

# Medizinischer und gesundheitsökonomischer Nutzen der Untersuchung auf *Helicobacter pylori*-Besiedlung mittels $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren

Marc Nocon, Alexander Kuhlmann, Andreas Leodolter, Stephanie Roll, Christoph Vauth, Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner



**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Medizinischer und gesundheitsökonomischer Nutzen der  
Untersuchung auf Helicobacter pylori-Besiedlung mittels  
<sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im  
Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen  
Verfahren**

---

**Marc Nocon<sup>1</sup>**  
**Alexander Kuhlmann<sup>2</sup>**  
**Andreas Leodolter<sup>3</sup>**  
**Stephanie Roll<sup>1</sup>**  
**Christoph Vauth<sup>2</sup>**  
**Stefan N. Willich<sup>1</sup>**  
**Wolfgang Greiner<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>2</sup> Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

<sup>3</sup> Ev. Jung-Stilling-Krankenhaus Abt. Innere Medizin u. Intensivmedizin-konservat.  
Siegen

<sup>4</sup> Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement  
Universität Bielefeld

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

## **Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### **Kontakt**

DAHTA  
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln  
Tel: +49 221 4724-525  
Fax: +49 2214724-340  
E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)  
[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 93  
ISSN: 1864-9645  
1. Auflage 2009  
DOI: 10.3205/hta000076L  
URN: urn:nbn:de:0183-hta000076L1

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Verzeichnisse</b> .....	<b>VII</b>
1.1	Tabellenverzeichnis .....	VIII
1.2	Abbildungsverzeichnis .....	VIII
1.3	Abkürzungsverzeichnis .....	IX
1.4	Glossar .....	X
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
2.1	Hintergrund .....	1
2.2	Fragestellung .....	1
2.3	Methodik .....	1
2.4	Ergebnisse .....	1
2.5	Diskussion.....	2
2.6	Schlussfolgerungen/Empfehlungen .....	2
<b>3</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
3.1	Background .....	3
3.2	Objectives .....	3
3.3	Methods .....	3
3.4	Results .....	3
3.5	Discussion.....	3
3.6	Conclusions/Recommendations .....	4
<b>4</b>	<b>Kurzfassung</b> .....	<b>5</b>
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	5
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund .....	5
4.3	Gesundheitsökonomischer Hintergrund .....	5
4.4	Forschungsfragen .....	6
4.5	Methodik .....	6
4.6	Ergebnisse .....	7
4.6.1	Quantitative Ergebnisse .....	7
4.6.2	Qualitative Ergebnisse .....	7
4.6.2.1	Eingeschlossene medizinische Publikationen.....	7
4.6.2.2	Eingeschlossene ökonomische Publikationen .....	8
4.6.2.3	Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen.....	8
4.7	Diskussion.....	9
4.7.1	Diskussion medizinischer Aspekte.....	9
4.7.2	Diskussion ökonomischer Aspekte .....	9
4.7.3	Diskussion ethischer, juristischer und sozialer Aspekte .....	10
4.8	Schlussfolgerungen/Empfehlungen .....	10

---

<b>5</b>	<b>Summary</b> .....	<b>11</b>
5.1	Health political background.....	11
5.2	Scientific background.....	11
5.3	Health economic background .....	11
5.4	Research questions .....	12
5.5	Methods .....	12
5.6	Results.....	13
5.6.1	Quantitative results.....	13
5.6.2	Qualitative results.....	13
5.6.2.1	Included medical publications .....	13
5.6.2.2	Included economic publications .....	13
5.6.2.3	Included ethical, social and judicial publications .....	14
5.7	Discussion.....	14
5.7.1	Discussion of medical aspects.....	14
5.7.2	Discussion of economic aspects.....	14
5.7.3	Discussion of ethical, judicial and social aspects .....	15
5.8	Conclusions/Recommendations .....	15
<b>6</b>	<b>Hauptdokument</b> .....	<b>16</b>
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund .....	16
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	17
6.2.1	Eigenschaften von Helicobacter pylori.....	17
6.2.2	Epidemiologie.....	18
6.2.3	Helicobacter pylori assoziierte Erkrankungen.....	19
6.2.4	Therapie von Helicobacter pylori .....	21
6.2.5	Diagnostik von Helicobacter pylori.....	21
6.2.6	Einsatzmöglichkeiten nichtinvasiver Tests zur Untersuchung auf Helicobacter pylori-Infektion in der Primärdiagnostik.....	24
6.3	Gesundheitsökonomischer Hintergrund .....	25
6.4	Forschungsfragen.....	29
6.4.1	Forschungsfragen medizinischer Teil .....	29
6.4.2	Forschungsfragen gesundheitsökonomischer Teil .....	29
6.4.3	Forschungsfragen ethischer Teil.....	30
6.5	Methodik .....	30
6.5.1	Methodik der Literaturrecherche .....	30
6.5.1.1	Systematische elektronische Datenbankrecherche .....	30
6.5.1.2	Handrecherche .....	30
6.5.1.3	Anschreiben.....	30
6.5.2	Kriterien für den Einschluss von Studien .....	31
6.5.2.1	Allgemeine Einschlusskriterien.....	31
6.5.2.2	Medizinische Einschlusskriterien.....	31
6.5.2.3	Ökonomische Einschlusskriterien .....	31
6.5.3	Informationsbewertung.....	32
6.6	Ergebnisse .....	33

6.6.1	Quantitative Ergebnisse.....	33
6.6.2	Qualitative Ergebnisse.....	35
6.6.2.1	Eingeschlossene medizinische Publikationen.....	35
6.6.2.1.1	Überblick über die eingeschlossenen medizinischen Studien....	35
6.6.2.1.2	Adamek et al. <sup>1</sup> .....	36
6.6.2.1.3	Andersen et al. <sup>2</sup> .....	37
6.6.2.1.4	Bielanski et al. <sup>5</sup> .....	38
6.6.2.1.5	Bilal et al. <sup>6</sup> .....	39
6.6.2.1.6	Cardinali et al. <sup>16</sup> .....	39
6.6.2.1.7	Cohen et al. <sup>20</sup> .....	40
6.6.2.1.8	Corvaglia et al. <sup>21</sup> .....	41
6.6.2.1.9	Day et al. <sup>22</sup> .....	42
6.6.2.1.10	Dondi et al. <sup>25</sup> .....	42
6.6.2.1.11	Eltumi et al. <sup>28</sup> .....	43
6.6.2.1.12	Frenck et al. <sup>37</sup> .....	44
6.6.2.1.13	Hafeez et al. <sup>49</sup> .....	44
6.6.2.1.14	Hino et al. <sup>51</sup> .....	45
6.6.2.1.15	Kato et al. <sup>58</sup> .....	46
6.6.2.1.16	Konstantopoulos et al. <sup>61</sup> .....	46
6.6.2.1.17	Kubota et al. <sup>63</sup> .....	47
6.6.2.1.18	Labenz et al. <sup>67</sup> .....	48
6.6.2.1.19	Labenz et al. <sup>65</sup> .....	48
6.6.2.1.20	Logan et al. <sup>73</sup> .....	49
6.6.2.1.21	McNamara et al. <sup>82</sup> .....	50
6.6.2.1.22	Megraud et al. <sup>83</sup> .....	51
6.6.2.1.23	Monteiro et al. <sup>88</sup> .....	51
6.6.2.1.24	Parejo et al. <sup>99</sup> .....	52
6.6.2.1.25	Pilotto et al. <sup>102</sup> .....	53
6.6.2.1.26	Sanchez-Mete et al. <sup>108</sup> .....	54
6.6.2.1.27	Toporowska-Kowalska et al. <sup>121</sup> .....	54
6.6.2.1.28	Vandenplas et al. <sup>125</sup> .....	55
6.6.2.1.29	Weijnen et al. <sup>128</sup> .....	56
6.6.2.1.30	Wildner-Christensen et al. <sup>129</sup> .....	57
6.6.2.1.31	Wu et al. <sup>131</sup> .....	57
6.6.2.1.32	Zusammenfassung der medizinischen Ergebnisse.....	58
6.6.2.2	Eingeschlossene ökonomische Publikationen.....	61
6.6.2.2.1	Überblick über die eingeschlossenen ökonomischen Studien....	61
6.6.2.2.2	Kostenvergleichsanalyse von Sreedharan et al. <sup>116</sup> .....	63
6.6.2.2.3	Kosten-Effektivitäts-Analysen.....	66

6.6.2.2.3.1	Chey et al. <sup>17</sup>	66
6.6.2.2.3.2	Elwyn et al. <sup>29</sup>	68
6.6.2.2.3.3	García-Altés et al. <sup>41</sup>	71
6.6.2.2.3.4	Makris et al. <sup>74</sup>	75
6.6.2.2.3.5	Marshall et al. <sup>81</sup>	80
6.6.2.2.3.6	Vakil, Ashorn <sup>123</sup>	84
6.6.2.2.3.7	Vakil et al. <sup>124</sup>	87
6.6.2.2.4	Kosten-Nutzwert-Analyse von Barton et al. <sup>3</sup>	91
6.6.2.2.5	Zusammenfassung der ökonomischen Ergebnisse	96
6.6.2.2.5.1	Erläuterungen zur Zusammenfassung der ökonomischen Ergebnisse	96
6.6.2.2.5.2	Test-and-Treat mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Test-and-Treat- Strategien	96
6.6.2.2.5.3	Test-and-Treat mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Strategien beim Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie	100
6.6.2.3	Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen	106
6.7	Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen	106
6.7.1	Medizinische Aspekte	106
6.7.1.1	Diskussion	106
6.7.1.2	Beantwortung der Forschungsfragen	108
6.7.2	Ökonomische Aspekte	109
6.7.2.1	Diskussion	109
6.7.2.1.1	Studienlimitationen	109
6.7.2.1.2	Test-and-Treat mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu anderen Test-and-Treat-Strategien	112
6.7.2.1.3	Test-and-Treat mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Strategien beim Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie	113
6.7.2.2	Beantwortung der Forschungsfragen	114
6.7.3	Ethische Aspekte	116
6.7.3.1	Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte	116
6.7.3.2	Beantwortung der Forschungsfragen	118
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen/Empfehlungen</b>	<b>120</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>129</b>
9.1	Suchbegriffe	129
9.2	Recherchestrategie	130
9.3	Ausgeschlossene Literatur	134
9.3.1	Ausgeschlossene medizinische Literatur	134
9.3.2	Ausgeschlossene ökonomische Literatur	139
9.3.3	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy“-Checkliste	142



# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prävalenz von Helicobacter pylori bei Erwachsenen <sup>15, 13</sup> .....	18
Tabelle 2:	Klinischer Nutzen einer Helicobacter pylori-Eradikation <sup>39</sup> .....	21
Tabelle 3:	Kosten für Magen-Darm-Erkrankungen <sup>95</sup> .....	27
Tabelle 4:	Krankenhausaufenthalt, Sterbefälle und Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern aufgrund ausgewählter Magen-Darm-Erkrankungen 2006 <sup>92</sup> .....	27
Tabelle 5:	Abrechnungsmöglichkeiten des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests nach EBM 2009 <sup>57</sup> .....	28
Tabelle 6:	Direkte Diagnosekosten (ohne Beratungshonorar (u. ä.) nichtinvasiver Tests zur Untersuchung auf Helicobacter pylori-Infektion nach EBM 2009 im Vergleich <sup>57</sup> .....	28
Tabelle 7:	Abrechnungsmöglichkeiten des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests nach GOÄ.....	29
Tabelle 8:	Übersicht über die eingeschlossene medizinische Literatur.....	35
Tabelle 9:	Adamek et al. <sup>1</sup> .....	37
Tabelle 10:	Andersen et al. <sup>2</sup> .....	37
Tabelle 11:	Bielanski et al. <sup>5</sup> .....	38
Tabelle 12:	Bilal et al. <sup>6</sup> .....	39
Tabelle 13:	Cardinali et al. <sup>16</sup> .....	40
Tabelle 14:	Cohen et al. <sup>20</sup> .....	40
Tabelle 15:	Corvaglia et al. <sup>21</sup> .....	41
Tabelle 16:	Day et al. <sup>22</sup> .....	42
Tabelle 17:	Dondi et al. <sup>25</sup> .....	42
Tabelle 18:	Eltumi et al. <sup>28</sup> .....	43
Tabelle 19:	Frenck et al. <sup>37</sup> .....	44
Tabelle 20:	Hafeez et al. <sup>49</sup> .....	44
Tabelle 21:	Hino et al. <sup>51</sup> .....	45
Tabelle 22:	Kato et al. <sup>58</sup> .....	46
Tabelle 23:	Konstantopoulos et al. <sup>61</sup> .....	47
Tabelle 24:	Kubota et al. <sup>63</sup> .....	47
Tabelle 25:	Labenz et al. <sup>67</sup> .....	48
Tabelle 26:	Labenz et al. <sup>65</sup> .....	49
Tabelle 27:	Logan et al. <sup>73</sup> .....	49
Tabelle 28:	McNamara et al. <sup>82</sup> .....	50
Tabelle 29:	Megraud et al. <sup>83</sup> .....	51
Tabelle 30:	Monteiro et al. <sup>88</sup> .....	51
Tabelle 31:	Parejo et al. <sup>99</sup> .....	52
Tabelle 32:	Pilotto et al. <sup>102</sup> .....	53
Tabelle 33:	Sanchez-Mete et al. <sup>108</sup> .....	54
Tabelle 34:	Toporowska-Kowalska et al. <sup>121</sup> .....	55
Tabelle 35:	Vandnplas et al. <sup>125</sup> .....	55
Tabelle 36:	Weijnen et al. <sup>128</sup> .....	56
Tabelle 37:	Wildner-Christensen et al. <sup>129</sup> .....	57
Tabelle 38:	Wu et al. <sup>131</sup> .....	58
Tabelle 39:	Übersicht über die eingeschlossenen ökonomischen Studien .....	62

