi: 10.1128/CMR.00033-06.
151. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2012; 17(2):77–85. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00915.x.
152. Tiwari A, Rai R, Dahal P, Regmi S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* in Endoscopic Gastric Biopsies of Chronic Gastritis Patients at A Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2020; 58(228):564–8. doi: 10.31729/jnma.5210.
153. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
154. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, Roll S, Vauth C, Willich SN et al. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for

- the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009; 5:Doc14. doi: 10.3205/hta000076.
155. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3):553–7. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01192.x.
 156. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):823–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30162.x.
 157. Velayos B, Fernández-Salazar L, Pons-Renedo F, Muñoz MF, Almaraz A, Aller R et al. Accuracy of urea breath test performed immediately after emergency endoscopy in peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012; 57(7):1880–6. doi: 10.1007/s10620-012-2096-5.
 158. McColl KEL. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMcp1001110.
 159. Fang Y-J, Chen M-J, Chen C-C, Lee J-Y, Yang T-H, Yu C-C et al. Accuracy of rapid *Helicobacter pylori* antigen tests for the surveillance of the updated prevalence of *H. pylori* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(11):1626–33. doi: 10.1016/j.jfma.2019.12.003.
 160. Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, Terzi Y. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18(5):384–91. doi: 10.1111/hel.12053.
 161. Gisbert JP, La Morena F de, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1921–30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x.
 162. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter gastritis* and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(4):424–31. doi: 10.1111/apt.12383.
 163. Lan H-C, Chen T-S, Li AF-Y, Chang F-Y, Lin H-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:182. doi: 10.1186/1471-230X-12-182.
 164. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20(36):12847–59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847.
 165. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2013; 25(5):508–18. doi: 10.1111/den.12031.
 166. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(6):1071–5. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.007.
 167. Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R et al. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(11):e12-22. doi: 10.1097/PAS.0000000000000097.
 168. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, KUIPERS EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

169. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1808–25. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x.
170. Yilmaz O, Demiray E. Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis of *H pylori* infection and determination of clarithromycin resistance in *H pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(5):671–5. doi: 10.3748/wjg.v13.i5.671.
171. Santiago P, Moreno Y, Ferrús MA. Identification of Viable *Helicobacter pylori* in Drinking Water Supplies by Cultural and Molecular Techniques. *Helicobacter* 2015; 20(4):252–9. doi: 10.1111/hel.12205.
172. Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I et al. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(2):331–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04196.x.
173. Dechant F-X, Dechant R, Kandulski A, Selgrad M, Weber F, Reischl U et al. Accuracy of Different Rapid Urease Tests in Comparison with Histopathology in Patients with Endoscopic Signs of Gastritis. *Digestion* 2020; 101(2):184–90. doi: 10.1159/000497810.
174. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4):848–63. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00528.x.
175. Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJG, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(5):616–22. doi: 10.1097/00005176-200305000-00005.
176. Cellini L, Di Campli E, Di Bartolomeo S, Bessa LJ, Baffoni M, Di Giulio M. New transport medium for cultural recovery of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2014; 52(12):4325–9. doi: 10.1128/JCM.02850-14.
177. Leszczyńska K, Namiot A, Namiot Z, Leszczyńska JK, Jakoniuk P, Chilewicz M et al. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Adv Med Sci* 2010; 55(2):161–6. doi: 10.2478/v10039-010-0028-1.
178. Chung WC, Jung SH, Oh JH, Kim TH, Cheung DY, Kim BW et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6547–53. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6547.
179. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50(10):3233–7. doi: 10.1128/JCM.01205-12.
180. Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori* molecular diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11(4):351–5. doi: 10.1586/erm.11.17.
181. Monno R, Giorgio F, Carmine P, Soleo L, Cinquepalmi V, Ierardi E. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance detected by Etest and TaqMan real-time polymerase chain reaction: a comparative study. *APMIS* 2012; 120(9):712–7. doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02896.x.
182. Amirhooshang A, Ramin A, Ehsan A, Mansour R, Shahram B. High frequency of *Helicobacter pylori* DNA in drinking water in Kermanshah, Iran, during June–November 2012. *J Water Health* 2014; 12(3):504–12. doi: 10.2166/wh.2013.150.