**Tabellenverzeichnis - Fortsetzung**

Tabelle 40: Sreedharan et al. <sup>116</sup> .....	63
Tabelle 41: Chey et al. <sup>17</sup> .....	66
Tabelle 42: Elwyn et al. <sup>29</sup> .....	68
Tabelle 43: García-Altés et al. <sup>41</sup> .....	71
Tabelle 44: Makris et al. <sup>74</sup> .....	75
Tabelle 45: Marshall et al. <sup>81</sup> .....	80
Tabelle 46: Vakil, Ashorn <sup>123</sup> .....	84
Tabelle 47: Vakil et al. <sup>124</sup> .....	87
Tabelle 48: Barton et al. <sup>3</sup> .....	91
Tabelle 49: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest vs. Serologie.....	97
Tabelle 50: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest vs. Stuhl-Antigen-Test.....	98
Tabelle 51: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigungstest im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie.....	99
Tabelle 52: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische antisekretorische Therapien.....	101
Tabelle 53: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische Eradikationstherapien .....	103
Tabelle 54: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest vs. endoskopiebasierte Strategien .....	104
Tabelle 55: Ausgewählte Limitationen der eingeschlossenen ökonomischen Studien.....	111

**1.2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Helicobacter pylori-Bakterium <sup>38</sup> .....	18
Abbildung 2: Magenkrebs-Mortalität seit 1950 <sup>24</sup> .....	20
Abbildung 3: Prinzip des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests <sup>90</sup> .....	23
Abbildung 4: Nichtdispersives Infrarotspektrometer <sup>91</sup> .....	23
Abbildung 5: Technisch-schematische Darstellung des nichtdispersiven Infrarotspektrometers <sup>9</sup> ...	24
Abbildung 6: Mögliche Strategien der Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen mit dyspeptischen Oberbauchbeschwerden <sup>52</sup> .....	25
Abbildung 7: Fließdiagramm zu den einzelnen Phasen der Studienselektion .....	34
Abbildung 8: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test .....	59
Abbildung 9: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test.....	60
Abbildung 10: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test .....	60
Abbildung 11: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test.....	60
Abbildung 12: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest.....	61
Abbildung 13: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest .....	61

### 1.3 Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CagA	Cytotoxin-associated gen A
CAD	Kanadischer Dollar
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribo(se)nukleinsäure
DVMT	Deutscher Verband für manuelle Therapie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHSG	European Helicobacter Study Group
EIA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Britisches Pfund
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung, engl.: gastroesophageal reflux disease
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
H	Stunde
H. pylori	Helicobacter pylori
HpSA	Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines polyklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests
HpStar	Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines monoklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests
HTA	Health Technology Assessment
IgG	Immunglobulin G
INFAI	Institut für biochemische Analytik und NMR Imaging
KI	Konfidenzintervall
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MeSH	Medical Subject Heading
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
NMR	Kern(spin)resonanzspektroskopie
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
OP	Operation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pH	Potentia hydrogenii
PPI	Protonenpumpeninhibitoren

**Abkürzungsverzeichnis - Fortsetzung**

QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SEK	Schwedische Kronen
SGB	Sozialgesetzbuch
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	Amerikanischer Dollar
WB	Western Blot
WHO	Weltgesundheitsorganisation

**1.4 Glossar**

<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem <sup>13</sup> C-markierter Harnstoff oral zugeführt wird. In wechselnden Abständen danach wird die Atemluft in einem Gefäß gesammelt und die <sup>13</sup> C-Aktivität mittels eines Massen- oder Infrarotspektrometers bestimmt.
<sup>14</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem <sup>14</sup> C-markierter Harnstoff oral zugeführt wird. In wechselnden Abständen danach wird die Atemluft in einem Gefäß gesammelt und die <sup>14</sup> C-Aktivität mittels eines Massen- oder Infrarotspektrometers bestimmt.
Anämie	Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrit bzw. der Erythrozytenzahl im Blut unter den unteren Normalwert einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe.
Anamnese	Im Gespräch ermittelte Vorgeschichte eines Patienten in Bezug auf seine aktuelle Erkrankung.
Antrum	Erweiterung vor dem Magenausgang.
Asymptotisch	Ohne erkennbare Krankheitszeichen.
Betaverteilung	Kontinuierliche Wahrscheinlichkeitsverteilung über dem Intervall [0, 1].
Biopsie	Untersuchung einer Gewebeprobe, die dem lebenden Organismus mittels eines speziellen Instruments chirurgisch entnommen wurde.
Compliance	Therapietreue entsprechend den Anweisungen.
Corpus	Magenkörper.
Discrete-event-Simulation	Diskrete Simulationsart, bei der der Simulationsfortschritt durch Ereignisse erfolgt, wobei die Zykluslängen frei wählbar sind.
Diskontierung	Abgezinster Gegenwartswert zukünftiger Kosten und Effekte.
Dysphagie	Schluckstörung.

**Glossar - Fortsetzung**

Dyspepsie	Zusammenfassende Bezeichnung für Oberbauchbeschwerden unterschiedlicher Art.
Empirische antisekretorische Therapie	Strategie zum Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, bei der ohne diagnostischen Test eine antisekretorische Therapie eingeleitet wird.
Empirische Eradikationstherapie	Strategie zum Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, bei der ohne diagnostischen Test eine Eradikationstherapie eingeleitet wird.
Endoskopie	Diagnostische Betrachtung („Spiegelung“) von Körperhöhlen und Hohlorganen mit einem Endoskop.
Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (EIA)	Immunologisches Nachweisverfahren, das auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert.
Epigastrische Beschwerden	Beschwerden des Oberbauchs.
Eradikation	Ausrottung eines Krankheitsgeschehens bzw. Erregers.
Evidenz	Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.
Funktionelle (nichtulzeröse) Dyspepsie (auch Reizmagen)	Subjektive, lange andauernde oder wiederkehrende Oberbauchbeschwerden ohne nachweisbaren organischen Befund, die in der Regel länger als zwölf Wochen andauern.
Gastritis	Entzündliche Erkrankung der Schleimhaut des Magens.
Gesundheitsökonomische Evaluation	Teilbereich der Gesundheitsökonomie, der sich vor allem mit der vergleichenden Beurteilung von Kosten und den Effekten.
Gastroösophagealer Reflux	Rückfluss von saurem Magensaft oder -inhalt in die Speiseröhre.
Goldstandard	Verfahren das bisher unübertroffen ist und als Zielvorgabe gelten kann.
Helicobacter pylori (H. pylori)	Spiralförmiges, gramnegatives Bakterium mit einer Länge von etwa 3,5 und einer Breite von 0,5 Mikrometer, das die menschliche Magenschleimhaut befällt.
Histologie	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem Biopsieproben aufbereitet und eingefärbt werden, so dass Helicobacter pylori mit einem Mikroskop erkennbar ist.
HpSA	Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines polyklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests.
HpStar	Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines monoklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests.
Immunglobulin G (IgG)	Antikörper der Klasse G, das insbesondere gegen Bakterien wirkt.
Inkrementell	Auf Zuwachs bezogen.
Invasiv	In der medizinischen Diagnostik werden solche Verfahren als invasiv bezeichnet, die die Körperintegrität verletzen.

**Glossar - Fortsetzung**

Intangible Kosten	Intangible Kosten bilden die aus einer Erkrankung resultierenden Einschränkungen wie Schmerz, Depressionen oder ganz allgemein den Verlust an Lebensqualität ab.
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen in einer Population an einer bestimmten Krankheit während einer bestimmten Zeit.
Konfidenzintervall (KI)	Vertrauensbereich, der den wahren Wert in einer gewissen Anzahl der Fälle (Wahrscheinlichkeit) einschließt.
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der die Kosten in monetärer Form (z. B. Euro) und die Nutzen der Gesundheitsleistungen in nicht-monetären, d. h. natürlichen Einheiten (z. B. gewonnene Lebensjahre, vermiedene Todesfälle etc.) angegeben werden.
Kosten-Nutzen-Analyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der die Kosten und Nutzen der betrachteten Behandlungsalternativen in Geldeinheiten (z. B. Euro) ausgedrückt werden. Auf diese Weise ist es möglich, die Alternative, bei der die Differenz zwischen Kosten und Nutzen maximal ist, mit einem eindeutigen Kriterium festzustellen.
Kosten-Nutzwert-Analyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der Kosten und Nutzwerte alternativer Gesundheitstechnologien jeweils in Beziehung zueinander gesetzt und verglichen werden.
Kostenvergleichsanalyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der nur die Kosten alternativer Gesundheitstechnologien verglichen werden, da von gleichwertigen medizinischen Behandlungsergebnissen der Alternativen ausgegangen wird.
Magenkarzinom	Bösartiger Tumor der Magenschleimhaut.
MALT-Lymphom	Malignes Lymphom, das von Schleimhaut-assoziiertem Lymphgewebe ausgeht.
Monte-Carlo-Simulation	Verfahren der stochastischen Simulation zur näherungsweise Bestimmung von mathematischen Größen, die abhängig vom Zufall sind. Die Monte-Carlo-Methode basiert auf einer Simulation der Risikoparameter.
Morbidität	Epidemiologisches Krankheitsmaß; Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine Bevölkerungsgruppe.
Mortalität	Begriff aus der Demografie; Sterbehäufigkeit bezogen auf eine Bevölkerungsgruppe.
Non-Hodgkin-Lymphom	Monoklonale maligne Erkrankung, die von B- oder (seltener) T-Zellen des lymphatischen Gewebes ausgeht und sich von den Hodgkin-Lymphomen durch das Fehlen der typischen Hodgkin-Zellen und der Sternberg-Reed-Zellen abgrenzen lässt.
Non-Responder	Individuum, bei dem auf Zufuhr eines bestimmten Antigens oder Medikaments keine entsprechende Immunreaktion bzw. pharmakologischer Effekt erfolgt.

**Glossar - Fortsetzung**

Open access endoscopy	Vereinfachter, unbürokratischer Zugang zu Endoskopien, z. B. ohne vorherige Konsultation eines Spezialisten.
Persistieren	Anhalten, andauern.
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori Infektion, bei dem die Desoxyribo(se)nukleinsäure (DNS) des Helicobacter pylori-Bakteriums aus einem geeigneten Ausgangsmaterial enzymatisch vermehrt wird.
Prävalenz	Anteil der Personen mit einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerung zu einem Zeitpunkt.
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	Arzneistoffe, die die Bildung von Magensäure über die Hemmung der H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase – einer sogenannten Protonenpumpe – in den Belegzellen des Magens unterdrücken.
Quadrupeltherapie	Behandlung mit gleichzeitiger Verabreichung von vier Medikamenten.
Quality-adjusted life years, dt.: qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)	Lebenserwartung, gewichtet mit gesundheitsbezogener Lebensqualität, wobei Gewichtungswerte zwischen Null und Eins die unterschiedlichen Gesundheitszustände widerspiegeln. Man erhält die Größe (QALY) also durch die Gewichtung der Lebensjahre mit einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität-Messgröße. Insbesondere der Begriff „(Kosten pro) gewonnene QALY“ ist ein häufig in gesundheitsökonomischen Untersuchungen verwendeter Begriff und meint die inkrementellen (Kosten-)Vorteile einer bestimmten Therapie, verglichen mit einer Therapiealternative.
Randomisierung	Zufällige Zuteilung von Teilnehmern an Interventionsstudien zum Behandlungs- oder zum Kontrollarm. Erreicht werden soll dadurch eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen, um deren Einfluss auf das Studienergebnis auszuschalten.
Score-and-Scope	Strategie zum Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, bei der über ein bestimmtes Scoringssystem entschieden wird, ob eine Endoskopie durchzuführen ist; es erfolgt eine entsprechende Behandlung.
Second-line-Therapie	Therapie, die eingeleitet wird, wenn die Erstbehandlung nicht wirkt oder aufhört zu wirken.
Sensitivität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit einer fraglichen Krankheit als solche zu erkennen.
Sensitivitätsanalyse	Analyse zur Untersuchung des Verhaltens des Ergebnisses eines Modells unter Veränderung von Eingangsparametern.
Serologie	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem ein spezieller Helicobacter pylori-spezifischer Antikörper im menschlichen Blut ermittelt wird.

**Glossar - Fortsetzung**

Signifikanz	Eine Differenz zwischen Prüfgröße und deren Erwartungswert ist signifikant, wenn ihr rein zufälliges Zustandekommen sehr unwahrscheinlich ist.
Spezifität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit ohne fragliche Krankheit als solche zu erkennen.
Stuhl-Antigen-Test	Verfahren zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem ein spezielles Helicobacter pylori-spezifisches Antigen im menschlichen Stuhl ermittelt wird.
Systematisches Review	Übersichtsarbeit auf Basis einer systematischen, nachvollziehbaren Literaturrecherche.
Test-and-Scope	Strategie zum Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, bei der mit einem nichtinvasiven diagnostischen Verfahren auf eine Helicobacter pylori-Infektion getestet, bei positivem Befund eine Endoskopie durchgeführt wird; es erfolgt eine entsprechende Therapie.
Test-and-Treat	Strategie zum Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, bei der mit einem nichtinvasiven diagnostischen Verfahren auf eine Helicobacter pylori-Infektion getestet und bei positivem Befund eine Eradikationstherapie eingeleitet wird.
Tripeltherapie	Behandlung mit gleichzeitiger Verabreichung von drei Medikamenten; bei Helicobacter pylori werden zwei verschiedene Antibiotika in Verbindung mit einem Säureblocker verabreicht.
Typ-B-Gastritis	Chronische bakterielle Magenschleimhautentzündung.
Ulcus duodeni	Zwölffingerdarmgeschwür.
Ulcus ventriculi	Geschwür der Magenwand.
Urease	Enzym, das Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak aufspaltet.
Urease-Schnelltest	Verfahren zur Bestätigung einer Helicobacter pylori-Infektion, bei dem Biopsiematerial mit einer harnstoffhaltigen Indikatorflüssigkeit zusammen gebracht und über die Verfärbung nachgewiesen wird.
Validität	Maßstab für die Gültigkeit einer wissenschaftlichen Feststellung.
Verblindung	Verfahren in klinischen Interventionsstudien bei dem die Patienten (einfachblind) oder Patienten und behandelnde Ärzte (doppelblind) nicht wissen, ob eine Intervention durchgeführt worden ist oder nicht. Dieses Vorgehen soll verhindern, dass das Wissen über das vorhandene oder fehlende Medikament die Studienteilnehmer oder -ärzte während der Beobachtungszeit beeinflussen kann.
Western Blot (WB)	Übertragung von Proteinen auf eine Trägermembran



## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Hintergrund

Helicobacter pylori (H. pylori) zählt trotz abnehmender Inzidenz zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten des Menschen. Die Infektion mit H. pylori ist ein Risikofaktor für Krankheiten wie gastroduodenale Geschwüre, Magenkarzinomen und MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)-Lymphomen. Zur Diagnostik von H. pylori stehen verschiedene invasive und nichtinvasive Verfahren zur Verfügung. Der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest wird zur Kontrolle einer Eradikationstherapie empfohlen, kommt in der Primärdiagnostik von H. pylori derzeit jedoch nicht standardmäßig in Deutschland zum Einsatz.

### 2.2 Fragestellung

Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nicht-invasiven diagnostischen Verfahren?

### 2.3 Methodik

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche in Verbindung mit einer Handsuche werden Studien zur Testgüte und Kosten-Effektivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren zum primären Nachweis von H. pylori identifiziert. Es werden nur medizinische Studien eingeschlossen, die den  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest direkt mit anderen H. pylori-Testverfahren vergleichen. Goldstandard ist eines oder eine Kombination der biopsiebasierten Testverfahren. Für die gesundheitsökonomische Beurteilung werden nur vollständige gesundheitsökonomische Evaluationsstudien einbezogen, bei denen die Kosten-Effektivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests direkt mit anderen H. pylori-Testverfahren verglichen wird.

### 2.4 Ergebnisse

Es werden 30 medizinische Studien für den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Im Vergleich zum Immunglobulin G (IgG)-Test ist die Sensitivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests zwölfmal höher, sechsmal niedriger und einmal gleich, und die Spezifität 13-mal höher, dreimal niedriger und zweimal gleich. Im Vergleich zum Stuhl-Antigen-Test ist die Sensitivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests neunmal höher, dreimal niedriger und einmal gleich, und die Spezifität neunmal höher, zweimal niedriger und zweimal gleich. Im Vergleich zum Urease-Schnelltest sind die Sensitivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests viermal höher, dreimal niedriger und viermal gleich und die Spezifität fünfmal höher, fünfmal niedriger und einmal gleich. Im Vergleich mit der Histologie ist die Sensitivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests einmal höher und zweimal niedriger und die Spezifität zweimal höher und einmal niedriger. In je einem Vergleich zeigt sich kein Unterschied zwischen  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und  $^{14}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest, sowie eine niedrigere Sensitivität und höhere Spezifität im Vergleich zur Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Inwieweit die beschriebenen Unterschiede statistisch signifikant sind, wird in sechs der 30 Studien angegeben.

Es werden neun gesundheitsökonomische Evaluationen in dem vorliegenden Bericht berücksichtigt. Die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest wird in sechs Studien mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis der Serologie sowie in drei Studien mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests verglichen. Dabei ist das Atemtestverfahren dreimal kosteneffektiv gegenüber der serologischen Methode und wird von der Stuhl-Antigen-Test-Strategie einmal dominiert. Vier Studien beinhalten einen Vergleich der Test-and-Treat-Strategie auf Basis des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit einer empirischen antisekretorischen Therapie, wobei sich das Atemtestverfahren zweimal als kosteneffektive Prozedur erweist und zwei Studien einen Vergleich mit einer empirischen Eradikationstherapie. In fünf Studien wird das Test-and-Treat-Verfahren mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest einer endoskopiebasierten Strategie gegenübergestellt. Zweimal dominiert die Atemteststrategie die endoskopische Prozedur und einmal wird sie von dieser Strategie dominiert.

## 2.5 Diskussion

Sowohl die medizinischen als auch die ökonomischen Studien weisen mehr oder minder gravierende Mängel auf und liefern heterogene Ergebnisse. So werden in der Mehrzahl der medizinischen Studien keine Angaben zur statistischen Signifikanz der berichteten Unterschiede zwischen den jeweiligen Testverfahren gemacht. Im direkten Vergleich weist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest überwiegend eine höhere Testgüte als der IgG und der Stuhl-Antigen-Test auf. Aus den Vergleichen mit dem Urease-Schnelltest lassen sich keine Tendenzen bezüglich der Sensitivität ableiten, wohingegen die Spezifität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests höher einzuschätzen ist. Für die Vergleiche des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest mit der Histologie, dem  $^{14}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und der PCR liegen zu wenige Ergebnisse vor.

In der eingeschlossenen ökonomischen Literatur deuten einige Studienergebnisse auf eine Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest gegenüber dem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis der Serologie und der empirischen antiskretorischen Therapie hin. Um Tendenzen bezüglich der Kosten-Effektivität der Atemteststrategie gegenüber der Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test sowie der empirischen Eradikationstherapie abzuleiten, mangelt es an validen Ergebnissen bzw. ökonomischer Evidenz. Die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich eines Vergleichs mit endoskopiebasierten Verfahren fallen diesbezüglich zu heterogen aus. Insgesamt kann keines der ökonomischen Modelle der Komplexität des Managements von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden gänzlich gerecht werden.

## 2.6 Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienlage zur medizinischen und ökonomischen Beurteilung des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nicht ausreichend ist, um den Atemtest als primärdiagnostisches Standardverfahren im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden für die deutsche Versorgungslandschaft insbesondere vor dem Hintergrund der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) anstelle einer endoskopiebasierten Methode zu empfehlen.

## **3 Abstract**

### **3.1 Background**

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is one of the most common bacterial infections in humans. There is a risk factor for gastric or duodenal ulcers, gastric cancer and MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)-Lymphomas. There are several invasive and non-invasive methods available for the diagnosis of *H. pylori*. The <sup>13</sup>C-urea breath test is a non-invasive method recommended for monitoring *H. pylori* eradication therapy. However, this test is not yet used for primary assessment of *H. pylori* in Germany.

### **3.2 Objectives**

What are the clinical and health economic benefits of the <sup>13</sup>C-urea breath test in the primary assessment of *H. pylori* compared to other invasive and non-invasive methods?

### **3.3 Methods**

A systematic literature search including a hand search was performed for studies investigating test criteria and cost-effectiveness of the <sup>13</sup>C-urea breath test in comparison to other methods used in the primary assessment of *H. pylori*. Only studies that directly compared the <sup>13</sup>C-urea breath test to other *H. pylori*-tests were included. For the medical part, biopsy-based tests were used as the gold standard.

### **3.4 Results**

30 medical studies are included. Compared to the immunoglobulin G (IgG) test, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in twelve studies, lower in six studies and one study reports no differences. The specificity is higher in 13 studies, lower in three studies and two studies report no differences. Compared to the stool antigen test, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in nine studies, lower in three studies and one study reports no difference. The specificity is higher in nine studies, lower in two studies and two studies report no differences. Compared to the urease test, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in four studies, lower in three studies and four studies report no differences. The specificity is higher in five studies, lower in five studies and one study reports no difference. Compared to histology, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in one study and lower in two studies. The specificity is higher in two studies and lower in one study. One study each compares the <sup>13</sup>C-urea breath test to the <sup>14</sup>C-urea breath test and the polymerase chain reaction (PCR) test, respectively, and reports no difference in sensitivity and specificity with the <sup>14</sup>C-urea breath test, and lower sensitivity and higher specificity compared to PCR. The statistical significance of these differences is described for six of the 30 studies.

Nine health economic evaluations are included in the Health Technology Assessment (HTA) report. Among these studies, the test-and-treat strategy using the <sup>13</sup>C-urea breath test is compared to test-and-treat using serology in six analyses and to test and treat using the stool antigen test in three analyses. Thereby, test-and-treat using the breath test is shown to be cost-effective over the serology based strategy in three models and is dominated by a test-and-treat strategy using the stool antigen test in one model. A cost-effectiveness comparison between the urea breath test approach and the empirical antisecretory therapy is carried out in four studies. Of these, two studies report that the strategy using the urea breath test is cost-effective over the empirical antisecretory therapy. In two studies, test-and-treat using the <sup>13</sup>C-urea breath test is compared to the empirical eradication therapy and in five studies to endoscopy-based strategies. The breath test approach dominates endoscopy in two studies and is dominated by this strategy in one study.

### **3.5 Discussion**

All included medical and economic studies are limited to a greater or lesser extent. Additionally, the results of the studies are heterogeneous regarding medical and economic outcomes respectively.

Thus, the majority of the medical studies do not report the statistical significance of the differences in sensitivity and specificity. In direct comparisons the <sup>13</sup>C- urea breath test shows a higher sensitivity and specificity than the IgG and stool antigen tests. In comparison to the urease test, results for sensitivity are inconsistent, and the specificity is slightly higher for the <sup>13</sup>C-urea breath test. There are not enough results for comparisons between the <sup>13</sup>C-urea breath test and the <sup>14</sup>C-urea breath test, histology and PCR to describe tendencies.

The included economic studies suggest that the test-and-treat strategy using the <sup>13</sup>C-urea breath test is cost-effective compared to test-and-treat using serology as well as empirical antisecretory therapies. Due to a lack of valid studies, it is not possible to assess the breath test approach in comparison to test-and-treat using the stool antigen test and the empirical eradication therapy respectively, regarding the cost-effectiveness. The results of economic analyses comparing test-and-treat using the breath test to endoscopy strategies are too heterogeneous to draw any conclusions. Overall, none of the included economic models is able to completely capture the complexity of managing patients with dyspeptic complaints.

### **3.6 Conclusions/Recommendations**

Based on available medical and economic studies, there is no sufficient evidence to recommend test-and-treat using <sup>13</sup>C-urea breath testing for the detection of *H. pylori* infection as the standard procedure for the management of uninvestigated dyspepsia in the German health care system. In addition, it must be considered that the DVGS guidelines of the Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS) recommend endoscopy based methods for the management of patients with dyspeptic complaints.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Erkrankungen des Magen-Darm-Systems zählen in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen. Pro Quartal werden ca. sieben Mio. Patienten wegen Magen-Darm-Erkrankungen behandelt. Mit einem Volumen von 34,6 Mio. Verordnungen und einem Umsatz von 1,363 Mrd. Euro liegt diese Indikationsgruppe 2007 innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Platz 6 der meistverschriebenen Medikamente und auf Platz 7 der umsatzstärksten Indikationsgruppen. Ein großer Anteil der jährlichen gastroenterologischen Krankheitsfälle wird durch eine Helicobacter pylori (H. pylori)-Infektion verursacht. Diese ist trotz deutlich abnehmender Inzidenzraten in den Industrienationen eine der am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionskrankheiten des Menschen. Über die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit dem Keim infiziert. Für Deutschland werden in epidemiologischen Studien Gesamtprävalenzraten zwischen 20 bis 40 % der Bevölkerung ermittelt. Laut dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für H. pylori (Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg) sind etwa 20 bis 30 Mio. Menschen in Deutschland mit dem Bakterium infiziert (ca. 30 % der deutschen Bevölkerung). Die Besiedlung der Magenschleimhaut durch H. pylori führt bei allen Infizierten zu einer zumeist lebenslangen entzündlichen Reaktion, die bei etwa vier bis sechs Mio. deutschen H. pylori-Infizierten (ca. 20 % der H. pylori-Infizierten) mit erheblicher Mortalität und Morbidität verbundene Folgeerkrankungen auslöst.

Vor diesem Hintergrund untersucht der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven Testverfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung im Rahmen der Primärdiagnostik.

### 4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Infektion mit H. pylori erfolgt vermutlich auf oral-oralem oder fäkal-oralem Weg, begünstigt durch beengte Wohnverhältnisse und mangelhafte Hygiene. Eine akute Infektion mit H. pylori verläuft meistens beschwerdefrei. Eine persistierende Infektion hat eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut zur Folge. Eine solche chronische Entzündung stellt einen Risikofaktor dar für Erkrankungen wie gastroduodenale Geschwüre, Magenkarzinome und MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)-Lymphome. Zur Diagnose einer H. pylori-Infektion stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung, die sich in invasive und nichtinvasive Methoden einteilen lassen. Die invasiven Methoden basieren auf einer direkten Identifikation von H. pylori in Biopsieproben, die im Rahmen einer Endoskopie entnommen werden. Zu den invasiven Verfahren zählen die Histologie, der Urease-Schnelltest, der mikrobiologische Test sowie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die nichtinvasiven Methoden basieren auf einem indirekten Nachweis von H. pylori aufgrund bestimmter Eigenschaften des Bakteriums oder der Reaktion des Immunsystems. Zu den nichtinvasiven Verfahren zählen der Immunglobulin G (IgG)-Nachweis, der Stuhl-Antigen-Test sowie der <sup>13</sup>C- und der <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest. Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird zur Kontrolle einer Eradikationstherapie empfohlen, kommt aufgrund der Erstattungsregelungen und den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in der Primärdiagnostik von H. pylori derzeit nicht standardmäßig in Deutschland zum Einsatz.