183. Atapoor S, Safarpour Dehkordi F, Rahimi E. Detection of *Helicobacter pylori* in Various Types of Vegetables and Salads. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(5):e10013. doi: 10.5812/jjm.10013.
184. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. *Helicobacter pylori*: Tripeltherapie bleibt Standard; 2015 [Stand: 19.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/172860/Helicobacter-pylori-Tripeltherapie-bleibt-Standard>.
185. Hu Y, Wan J-H, Li X-Y, Zhu Y, Graham DY, Lu N-H. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(9):773–9. doi: 10.1111/apt.14319.
186. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(6):589–95. doi: 10.1097/MOG.000000000000128.
187. Hofreuter D, Behrendt J, Franz A, Meyer J, Jansen A, Bluemel B et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in an eastern German region. *Helicobacter* 2021; 26(1):e12765. doi: 10.1111/hel.12765.
188. Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P, König W. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51(8):705–9. doi: 10.1099/0022-1317-51-8-705.
189. Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(11):1257–60. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283643491.
190. Mégraud F, Graham DY, Howden CW, Trevino E, Weissfeld A, Hunt B et al. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates From Clinical Trial Patients Across the US and Europe. *Am J Gastroenterol* 2022. doi: 10.14309/ajg.0000000000002045.
191. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(3):343–57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x.
192. Marzio L, Cellini L, Amitrano M, Grande R, Serio M, Cappello G et al. *Helicobacter pylori* isolates from proximal and distal stomach of patients never treated and already treated show genetic variability and discordant antibiotic resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(6):467–72. doi: 10.1097/MEG.0b013e328345d40f.
193. Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43):16245–51. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16245.
194. Wueppenhorst N, Stueger H-P, Kist M, Glocker E-O. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(7):1562–6. doi: 10.1093/jac/dkt061.
195. Malfertheiner P. Compliance, adverse events and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 196:34–7. doi: 10.3109/00365529309098341.
196. Baethge M, Bartelheimer P, Fromm S, Kädtler J. *Berichterstattung zur sozioökonomischen Entwicklung in Deutschland*. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verl. für Sozialwiss; 2005 [Stand: 26.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/64223/ssoar-2019->

Berichterstattung_zur_sozioökonomischen_Entwicklung_in.pdf?sequence=1&isAllowed=y&lnkname=ssoar-2019-Berichterstattung_zur_sozioökonomischen_Entwicklung_in.pdf.

197. Seher C, Thierfelder W, Dortsch R. *Helicobacter pylori*--Prävalenz in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 2000; 62(11):598–603. doi: 10.1055/s-2000-13047.
198. Russo A, Eboli M, Pizzetti P, Di Felice G, Ravagnani F, Spinelli P et al. Determinants of *Helicobacter pylori* seroprevalence among Italian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(8):867–73. doi: 10.1097/00042737-199908000-00010.
199. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130(1):65-72; quiz 211. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.004.
200. Pilotto A, Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6364–73. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6364.
201. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 1997; 26(4):880–7. doi: 10.1093/ije/26.4.880.
202. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34(12):1672–6. doi: 10.1136/gut.34.12.1672.
203. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022 | Stand: 26.11.2022 / 06:11:24; NaN [Stand: 26.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAN&levelindex=2&levelid=1669439486605&downloadname=12521-0001#abreadcrumb>.
204. Rene Letolle MM. *Der Aralsee: Eine ökologische Kathastrophe*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
205. Pellicano R, Ménard A, Rizzetto M, Mégraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect Dis* 2008; 8(4):254–60. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70066-5.
206. Kim DJ, Kim HY, Kim SJ, Hahn TH, Jang MK, Baik GH et al. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2008; 23(1):16–21. doi: 10.3904/kjim.2008.23.1.16.
207. Ponzetto A, Figura N. *Helicobacter pylori* infection among patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(4):490. doi: 10.1097/MEG.0000000000001038.
208. Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38(3):362–4.
209. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Katsinelos P. *Helicobacter pylori* infection and liver cirrhosis: possible association with hepatic encephalopathy and/or post-hepatic encephalopathy cognitive impairment in patients with portal hypertension. *Ann Gastroenterol* 2014; 27(3):285.
210. Wang J, Chen R-C, Zheng Y-X, Zhao S-S, Li N, Zhou R-R et al. *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of progression of chronic hepatitis B disease among the Chinese population: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016; 50:30–7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.014.
211. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(3):1020–2. doi: 10.1002/hep.24199.