### 4.3 Gesundheitsökonomischer Hintergrund

Die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel sind begrenzt. Deshalb ist es entscheidend, die eingesetzten Ressourcen im Gesundheitssystem rational zu verteilen, d. h. eine optimale Ressourcenallokation zu gewährleisten. Dies ist nur möglich, sofern Über-, Unter- und Fehlversorgungen vermieden werden. Diese Forderung impliziert, dass der rein medizinische Nutzen als alleiniges Kriterium zur Beurteilung einer Maßnahme nicht ausreichend ist. Vielmehr müssen der Effektivität (= medizinisches Ergebnis) die Kosten der medizinischen Maßnahme gegenübergestellt werden, so dass eine ökonomische Bewertung realisiert werden kann. Dies ist das Anliegen von gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien. Da der Preis für die Durchführung und Auswertung des

<sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu anderen relevanten Tests relativ hoch ist, gilt es im gesundheitsökonomischen Teil des vorliegenden Berichts anhand der aktuellen Studienlage zu untersuchen, ob die medizinische Effektivität sowie die übrigen Kostenkomponenten der Test-and-Treat-Strategie auf Basis des Atemtests diesen Nachteil kompensieren können.

Zur Erfassung der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen sollte das ideale gesundheitsökonomische Studiendesign auf einer vergleichenden Analyse basieren. Dabei wäre eine gesellschaftliche Perspektive einzunehmen, die alle relevanten direkten, indirekten und intangiblen Kosten berücksichtigt. Das abschließende Effektivitätsmaß müsste multidimensional sein, um alle relevanten Outcomes zu messen. Da die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen mit vielen Unsicherheitsfaktoren behaftet ist, wären komplexe multivariate und probabilistische Sensitivitätsanalysen ideal. Zudem müsste der Zeithorizont des Modells relativ langfristig sein.

## 4.4 Forschungsfragen

Medizinische Fragestellung:

**ME1** Wie effektiv ist die Untersuchung auf H. pylori mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der primären Diagnostik hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu anderen diagnostischen Testverfahren?

Gesundheitsökonomische Fragestellungen:

**ÖK1** Wie ist die Kosten-Effektivität der Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

**ÖK2** Welche Kriterien und Parameter sollten in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien zur Kosten-Effektivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden, damit die Ergebnisse als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der kosteneffektivsten therapieorientierten Diagnostik im Einzelfall dienlich sind?

**ÖK3** Welche gesundheitspolitischen Schlussfolgerungen, insbesondere hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests, ergeben sich aus den vorliegenden gesundheitsökonomischen Informationen zur Kosten-Effektivität des Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

**ÖK4** Wo besteht weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf?

Ethische Fragestellungen:

**ETH1** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests zu berücksichtigen?

**ETH2** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich einer Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest beim Management der Dyspepsie zu berücksichtigen?

**ETH3** Welche ethischen Aspekte sind im Zusammenhang mit invasiven Diagnoseverfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung zu berücksichtigen?

## 4.5 Methodik

Um den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren beurteilen zu können, wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 03.09.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden 28 Datenbanken durchgeführt:

Deutsches Ärzteblatt (AR96); CCMed (CC00); NHS-CRD-DARE (CDAR94); DAHTA-Datenbank (DAHTA); gms Meetings (GM03); Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05); NHS-CRD-HTA (INAHTA); Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97); Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank (KP05); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); MEDIKAT (MK77); SOMED (SM78); Springer-Verlagsdatenbank (SP97); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Cochrane Library – Central (CCTR93); MEDLINE (ME60); CAB Abstracts (CV72); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); GLOBAL Health (AZ72); AMED (CB85); IPA (IA70); Derwent Drug Backfile (DH64); EMBASE (EM74); EMBASE Alert (EA08); Derwent Drug File (DD83); ISTEPB + ISTEP/ISSHP (II78); SciSearch (IS74); BIOSIS Previews (BA26).

Auf Basis der Suchbegriffe (siehe Anhang) werden vier Recherchen ohne Einschränkung der Sprache und des Zeitraums durchgeführt sowie durch Handsuchen ergänzt.

Die Literaturtitel und Abstracts identifizierter Publikationen werden auf der Basis der Themenstellung systematisch durch zwei unabhängige Gutachter auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft. Die Bewertung der Qualität medizinischer Studien erfolgt anhand der „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy“ Checkliste des „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Steering Committee“<sup>8</sup>. Aus dieser Checkliste folgen Mindestanforderungen an die methodische Qualität der Publikationen. Es werden nur Primärstudien und systematische Reviews einbezogen. In diesen müssen die Zielgrößen Sensitivität und Spezifität der verglichenen diagnostischen Methoden angegeben sein. Bei den gesundheitsökonomischen Studien wird geprüft, ob die Fragestellung und der Evaluationsrahmen den ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellen. Betrachtet werden im Besonderen die Analysemethoden und die Güte der Modellierung. Für die gesundheitsökonomische Beurteilung werden nur vollständige gesundheitsökonomische Evaluationsstudien mit den Zielparametern Kosten-Effektivität, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, Kosten-Nutzen- und Kosten-Nutzenwert-Beziehungen einbezogen.

## **4.6 Ergebnisse**

### **4.6.1 Quantitative Ergebnisse**

Insgesamt ergibt die systematische Datenbankrecherche des DIMDI 1.153 Treffer, die in Form einer Reference-Manager-Datei digital zur Verfügung gestellt werden. Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe wurden 1.035 medizinische, 117 ökonomische und ein ethischer/rechtlicher Treffer identifiziert. Nach zwei Selektionsprozessen werden insgesamt 30 medizinische, fünf ökonomische und null ethische/rechtliche/soziale Publikationen einbezogen. Im Rahmen der Handrecherche können vier weitere relevante ökonomische Publikationen identifiziert werden, so dass insgesamt neun ökonomische Studien berücksichtigt werden.

### **4.6.2 Qualitative Ergebnisse**

#### **4.6.2.1 Eingeschlossene medizinische Publikationen**

Aufgrund der Suchbegriffe werden 1.035 medizinische Publikationen identifiziert. Davon werden aufgrund von Titel und Abstract 99 medizinische Publikationen im Volltext bestellt. Von diesen 99 Veröffentlichungen werden 30 für den vorliegenden Bericht berücksichtigt.

In 15 Studien werden die Testkriterien für volljährige Personen angegeben, in 14 Studien für Kinder sowie Jugendliche. In einer weiteren Studie werden keine Angaben zum Altersbereich der Patienten gemacht. Insgesamt haben 3.415 Personen an den 30 Studien teilgenommen. Die Fallzahl liegt zwischen 22 und 316 Teilnehmern.

Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird 18-mal mit dem IgG-Nachweis, 13-mal mit dem Stuhl-Antigen-Test, elfmal mit dem Urease-Schnelltest, dreimal mit der Histologie, und je einmal mit der PCR und dem <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest verglichen. Die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests liegt zwischen 75 % und 100 %, die Spezifität zwischen 55 % und 100 %. Die Sensitivität des IgG-Tests liegt zwischen 50 % und 100 %, die Spezifität zwischen 52 % und 100 %. Die Sensitivität des Stuhl-Antigen-Tests liegt zwischen 50 % und 98 %, die Spezifität zwischen 63 % und 100 %. Die Sensitivität des Urease-Schnelltests liegt zwischen 79 % und 100 %, die Spezifität zwischen 59 % und 100 %. Sensitivität und Spezifität von 90 % oder höher werden vom <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in 84 % der Studien erreicht. Der

Stuhl-Antigen-Test weist in 62 % der Studien eine Sensitivität und eine Spezifität von über 90 % auf, der IgG-Test in 56 % bzw. 44 % der Studien und der Urease-Schnelltest in 73 % bzw. 55 % der Studien. Im Vergleich zum IgG-Test sind die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests zwölfmal höher, sechsmal niedriger und einmal gleich und die Spezifität 13-mal höher, dreimal niedriger und zweimal gleich. Im Vergleich zum Stuhl-Antigen-Test sind die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests neunmal höher, dreimal niedriger und einmal gleich, und die Spezifität neunmal höher, zweimal niedriger und zweimal gleich. Im Vergleich zum Urease-Schnelltest ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests viermal höher, dreimal niedriger und viermal gleich sowie die Spezifität fünfmal höher, fünfmal niedriger und einmal gleich. Im Vergleich mit der Histologie ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests einmal höher und zweimal niedriger sowie die Spezifität zweimal höher und einmal niedriger. In je einem Vergleich zeigt sich kein Unterschied zwischen <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest, sowie eine niedrigere Sensitivität und höhere Spezifität im Vergleich zur PCR.

#### **4.6.2.2 Eingeschlossene ökonomische Publikationen**

Auf Basis der definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden neun ökonomische Studien für den vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt. Davon beinhalten sieben Studien eine Analyse der Kosten-Effektivität, die sich bei vier Studien allein auf die jeweiligen diagnostischen, nichtinvasiven Methoden im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie zum Management der Dyspepsie bezieht und bei drei Studien auf unterschiedliche Diagnose-Therapie-Strategien zum Management der Dyspepsie. In einer Studie werden die Kosten und entsprechenden Nutzwerte verschiedener Strategien zum Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis einer Discrete-event-Simulation der ersten und zweiten Ordnung analysiert und in einer weiteren Studie ein reiner Kostenvergleich einer Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegen Endoskopie zum Management nichtuntersuchter Dyspepsie durchgeführt, da in diesem Fall von einer identischen medizinischen Effektivität beider Technologien ausgegangen wird. Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird in sechs Studien mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis der Serologie, in drei mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests (davon werden allerdings nur in einer Studie die Ergebnisse beider Strategien dargestellt) verglichen. Zusätzlich evaluieren zwei Studien Test-and-Treat-Strategien mit mehreren Tests (als Bestätigung des Befundes). Des Weiteren wird die Test-and-Treat-Strategie auf Basis des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests in vier Studien mit unterschiedlichen empirischen antisekretorischen Therapien, in zwei mit empirischen Eradikationstherapien und in fünf Modellen mit endoskopiebasierten Verfahren, die ggf. einen invasiven Test einschließen, verglichen.

Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird in keinem Modell weder von einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis der Serologie noch von einer empirischen antisekretorischen Therapie oder einer empirischen Eradikationstherapie dominiert. Das Atemtestverfahren erweist sich in drei Modellen als kosteneffektiv gegenüber der serologischen Prozedur und wird in einem Modell von der Test-and-Treat-Strategie auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests dominiert. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von zwei Studien eine Kosten-Effektivität der Atemteststrategie gegenüber der empirischen antisekretorischen Therapie. Endoskopiebasierte Verfahren werden in zwei Modellen von der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und die Atemtestmethode in einer Untersuchung von der endoskopischen Prozedur dominiert.

#### **4.6.2.3 Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen**

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts können keine Publikationen identifiziert werden, die sich mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten der Primärdiagnostik einer H. pylori-Infektion beschäftigen. Die Bearbeitung ethischer, sozialer oder juristischer Implikationen diagnostischer Verfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung anhand der Literatur ist deshalb nicht möglich.



## 4.7 Diskussion

### 4.7.1 Diskussion medizinischer Aspekte

Die Ergebnisse der berücksichtigten Studien sind heterogen, sowohl hinsichtlich der Angaben zu Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Tests als auch hinsichtlich der Vergleiche des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit den alternativen diagnostischen Verfahren. Mögliche Ursachen hierfür sind Unterschiede in den untersuchten Populationen, den gewählten Referenztests sowie Unterschiede in der Durchführung der H. pylori-Tests.

Zudem macht die Mehrzahl der Studien keine Angaben zur statistischen Signifikanz der beschriebenen Unterschiede der Sensitivität und Spezifität. Somit können basierend auf den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien allenfalls Tendenzen hinsichtlich der Testgüte des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Nachweisverfahren auf H. pylori angegeben werden. Im direkten Vergleich weist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest überwiegend eine bessere Testgüte als der IgG- und der Stuhl-Antigen-Test auf. Die Vergleiche mit dem Urease-Schnelltest sind hinsichtlich der Sensitivität uneinheitlich, hinsichtlich der Spezifität weist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in den hier beschriebenen Studien tendenziell höhere Werte auf als der Urease-Schnelltest. Für die Vergleiche des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit der Histologie, dem  $^{14}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und der PCR liegen nur wenige Ergebnisse vor, aus denen sich keine Tendenzen ableiten lassen.

### 4.7.2 Diskussion ökonomischer Aspekte

Im gesundheitsökonomischen Kontext muss die Kosten-Effektivität der Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden auf Basis von Managementstrategien erfolgen, da eine H. pylori-Diagnostik nur dann durchzuführen ist, wenn eindeutige Strategien zum Umgang mit dem Testergebnis vorhanden sind. Um ein gesundheitsökonomisch optimales Verfahren zu ermitteln, sind in diese Betrachtung auch Strategien einzubeziehen, die keinen H. pylori-Test beinhalten.

Alle eingeschlossenen ökonomischen Studien weisen mehr oder minder gravierende Limitationen auf und liefern teils sehr heterogene Ergebnisse. Insgesamt kann keines der ökonomischen Modelle der Komplexität des Managements von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden gänzlich gerecht werden. Gründe hierfür liegen insbesondere in den verwendeten Effektivitätsmaßen, der unzureichenden Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups sowie eines zu geringen Zeithorizonts oder einer nicht nachvollziehbaren Generierung der Nutzwerte und sozialen Kosten. Des Weiteren gilt es zu berücksichtigen, dass ein Kosten-Effektivitäts-Vergleich der einzelnen Managementstrategien bei mehreren Studien nur eingeschränkt möglich ist. In der Mehrzahl der eingeschlossenen Untersuchungen werden spezielle krankheitsspezifische Effektivitätsmaße verwendet, für die in der Literatur keine Analysen zu Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Outcomeeinheiten vorliegen, so dass das entsprechende inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis nicht bewertet werden kann. In diesem Zusammenhang können Aussagen zur Kosten-Effektivität der Atemteststrategie im Vergleich zu anderen Verfahren nur dann getroffen werden, wenn Dominanzen bestehen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse einiger qualitativ hochwertigerer Studien eine Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest gegenüber einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis der Serologie und der empirisch antisekretorischen Therapie an. Bezüglich eines Vergleichs zwischen der Atemteststrategie und der Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test sowie der empirischen Eradikationstherapie mangelt es an validen Ergebnissen bzw. ökonomischer Evidenz, um auf die ökonomische Vorteilhaftigkeit eines der Verfahren zu schließen. Aussagen zur Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests gegenüber endoskopiebasierten Verfahren sind anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich, da diese zu heterogen sind.

Für spezielle krankheitsspezifische Outcomes, die in den Untersuchungen häufig verwendet werden, liegen in der Literatur keine Analysen zu Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Outcomeeinheiten vor. Die berechneten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse können deshalb nicht bewertet werden. Demnach ist ein eindeutiger Rückschluss auf die Kosten-Effektivität einzelner Verfahren, sofern keine Dominanzen bestehen, dann nicht möglich.

### **4.7.3 Diskussion ethischer, juristischer und sozialer Aspekte**

Aus sozialetischer Sicht ist ein rationaler Ressourceneinsatz zu fordern, da dieses Rationierungen sowie Über-, Unter- und Fehlversorgungen in gewissem Maß vorbeugen kann. Da qualitativ hochwertige gesundheitsökonomische Studien fehlen, die die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit entsprechenden alternativen Verfahren explizit für den deutschen Versorgungskontext vergleichen, bestehen derzeit Zweifel an einer rationalen Ressourcenallokation. Mit Test-and-Treat-Strategien sind Magenkarzinome, Ulkuserkrankungen etc. nicht direkt nachzuweisen. Dies führt zu einer Benachteiligung der Patienten, die eine entsprechende Erkrankung aufweisen. Demgegenüber werden bei einer Anwendung endoskopiebasierter Verfahren beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden all jene benachteiligt, die von diesen Krankheiten eben gerade nicht betroffen sind, da diese Methoden mit signifikanten Unannehmlichkeiten verbunden sind und mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit zu schwerwiegenden Komplikationen führen können. Patienten, die aus triftigen Gründen eine Endoskopie ablehnen, bekommen in der Primärdiagnostik von den GKV nur einen IgG-Test erstattet, der nachweislich weniger effektiv ist als der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und verschiedene invasive Verfahren. Folglich werden Personen, die einen gleichen Bedarf haben, in einem unnötigen Maß ungleich behandelt. Dieser Sachverhalt gewinnt vor dem Hintergrund einer zunehmenden H. pylori-Prävalenz in sozialschwächeren Schichten zusätzlich an Bedeutung.

### **4.8 Schlussfolgerungen/Empfehlungen**

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienlage zur medizinischen und ökonomischen Beurteilung des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nicht ausreichend ist, um den Atemtest als primärdiagnostisches Standardverfahren im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden für die deutsche Versorgungslandschaft insbesondere vor dem Hintergrund der DGVS-Leitlinien anstelle einer endoskopiebasierten Methode zu empfehlen.

Aufgrund der Public-health-Relevanz der Thematik werden deshalb qualitativ hochwertige ökonomische und medizinische Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen, für die deutsche Versorgungslandschaft benötigt, um den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden und Managementstrategien zu bewerten. Neben einem Vergleich von Test-and-Treat-Verfahren gegen endoskopiebasierte Strategien sollte in Anbetracht der derzeitigen Erstattungsregelungen unbedingt geprüft werden, ob die Serologie im Vergleich zum  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und zum Stuhl-Antigen-Test aus gesellschaftlicher Perspektive ein kosteneffektiveres Verfahren ist.

## **5 Summary**

### **5.1 Health political background**

Diseases of the gastro-intestinal system are very common in Germany. About 28 million patients are treated for gastro-intestinal illnesses per year. In 2007, gastro-intestinal diseases accounted for 34.6 million prescriptions and a turnover of 1.363 billion Euro. A large number of gastroenterological diseases are caused by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* infections in humans are one of the most common infections in developed countries, even though the incidence rates are decreasing. According to the Institute for Microbiology and Hygiene at the University of Freiburg, about 20 to 30 million people (30 % of the German population) in Germany are infected. The infection of the mucus layer of the stomach with *H. pylori* causes usually a chronic inflammatory reaction, resulting in morbidity and mortality in four to six million people in Germany (about 20 % of the infected population). In this context, this Health Technology Assessment (HTA) report assesses the medical and health economic benefit of the <sup>13</sup>C-urea breath test compared to other invasive and non-invasive tests used in the primary assessment of *H. pylori*.

### **5.2 Scientific background**

The infection with *H. pylori* occurs via the oral-oral or the faecal-oral route and is associated with low socioeconomic status, residential density and poor hygiene. An acute *H. pylori* infection usually causes no symptoms. A persisting infection causes a chronic inflammation of the mucus layer in the stomach. This chronic inflammation is a risk factor for gastro duodenal ulcers, gastric cancer and MALT-lymphomas (Mucosa Associated Lymphoid Tissue).

The tests available for assessing an infection with *H. pylori* can be categorized into invasive and non-invasive methods. The invasive methods are based on the direct detection of *H. pylori* in biopsy samples taken during endoscopy. The invasive methods are: histology, urease tests, microbiological tests and the polymerase chain reaction (PCR). The non-invasive methods are based on the indirect detection of *H. pylori* in the blood, breath, urine or stool. The non-invasive methods are: the immunoglobulin G (IgG) test, the stool antigen test and the <sup>13</sup>C-urea breath test and <sup>14</sup>C-urea breath test. The <sup>13</sup>C-urea breath test is recommended for monitoring *H. pylori* eradication. The test is currently not used in the primary assessment of *H. pylori* in Germany.

### **5.3 Health economic background**

The resources of health care systems are limited. Therefore it is crucial to allocate resources rationally within the health care system, i. e. by optimising the resource allocation. This implies that the medical benefit cannot be the only criterion for assessing medical procedures. Both, the effectiveness ( $\approx$  medical results) and the costs of the medical procedures have to be regarded. This is the purpose of health economic evaluation studies. The price of the <sup>13</sup>C-urea breath tests are relatively high compared to other relevant tests. Thus, the objective of the health economic part of this report is to investigate whether the medical effectiveness as well as the other cost components of the test-and-treat strategy can compensate for the costliness of this test.

Health economic studies of high quality should be capable of capturing the complexity of treatment-oriented diagnostics of gastroenterological diseases. Therefore the following matters should be taken into account. The study should be based on comparative analysis. In order to include all relevant direct, indirect and intangible costs, a social perspective should be used. Furthermore multi-dimensional measures of effectiveness would be more appropriate for capturing all relevant outcomes. As the treatment of stomach and intestinal disorders are associated with several factors of uncertainty, complex multivariate and probabilistic sensitivity analysis should be carried out. Moreover, the time horizon of the model should be rather long-term.

## 5.4 Research questions

Medical questions:

**ME1** What is the sensitivity and specificity of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the primary assessment of H. pylori compared to other methods?

Health economic questions:

**HE1** What is the cost-effectiveness of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the diagnosis of H. pylori infection compared to that of other diagnostic methods?

**HE2** What factors should be considered in health economic evaluations to assess the cost-effectiveness of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test compared to other invasive and non-invasive methods?

**HE3** What can be concluded from current health economic studies, especially concerning the reimbursement regulations for the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test?

**HE4** What further health economic research is needed?

Ethical questions:

**ETH1** What ethical aspects concerning the reimbursement regulations for the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test have to be considered?

**ETH2** What ethical aspects concerning the test-and-treat strategy using the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the management of dyspepsia have to be considered?

**ETH3** What ethical aspects concerning invasive diagnostic methods for H. pylori infections have to be considered?

## 5.5 Methods

A structured and sensitive search of the literature was performed on 03/09/2008 by the German Institute of Medical Documentation and Information (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)) to assess the medical and health economic effectiveness of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for H. pylori for the primary assessment of H. pylori compared to other invasive and non-invasive methods. The following databases were used:

Deutsches Ärzteblatt (AR96); CCMed (CC00); NHS-CRD-DARE (CDAR94); DAHTA (DAHTA); gms Meetings (GM03); Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05); NHS-CRD-HTA (INAHTA); Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97); Krause & Pacherneegg-Verlagsdatenbank (KP05); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); MEDIKAT (MK77); SOMED (SM78); Springer-Verlagsdatenbank (SP97); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Cochrane Library – Central (CCTR93); MEDLINE (ME60); CAB Abstracts (CV72); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); GLOBAL Health (AZ72); AMED (CB85); IPA (IA70); Derwent Drug Backfile (DH64); EMBASE (EM74); EMBASE Alert (EA08); Derwent Drug File (DD83); ISTEPB + ISTEP/ISSHP (II78); SciSearch (IS74); BIOSIS Previews (BA26).

Titles and abstracts of the studies were assessed for relevance by two independent reviewers. The quality evaluation of the medical studies was done in accordance with the standards for reporting of the diagnostic accuracy checklist. Only primary studies and systematic reviews describing sensitivity and specificity were included. For the health economic assessment only evaluation studies describing cost-effectiveness, incremental cost-effectiveness ratio, cost benefit ratio or cost value benefit ratio were included. Special attention was paid to the method of analysis and the quality of the health economic models.

## 5.6 Results

### 5.6.1 Quantitative results

Using the defined search terms 1,035 medical, 117 economic and one ethical/legal publication are identified. Thereof, 30 medical, five economic and no ethical/legal publications are included. The hand search resulted in four other relevant economic publications so that a total of nine economic publications are included.

### 5.6.2 Qualitative results

#### 5.6.2.1 Included medical publications

Using the search terms 1,035 publications are identified. After titles/abstracts are reviewed, 99 publications are ordered as full texts. Of these 99 publications, 30 meet the inclusion criteria.

The studies include between 22 and 316 participants. In total 3,415 patients take part in 30 studies. 15 studies include adults, 14 studies comprehend children and youths and one study does not report the age of the patients involved.

The <sup>13</sup>C-urea breath test is compared to the IgG test 18 times, 13 times with the stool antigen test, eleven times with the urease test, three times with histology, and one time each with PCR and the <sup>14</sup>C-urea breath test. The sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is between 75 % and 100 %, the specificity between 55 % and 100 %. The sensitivity of the IgG test is between 50 % and 100 %, the specificity between 52 % and 100 %. The sensitivity of the stool antigen tests is between 50 % and 98 %, the specificity between 63 % and 100 %. The sensitivity of the urease tests is between 79 % and 100 %, the specificity between 59 % and 100 %. Sensitivity and specificity higher than 90 % are found in 84 % of the studies for the <sup>13</sup>C-urea breath test. Sensitivity and specificity higher than 90 % are found in 62 % of the studies for the stool antigen test, for the IgG test in 56 % (sensitivity) and 44 % (specificity) of the studies, for the urease test in 73 % (sensitivity) and 55 % (specificity) of the studies. Compared to the IgG, the sensitivity of the IgG test is higher in twelve studies, lower in six studies and one study reports no differences. The specificity is higher in 13 studies, lower in three studies and two studies do not find any differences. Compared to the stool antigen test, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in nine studies, lower in three studies and one study reports no difference. The specificity is higher in nine studies, lower in two studies and two studies do not inform about any differences. Compared to the urease tests, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in four studies, lower in three studies and four studies report no variations. The specificity grows in five studies, decreases in five studies and one study reports no difference. Compared to histology, the sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test is higher in one study and lower in two studies. The specificity is higher in two studies and lower in one study. The <sup>13</sup>C-urea breath test has a lower sensitivity and a higher specificity compared to the PCR. There is no difference between the <sup>13</sup>C-urea breath test and the <sup>14</sup>C-urea breath test.