212. Simon L, Tornóczy J, Tóth M, Jámor M, Sudár Z. *Campylobacter pylori* fertőzés jelentősége a gasztroenterológiai és diabetológiai gyakorlatban. *Orv Hetil* 1989; 130(25):1325–9.
213. Mărginean CD, Mărginean CO, Meliș LE. *Helicobacter pylori*-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality. *Children (Basel)* 2022; 9(9). doi: 10.3390/children9091352.
214. Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(50):e18348. doi: 10.1097/MD.00000000000018348.
215. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, McCrum EE, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995; 74(5):497–501. doi: 10.1136/hrt.74.5.497.
216. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998; 98(9):845–50. doi: 10.1161/01.cir.98.9.845.
217. Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2012; 220(2):569–74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.029.
218. Statista. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland bis 2021 | Statista; 2023 [Stand: 15.01.2023]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1084430/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland/>.
219. Bode G, Hoffmeister A, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Characteristics of differences in *Helicobacter pylori* serology and ¹³C-urea breath-testing in an asymptomatic sample of blood donors. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61(8):603–8. doi: 10.1080/003655101753267955.

8. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Seroprävalenz von *Helicobacter pylori* in Ostbayern und Assoziation mit Alter, Geschlecht, Herkunft und extragastralen Begleiterkrankungen“

in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Regensburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Michael Selgrad

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

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

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Regensburg, den 16.08.2026

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Selgrad für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei all meinen Freunden und meinem Partner bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet haben.

Meiner Familie, insbesondere meinem Vater, danke ich für ihre Geduld, bedingungslose Zuversicht und ermutigenden Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation und meines gesamten Studiums.

10. Lebenslauf

Ausbildung

2006-2014: Max-Mannheimer-Gymnasium, Grafing

2015-2022: Studium Humanmedizin, Universität Regensburg

Präklinische Erfahrung

08/2012: Hospitation Unfallchirurgie, Kreisklinikum Ebersberg

02/2013: Praktikum Grundschule Ebersberg

08/2013: Hospitation Gynäkologie & Geburtshilfe, Kreisklinikum Ebersberg

02/2018: Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Nimmrichter, Anzing

08/2018: Famulatur Gynäkologie & Geburtshilfe, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg

08/2019: Famulatur Pädiatrie, Klinikum St. Hedwig, Regensburg

02/2020: Famulatur Pädiatrie & Geburtshilfe, Mibilizi Hospital (Ruanda)

05-09/2021: Praktisches Jahr Innere Medizin, Israelitisches Krankenhaus Hamburg

09-12/2021: Praktisches Jahr Chirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

12/2021-04/2022: Praktisches Jahr Pädiatrie, Klinikum St. Hedwig, Regensburg

Klinische Erfahrung

2023: Assistenzärztin für Anästhesiologie, KKH Buchholz in der Nordheide

2023-2025: Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin, FEK Neumünster

2025-2026: Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin, KKH Itzehoe