#### 5.6.2.2 Included economic publications

On the basis of defined inclusion and exclusion criteria, nine economic studies are included in this HTA report. Four of these studies report a comparison of cost-effectiveness between test-and-treat using the <sup>13</sup>C-urea breath test and test-and-treat using other non-invasive diagnostic tests for the detection of H. pylori. In three studies, a cost-effectiveness analysis is performed comparing a test-and-treat approach based on the <sup>13</sup>C-urea breath test to other management strategies for dyspepsia. A discrete event simulation incorporating first and second order simulation to determine the benefits and costs of a test-and-treat strategy using the urea breath test as well as other strategies for the management of uninvestigated dyspepsia is carried out in another study. In one case, the model only compares the costs of test-and-treat on the basis of urea breath test to endoscopy assuming medical equivalence of both methods. Test-and-treat using the <sup>13</sup>C-urea breath test is compared to test-and-treat procedures on the basis of serology in six studies and to test-and-treat based on the stool antigen test in three models (but only one study reports the outcomes of both strategies). Additionally, test-and-treat strategies using several diagnostic tests (as confirmation) are evaluated in two studies. Furthermore, test-and-treat based on the urea breath test is compared to different antisecretory therapies in four models, to empirical eradication therapy in two models and to endoscopy based

procedures in five models. If necessary the endoscopy based strategies include invasive testing for H. pylori infection.

According to the results of the economic studies, the test-and-treat strategy based on the <sup>13</sup>C-urea breath test for the management of patients with unexamined dyspepsia is neither dominated by serological strategy nor by an empirical anti-secretory therapy or an empirical eradication therapy. Test-and-treat using the breath test turns out to be cost-effective over test-and-treat using serology in three studies and over the empirical antisecretory therapy in two studies but is dominated in another study by the test-and-treat strategy on the basis of the stool antigen test. The results of two models show a domination of the breath test approach over endoscopy based strategies whereas one study reports a domination of endoscopy over test-and-treat using the <sup>13</sup>C-urea breath test.

### **5.6.2.3 Included ethical, social and judicial publications**

No publications could be found that described ethical, social or judicial aspects of the primary assessment methods of H. pylori infection. Therefore it is not possible to evaluate the ethical, social and judicial implications of the assessment methods for H. pylori infection in this HTA report.

## **5.7 Discussion**

### **5.7.1 Discussion of medical aspects**

The results of the included studies are heterogeneous with regard to the sensitivity and specificity of the tests. Possible explanations are the differences in the study populations, the choice of the reference tests and the different ways of conducting the H. pylori tests. Also, the majority of the studies do not report the statistical significance of the differences in sensitivity and specificity, i. e. based on the results of the included studies, only tendencies can be described for the test quality of the <sup>13</sup>C-urea breath test and alternative testing methods for H. pylori.

In direct comparisons the <sup>13</sup>C-urea breath test shows higher sensitivity and specificity than the IgG and stool antigen tests. In comparison to the urease test, results for sensitivity are inconsistent, and the specificity is slightly higher for the <sup>13</sup>C-urea breath test. There are not enough results for comparisons between the <sup>13</sup>C-urea breath test and the <sup>14</sup>C-urea breath test, histology and PCR to describe tendencies.

### **5.7.2 Discussion of economic aspects**

The cost-effectiveness of testing for H. pylori infection using the <sup>13</sup>C-urea breath test compared to other diagnostic methods must be assessed using management strategies, because H. pylori assessment should only be performed if there are clear strategies for dealing with the test results. To identify an optimal method, strategies that do not incorporate a H. pylori test are also to be taken into consideration.

All included studies had limitations to a greater or lesser extent. None of the included models is able to completely capture the complexity of managing patients with dyspeptic complaints. This is due to the use of one-dimensional outcome measures, insufficient consideration of therapeutic implications and follow-ups, time horizons which are too short or unverifiable determination of utility values and social costs. Furthermore, it must be considered that a cost-effectiveness comparison between alternative management strategies is limited in several economic analyses. In the majority of the included studies, disease specific outcome measures are used. Due to the lack of expert literature on threshold values for incremental outcome gains, the reported incremental cost-effectiveness ratios cannot be assessed. Therefore, conclusions on the cost-effectiveness of test-and-treat using the urea breath test in comparison to other strategies can only be drawn for dominant cost-effectiveness ratios.

According to the results of the included economic studies, the test-and-treat strategy using the <sup>13</sup>C-urea breath test seems to be cost-effective compared to test-and-treat based on serology and compared to the empirical antisecretory therapy. Due to a lack of valid studies, it is not possible to assess the breath test approach in comparison to test-and-treat using the stool antigen test and the empirical eradication therapy respectively, regarding the cost-effectiveness. The results of economic

analyses comparing test-and-treat using the breath test to endoscopy strategies are too heterogeneous to draw any conclusions.

### **5.7.3 Discussion of ethical, judicial and social aspects**

From a social and ethical perspective, available resources should be effectively used to prevent rationing. Because there are no high-quality health economic studies that compare test-and-treat strategies using the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test to alternative methods explicitly for the German population, the effectiveness of the current resource allocation remains uncertain.

A limitation of test-and-treat strategies is that they cannot be used to diagnose gastric cancer, ulcers etc. Endoscopy on the other hand, is associated with significant discomfort and a very low risk of serious complications. Currently, the only fully reimbursed alternative to endoscopy for the primary assessment of H. pylori is IgG testing. The IgG test is less effective than the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test and other methods. This regulation will become more important, as the incidence of H. pylori infections continues to increase in persons with lower socioeconomic status.

## **5.8 Conclusions/Recommendations**

The results of the included medical and health economic studies assessing the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in comparison to other diagnostic methods for H. pylori detection are not sufficient to recommend the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test as a standard primary assessment method in the context of a test-and-treat strategy for managing patients with dyspeptic disorders in Germany.

Because of the public health relevance of the topic, high-quality economic and medical studies are needed in order to assess the effectiveness of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for H. pylori infection. In addition, the cost-effectiveness of serology test should be studied in more detail.

## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Ziele der Gesundheitspolitik sind es, die Gesundheit der Bürger zu erhalten, zu fördern und im Krankheitsfall wiederherzustellen<sup>34</sup>. Die Qualität des Gesundheitswesens auf einem hohen Niveau zu halten bzw. weiterzuentwickeln und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit im Hinblick auf die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu gewährleisten, sind die Herausforderungen, denen die Gesundheitspolitik derzeit und auch in Zukunft entgegenzutreten hat. Durch die Verabschiedung des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) und der damit verbundenen Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b Sozialgesetzbuch (SGB) V sind der Zusatznutzen und die ökonomische Wirtschaftlichkeit einer Behandlung eine noch gewichtigere Entscheidungsgrundlage im Gesundheitswesen, als dies die bisherigen Regelungen des § 12 SGB V vorsahen. Health Technology Assessments (HTA) zielen als Basis für die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie des Spitzenverbandes der GKV auf eine umfassende Bewertung einer Technologie ab, wobei darunter nicht nur medizinische Techniken im engeren Sinn, sondern vielmehr komplexe Verfahren der Gesundheitsversorgung verstanden werden.

Der vorliegende HTA-Bericht evaluiert die derzeit verfügbare wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich der Untersuchung auf *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Besiedlung mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren. Der Atemtest wird neben dem Stuhl-Antigen-Test und dem Immunoglobulin G (IgG)-Nachweis im Blut (letzterer allerdings nur mit Einschränkungen) von der Maastricht III Konsensus-Konferenz zum Management von *H. pylori* als Primärdiagnostik empfohlen<sup>80</sup>. In Deutschland ist der IgG-Nachweis im Blut das Standardverfahren, da lediglich dieser Test im Rahmen der Primärdiagnostik grundsätzlich von der GKV im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) erstattet wird<sup>70</sup>.

Erkrankungen des Magen-Darm-Systems zählen in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen. Pro Quartal werden ca. sieben Mio. Patienten wegen Magen-Darm-Erkrankungen behandelt<sup>10</sup>. Mit einem Volumen von 34,6 Mio. Verordnungen und einem Umsatz von 1,363 Mrd. Euro liegt diese Indikationsgruppe 2007 innerhalb der GKV auf Platz sechs der meistverschriebenen Medikamente und auf Platz sieben der umsatzstärksten Indikationsgruppen<sup>19</sup>. Ein großer Anteil der jährlichen gastroenterologischen Krankheitsfälle wird durch eine *H. pylori*-Infektion verursacht. Diese ist trotz deutlich abnehmender Inzidenzraten in den Industriestaaten eine der am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionskrankheiten des Menschen<sup>60</sup>. Über die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit dem Keim infiziert<sup>118, 119</sup>. Für Deutschland werden in epidemiologischen Studien Gesamtprävalenzraten zwischen 20 bis 40 % der Bevölkerung ermittelt<sup>11, 114, 117</sup>. Laut dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für *H. pylori* (Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg) sind etwa 20 bis 30 Mio. Menschen in Deutschland mit dem Bakterium infiziert (ca. 30 % der deutschen Bevölkerung)<sup>59</sup>.

Die Besiedlung der Magenschleimhaut durch *H. pylori* führt zu einer zumeist lebenslangen entzündlichen Reaktion, deren klinisches Bild als chronisch-aktive Gastritis (Typ-B-Gastritis) charakterisiert wird<sup>7, 7, 60, 60, 60</sup>. Bei etwa vier bis sechs Mio. der *H. pylori*-Infizierten in Deutschland (ca. 20 % der *H. pylori*-Infizierten) entwickeln sich bedingt durch die chronische Entzündung Folgeerkrankungen<sup>59</sup>, die mit erheblicher Mortalität und Morbidität verbunden sein können<sup>60</sup>. Neben dem Ulcus ventriculi und dem Ulcus duodeni (zusammen bei 20 % der *H. pylori*-Infizierten) werden insbesondere das Magenkarzinom (bei weniger als 1 % der *H. pylori*-Infizierten) und das MALT-Lymphom (MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue) mit der *H. pylori*-Besiedlung assoziiert<sup>59</sup>. Etwa 90 bis 95 % aller Patienten mit Ulcus duodeni und 70 % aller Patienten mit Ulcus ventriculi sind *H. pylori* positiv<sup>75, 76</sup>. Bei Patienten mit Magenkarzinom beträgt die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion etwa 60 %<sup>119</sup>. Mit den aktuell verfügbaren Therapieschemata werden für den *H. pylori*-Keim Eradikationsraten von 72 bis 96 % erzielt<sup>59</sup>. Nach vollständiger Eradikation des Bakteriums liegt die Reinfektionsrate unter 1 %<sup>119</sup>. Dabei resultiert die Sanierung der Erkrankung in einer Ausheilung des *H. pylori* induzierten Ulcus ventriculi und in einer definitiven und dauerhaften Heilung des *H. pylori* induzierten Ulcus duodeni<sup>7</sup>. Eine komplette Remission des MALT-Lymphoms kann bei einer *H. pylori*-Sanierung in etwa 80 % der Fälle erreicht werden. Für die meisten dieser Patienten bietet sich sogar die Chance auf eine echte Heilung<sup>32</sup>.



Ein großes Potential wird der H. pylori-Eradikation als Primärpräventionsinstrument zur Bekämpfung von Magenkarzinomen zugesprochen<sup>77</sup>. Magenkrebs ist trotz weltweit abnehmender Inzidenz die zweithäufigste Todesursache bei Männern und die dritthäufigste Todesursache bei Frauen in Folge maligner Erkrankungen<sup>12</sup>. In Deutschland werden jährlich ca. 20.000 Magenkarzinome neu diagnostiziert. Für 2004 weist die aktuelle Statistik 11.473 Todesfälle aus. Damit ist das Magenkarzinom die fünfhäufigste Krebstodesursache bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen in Deutschland<sup>4</sup>. Es gilt als gesichert, dass die H. pylori-Infektion ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung dieser Krebsart ist, weshalb die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Keim bereits 1994 zum Karzinogen der Klasse 1 erklärte<sup>55, 87</sup>. Auf Basis epidemiologischer Daten ist davon auszugehen, dass sich das Risiko, an Magenkrebs zu erkranken, bei H. pylori infizierten Personen gegenüber Nichtinfizierten um den Faktor zwei bis drei erhöht. Neuere epidemiologische Studien zeigen, dass das Risiko einer Magenkrebskrankung bei einer Besiedlung durch cytotoxin-associated gen A (CagA) positive H. pylori-Stämme (Prävalenz in Europa: 50 bis 60 % der H. pylori-Keime) sogar um bis zu 20-mal höher ist als bei Nichtinfizierten<sup>12</sup>. Bei einer vollständigen Ausrottung des H. pylori-Bakteriums ist eine Reduktion der distalen Magenkarzinome um 70 % zu erwarten<sup>87</sup>. Unklar bleibt in diesem Zusammenhang jedoch, nach wie vielen Jahren bestehender H. pylori induzierter Gastritis mit einer Eradikation des Keims noch ein präventiver Effekt erzielt werden kann.

Neben der äußerst starken Verbreitung der Infektion sowie der damit einhergehenden Krankheitslast für die Betroffenen verursacht die H. pylori-Infektion aus gesellschaftlicher Perspektive hohe direkte und indirekte Kosten. Allein durch die H. pylori-induzierte Ulkuskrankheit entstehen jährlich direkte Behandlungskosten von etwa 1,4 Mrd. Euro zu Lasten der GKV. Nach Oberender und Heissel belaufen sich die Gesamtkosten (direkte + indirekte Kosten), die der Gesellschaft jährlich in Folge H. pylori-induzierter Ulkuserkrankungen zur Last fallen, auf über sieben Mrd. Euro<sup>96</sup>. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die Studie von 2001 stammt. Aufgrund der in den letzten Jahren stark abnehmenden Inzidenz der H. pylori-Infektion in Deutschland ist die Kostenbelastung aktuell wahrscheinlich deutlich niedriger.

Die vorangegangenen Ausführungen belegen die gesundheitspolitische Relevanz der diagnostischen Methoden zum Nachweis der H. pylori-Besiedlung. Vor dem Hintergrund der aktuellen Erstattungspolitik, der relativ hohen Prävalenz der H. pylori-Infektion in der deutschen Bevölkerung, der mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziierten Folgeerkrankungen sowie der bedeutenden Kostenbelastung der Gesellschaft ist es wichtig, den gegenwärtigen Wissensstand über die zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren hinsichtlich ihrer medizinischen Wirksamkeit und Kosten-Effektivität zu analysieren. Der Fokus liegt in diesem Zusammenhang auf der medizinischen und gesundheitsökonomischen Bewertung des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven Testverfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung im Rahmen der Primärdiagnostik. Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gilt als ein einfach durchzuführendes Verfahren, das zwar einen relativ hohen apparativen Messaufwand erfordert, dabei aber eine optimale diagnostische Wertigkeit bieten soll. Außerdem ist die Durchführung des Atemtests an keinen bestimmten Ort gebunden<sup>70</sup>. Im vorliegenden HTA-Bericht wird der Forschungsstand hinsichtlich der oben genannten Thematik ermittelt und evtl. vorhandener Forschungsbedarf aufgezeigt.

Vor diesem Hintergrund richtet sich der vorliegende HTA-Bericht als Entscheidungshilfe nicht nur an den G-BA sondern auch direkt an dessen Mitglieder, die Krankenkassen und Leistungserbringer. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten und deren Angehörige, denen ebenfalls ein qualifizierter Überblick über den Nutzen und das Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser Interventionen geboten werden soll.

## **6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

### **6.2.1 Eigenschaften von Helicobacter pylori**

H. pylori ist ein spiralförmiges, gramnegatives Bakterium mit einer Länge von etwa 3,5 Mikrometer und einer Breite von 0,5 Mikrometer, das die menschliche Magenschleimhaut befällt. Ein wichtiges Charakteristikum von H. pylori ist die Produktion von Urease. Urease ist ein Enzym, das Harnstoff in Kohlenstoffdioxid und Ammoniak spaltet. Das freigesetzte Ammoniak ermöglicht H. pylori die kurzzeitige Neutralisation der Magensäure bis zur Kolonisation der Magenschleimhaut. Die Ureaseaktivität des

Bakteriums ist klinisch bedeutsam, da sie die Basis verschiedener Nachweismethoden für *H. pylori* bildet<sup>79, 101</sup>.

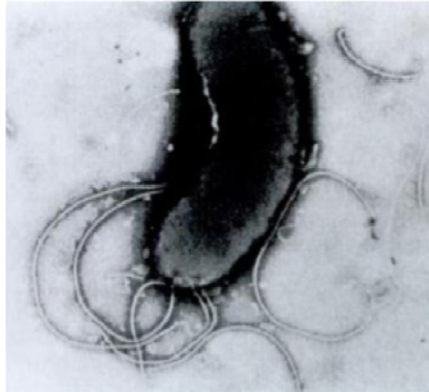


Abbildung 1: *Helicobacter pylori*-Bakterium<sup>38</sup>

## 6.2.2 Epidemiologie

*H. pylori* ist eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen: die Prävalenz weltweit liegt bei durchschnittlich etwa 50 %, schwankt jedoch deutlich je nach untersuchter Population zwischen 14 % und 85 %<sup>23, 72</sup>.

Tabelle 1: Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen<sup>15, 13</sup>

Land	Population	Fallzahl	Prävalenz
Brasilien	Allgemeinbevölkerung	164	85 %
Dänemark	Allgemeinbevölkerung	3.589	26 %
Deutschland (West)	Blutsponder	260	39 %
Großbritannien	Männliche Freiwillige	471	37 %
Irland	Allgemeinbevölkerung	4.742	50 %
Japan	Angestellte öffentlicher Dienst	4.361	30 %
Mexiko	Allgemeinbevölkerung	5.997	81 %
Nepal	Allgemeinbevölkerung	1.142	58 %
Neuseeland	Arbeiter	579	56 %
Taiwan	Allgemeinbevölkerung	823	54 %
USA	Armeeangehörige	938	26 %
	davon Weiße	536	14 %
	davon Schwarze	324	44 %

USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Wichtigste Ursache für die regionale Variation sind Unterschiede in den sozioökonomischen Bedingungen: in Entwicklungsländern ist die Infektion in der Regel häufiger als in den industrialisierten Ländern und Daten aus den Schwellenländern zeigen eine Abnahme der *H. pylori*-Prävalenz mit zunehmendem Wohlstand. Nach einer Studie aus Russland ist die Prävalenz von *H. pylori* bei unter fünfjährigen Kindern innerhalb einer Dekade wachsenden Wohlstands von 30 % auf 2 % gefallen<sup>120</sup>. Auch in den industrialisierten Ländern finden sich höhere Infektionsraten in den niedrigeren Sozialschichten<sup>15</sup>. Die Infektion mit *H. pylori* erfolgt vermutlich auf oral-oralem oder fäkal-oralem Weg. Die Übertragung geschieht häufig von der Mutter auf das Kind. Weitere Risikofaktoren sind beengte Wohnverhältnisse und mangelhafte Wasserversorgung<sup>13, 84</sup>. Die Prävalenz von *H. pylori* ist höher in älteren Populationen, hierbei handelt es sich allerdings nicht um einen Alterseffekt. Vielmehr erfolgt die Infektion mit *H. pylori* in der Regel in der Kindheit oder Jugend. Danach steigt die Prävalenz nur noch geringfügig an. Die höhere Prävalenz älterer Kohorten erklärt sich somit aus einer höheren Infektionshäufigkeit in der Kindheit<sup>79</sup>.

### 6.2.3 Helicobacter pylori assoziierte Erkrankungen

Die akute Infektion mit *H. pylori* verursacht in der Regel keine unmittelbaren Beschwerden, kann jedoch teilweise bei Kindern zu Durchfall führen und bei Erwachsenen zu vorübergehenden Beschwerden im Oberbauch, Übelkeit sowie Erbrechen. Die Infektion mit *H. pylori* persistiert in den meisten Fällen und führt in diesen Fällen zu einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut. Diese Entzündung bleibt meistens symptomlos, ist jedoch auch ein Risikofaktor für eine Reihe von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts<sup>69</sup>.

#### *Funktionelle Dyspepsie und Reflux*

Bei der funktionellen Dyspepsie treten Symptome wie epigastrische Beschwerden, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, zum Teil Sodbrennen, Aufstoßen auf. Die Diagnose beruht auf dem Ausschluss anderer Ursachen für die Symptome<sup>79</sup>. Die Studienlage deutet auf einen Zusammenhang von *H. pylori* und funktioneller Dyspepsie hin<sup>85, 86</sup>. Entsprechend empfiehlt die European Helicobacter Pylori Study Group eine *H. pylori*-Eradikationstherapie zur Behandlung dyspeptischer Beschwerden<sup>31</sup>.

Nicht eindeutig geklärt ist auch der Zusammenhang von *H. pylori* und der gastroösophagealen Refluxerkrankung mit den Leitsymptomen Sodbrennen und Regurgitation (GERD). Einige Studien deuten auf einen protektiven Effekt von *H. pylori* auf Refluxsymptome und Ösophagitis hin<sup>66, 113, 132</sup>. Dieser protektive Effekt konnte jedoch in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden<sup>103, 97</sup>. Derzeit wird daher nicht davon ausgegangen, dass die Eradikation von *H. pylori* mit einer erhöhten Häufigkeit von Refluxsymptomen einhergeht<sup>69</sup>.

#### *H. pylori und gastroduodenale Geschwüre*

Wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sind die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und/oder die Infektion mit *H. pylori*. In epidemiologischen Studien zeigt sich, dass der Rückgang von *H. pylori*-Infektionen in Folge verbesserter Lebensbedingungen einhergeht mit einem Rückgang der Häufigkeit von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren<sup>133</sup>. Eine Besiedlung mit *H. pylori* erhöht das Risiko für gastroduodenale Ulzera unabhängig von NSAID-Einnahme sowie eine weitere Risikosteigerung durch die Kombination von *H. pylori*-Besiedlung und NSAID-Einnahme<sup>64, 54, 98</sup>. Deutliche Hinweise auf die ursächliche Rolle von *H. pylori* bei der Entstehung von Ulzera ergeben sich zudem aus Therapiestudien. Die Eradikation von *H. pylori* führt in 90 bis 100 % der Fälle zu einer Abheilung von Ulzera und verhindert deren Wiederauftreten<sup>80, 93, 46, 126, 35</sup>.

#### *H. pylori und Magenkarzinom*

Magenkarzinome sind weltweit die dritthäufigste Krebsform bei Männern und die fünfhäufigste bei Frauen mit etwa 900.000 Neuerkrankungen jährlich. In Deutschland ist Magenkrebs die fünfhäufigste Krebserkrankung bei Männern und die siebthäufigste bei Frauen<sup>106</sup>. In den industrialisierten Ländern sinkt die Häufigkeit von Magenkrebs seit einigen Jahrzehnten deutlich. „Abbildung 2: Magenkrebs-Mortalität seit 1950“ zeigt den Rückgang der Mortalität in Deutschland bei Frauen und Männern seit 1950.

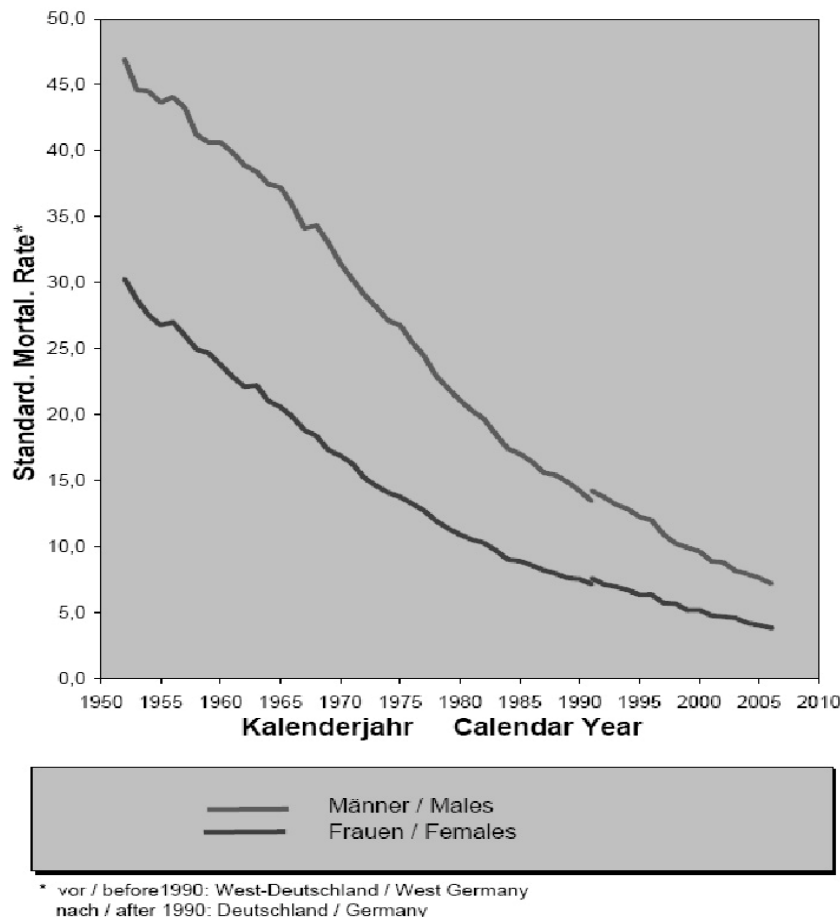


Abbildung 2: Magenkrebs-Mortalität seit 1950<sup>24</sup>

Risikofaktoren für Magenkrebs sind Ernährungsgewohnheiten, insbesondere mangelnder Obst-/Gemüseverzehr, zu viel Salz sowie gepökelte Speisen, Rauchen und hoher Alkoholkonsum<sup>106</sup>. Der Zusammenhang von Magenkrebs und *H. pylori* wurde in einer Reihe von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien untersucht. Elswick hat 2006 in einem Review eine Übersicht bestehender Metaanalysen zu diesem Thema gegeben<sup>30</sup>. Er konnte sechs Arbeiten identifizieren, die auf elf bis 44 Studien basierten. Alle Metaanalysen haben einen signifikanten Zusammenhang von *H. pylori*-Besiedlung und Magenkrebs gefunden mit gepoolten Odds ratios im Bereich von 1,92 bis 2,56. In einer prospektiven Studie wurden 1.526 Patienten, davon 1.246 mit und 280 ohne *H. pylori* mit gastroduodenalen Ulzera, gastrischen Polypen, Dyspepsie über einen Zeitraum von acht Jahren beobachtet. In diesem Zeitraum haben 3 % der infizierten Patienten ein Magenkarzinom entwickelt, wohingegen unter den nichtinfizierten keine Magenkarzinome aufgetreten sind<sup>122</sup>.

#### *H. pylori* und MALT-Lymphome

Die MALT-Lymphome zählen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen und finden sich im Bereich der Schleimhaut verschiedener Organe. Am häufigsten sind sie im Magen lokalisiert. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass in Regionen mit hoher *H. pylori*-Prävalenz auch MALT-Lymphome gehäuft auftreten. Deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang von MALT-Lymphomen und *H. pylori* stammen aus Eradikationsstudien: die Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit MALT-Lymphomen führt in 50 bis 100 % der Fälle zu einer vollständigen Rückbildung der Lymphome<sup>71</sup>.

## 6.2.4 Therapie von Helicobacter pylori

Die Therapie einer H. pylori-Infektion ist bei verschiedenen der oben beschriebenen Krankheitsbilder angezeigt (Tabelle 2: Klinischer Nutzen einer Helicobacter pylori-Eradikation).

Tabelle 2: Klinischer Nutzen einer Helicobacter pylori-Eradikation<sup>39</sup>

Erkrankung/Beschwerden	Nutzen	Evidenz
Gastroduodenale Ulzera	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heilung</li> <li>• Rückfall, Vermeidung</li> <li>• Vermeidung von Blutungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaanalysen</li> </ul>
MALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückbildung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtrandomisierte Beobachtungsstudien</li> <li>• Prospektive Studien</li> </ul>
Dyspepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Management der Beschwerden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaanalysen</li> </ul>
Risiko für Magenkrebs (Familienanamnese; nach Magenkrebs Resektion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung von Magenkrebs, Entstehung oder Rückfall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert kontrollierte Studien</li> <li>• Systematische Reviews</li> </ul>

MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue.

Die Standardbehandlung zur Eradikation von H. pylori besteht aus der sogenannten Tripeltherapie, einer Kombination eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) mit zwei verschiedenen Antibiotika, meistens Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol über einen Zeitraum von sieben Tagen. Mit dieser Therapie wird eine Eradikation in 70 bis 85 % der Fälle erreicht. Wichtigste Risikofaktoren für eine Therapieversagen sind mangelnde Compliance und Antibiotikaresistenz<sup>39, 78, 18</sup>.

## 6.2.5 Diagnostik von Helicobacter pylori

Zur Diagnose einer H. pylori-Infektion stehen eine Reihe von Testverfahren zur Verfügung. Diese Testverfahren lassen sich in invasive und nichtinvasive Methoden einteilen.

### Invasive Methoden

Die invasiven Methoden basieren auf einer direkten Identifikation von H. pylori in Biopsieproben aus Antrum und Corpus, die im Rahmen einer Endoskopie entnommen wurden. Zu den invasiven Verfahren zählen:

#### Histologie

Bei diesem Verfahren werden die Biopsieproben aufbereitet und eingefärbt, so dass H. pylori mit einem Mikroskop erkennbar ist. Dieses Verfahren erlaubt neben dem H. pylori-Nachweis die Beurteilung der Entzündung. Der histologische Nachweis ist in einem Review von El-Zimaity als Goldstandard für die Diagnose von H. pylori vorgeschlagen worden<sup>27</sup>. Allerdings ist der korrekte Nachweis von H. pylori von verschiedenen Faktoren wie dem Ort der Probenentnahme, der Anzahl der Proben, und der Kompetenz des Untersuchers abhängig, so dass die Histologie keinen perfekten Goldstandard darstellt<sup>18</sup>.

#### Urease-Schnelltest

Bei diesem Test wird das Biopsiematerial mit einer harnstoffhaltigen Indikatorflüssigkeit zusammen gebracht. Durch die Harnstoffspaltung von H. pylori entstehen Ammonium und Bikarbonat was zu einem pH-Anstieg (pH = Potentia hydrogenii) in den alkalischen Bereich führt. Dieser pH-Anstieg lässt sich in der Indikatorflüssigkeit innerhalb von einer bis 24 Stunden farblich nachweisen. Der Urease-Schnelltest wird in der Praxis häufig genutzt und es stehen verschiedene Testkits ähnlicher Qualität zur Verfügung<sup>18, 70</sup>.

#### Mikrobiologie

H. pylori kann aus Biopsiematerial gezüchtet und durch Gramfärbung oder biochemische Tests nachgewiesen werden. Neben der H. pylori-Diagnostik erlaubt dieses Verfahren den Test auf Antibiotikaresistenz, was insbesondere nach einer erfolglosen H. pylori-Eradikation relevant ist. Der mikrobiologische Nachweis hat eine sehr hohe Spezifität, ist allerdings weniger sensitiv als der histologische

Nachweis oder der Urease-Schnelltest. Da *H. pylori* außerhalb des Magens nur mit relativ großem methodischem und finanziellem Aufwand kultivierbar ist, wird dieses Verfahren in der Routinediagnostik kaum eingesetzt<sup>70, 105</sup>.

#### *PCR*

Mithilfe der PCR kann *H. pylori*-DNS (DNS = Desoxyribo(se)nukleinsäure) vervielfältigt und nachgewiesen werden. Als Ausgangsmaterial kommen neben Gewebeproben aus Biopsien auch Stuhlproben oder Speichel in Frage. Neben dem *H. pylori*-Nachweis lassen sich auch Antibiotikaresistenzen testen. Das Verfahren weist eine hohe Spezifität auf und hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, wird aber aufgrund des relativ hohen Aufwands derzeit in der Regel nicht in der Routinediagnostik eingesetzt<sup>18, 70, 105</sup>.

#### **Nichtinvasive Methoden**

Die nichtinvasiven Methoden basieren auf einem indirekten Nachweis von *H. pylori* aufgrund bestimmter Eigenschaften des Bakteriums (etwa der Ureaseaktivität) oder der Reaktion des Immunsystems (Nachweis von Antikörpern). Bei diesen Verfahren ist keine Endoskopie notwendig. Zu den nichtinvasiven Methoden zählen:

##### *IgG-Nachweis*

*H. pylori*-Antikörper lassen sich sowohl im Blut als auch im Urin finden. Die Antikörper sind frühestens etwa drei Wochen nach der Infektion nachweisbar, und bleiben auch noch nach der *H. pylori*-Eradikation für längere Zeit nachweisbar, so dass der Test nicht zur Überprüfung von Eradikationstherapien geeignet ist. Es stehen verschiedene Testkits ähnlicher Qualität zur Verfügung. Vorteilhaft sind die Praktikabilität und niedrigen Kosten, Sensitivität und Spezifität liegen allerdings unter der der invasiven Testverfahren<sup>18</sup>.

##### *Stuhl-Antigen-Test*

Mit dem Stuhl-Antigen-Test lassen sich *H. pylori*-Antigene im Stuhl nachweisen. Zum Nachweis wird eine etwa erbsengroße Menge Stuhl benötigt, die mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (EIA) untersucht wird. Der Stuhl-Antigen-Test weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf<sup>78, 18</sup>.

##### *Atemtest*

Der Atemtest basiert auf der Ureaseaktivität von *H. pylori*. Oral zugeführter <sup>13</sup>C- oder <sup>14</sup>C-Harnstoff wird hydrolysiert, markiertes Kohlendioxid wird ausgeatmet und kann im Atem nachgewiesen werden. Bei dem <sup>14</sup>C-Atemtest kommt ein radioaktives Isotop des Kohlenstoffs zum Einsatz was die Auswertung im Vergleich zum <sup>13</sup>C-Verfahren erleichtert. Beim <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird hingegen ein nicht-radioaktives Isotop benutzt, der Test kann somit wiederholt und auch bei Kindern oder schwangeren Frauen eingesetzt werden.

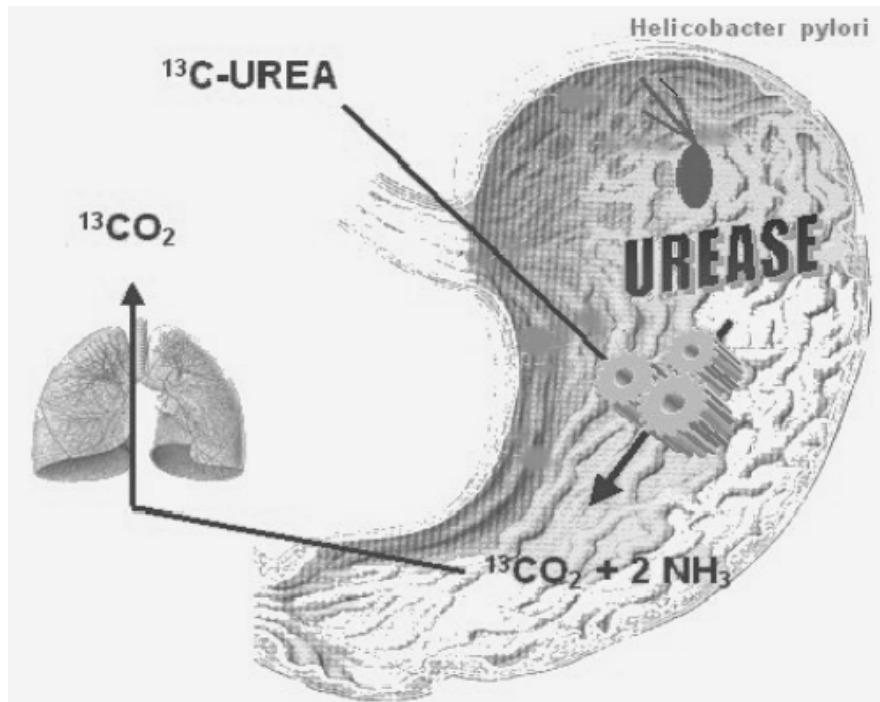


Abbildung 3: Prinzip des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests<sup>90</sup>

CO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxid. NH<sub>3</sub> = Ammoniak.

Es wird empfohlen, dass der Patient mindestens vier Stunden vor der Testdurchführung nüchtern bleibt. Es werden zunächst Basalwerte per Atemprobe bestimmt, danach werden der Harnstoff und ein Testmahl verabreicht. Das Testmahl verzögert die Magenentleerung und verlängert so die Zeit des zugeführten Harnstoffs im Magen. Nach etwa 20 bis 30 Minuten wird erneut eine Atemprobe genommen und mittels Massen- oder Infrarotspektrometer ausgewertet. Für die konkrete Durchführung des Atemtests stehen verschiedene Varianten zur Verfügung, die sich unterscheiden hinsichtlich der Dosierung des Atemstoffs, der Art des Testmahls (in Deutschland wird meistens Orangensaft eingesetzt), der genauen Dauer der Testdurchführung und der Cut-off-Werte für positive Testergebnisse.



Abbildung 4: Nichtdispersives Infrarotspektrometer<sup>91</sup>

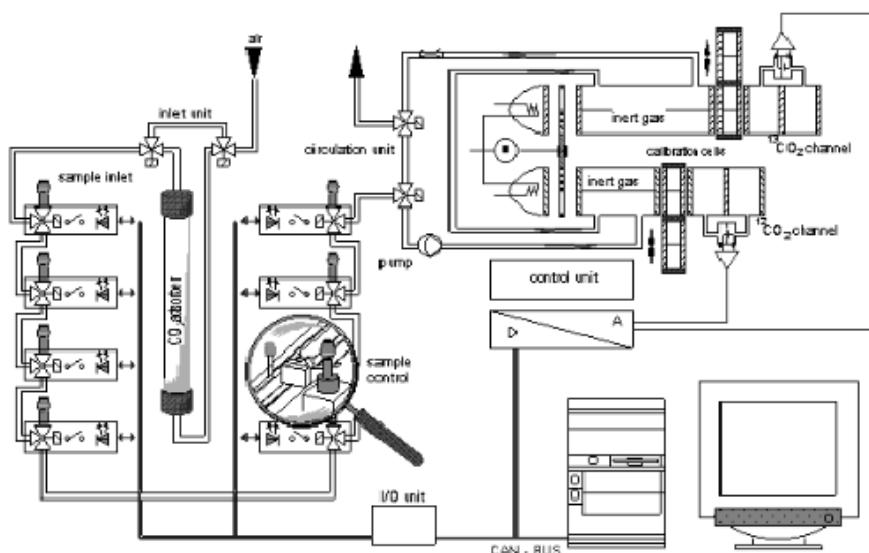


Abbildung 5: Technisch-schematische Darstellung des nichtdispersiven Infrarotspektrometers<sup>9</sup>

Mit Ausnahme des IgG-Nachweises im Blut wird die Qualität aller H. pylori-Tests durch die von Wismut, Antibiotika oder PPI beeinträchtigt. Daher ist eine entsprechende Anamnese vor der H. pylori-Diagnostik erforderlich. Der Maastricht III Konsensus-Konferenz zum Management von H. pylori empfiehlt zur Primärdiagnostik von H. pylori den <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest oder den Stuhl-Antigen-Test sowie mit Einschränkungen den IgG-Nachweis im Blut<sup>78</sup>.

### 6.2.6 Einsatzmöglichkeiten nichtinvasiver Tests zur Untersuchung auf Helicobacter pylori-Infektion in der Primärdiagnostik

Eine Untersuchung auf H. pylori-Infektion ist nur dann durchzuführen, wenn eindeutige Strategien zum Umgang mit dem Testergebnis vorhanden sind. Dies gilt insbesondere für den Einsatz von nichtinvasiven Testverfahren<sup>52</sup>. Aus diesem Grund sollte eine therapieorientierte Diagnostik dazu in der Lage sein, nicht nur eine H. pylori-Besiedlung nachzuweisen, sondern auch das klinische Krankheitsbild derart zu spezifizieren, das daraus die Indikationen für therapeutische Interventionen abzuleiten sind<sup>60</sup>. Dies ist mit nichtinvasiven Testmethoden häufig nicht möglich, so dass im Rahmen der Primärdiagnostik bei unvorbehandelten Patienten nur dann auf eine endoskopische Untersuchung zugunsten nichtinvasiver Tests verzichtet werden sollte, wenn die klinischen Symptome auf eine H. pylori-Infektion hindeuten, aber keine Indikation für eine endoskopische Untersuchung vorliegt oder der Patient einen invasiven Eingriff ablehnt<sup>60</sup>.

Die European Helicobacter Study Group (EHSG) empfiehlt in ihrem Maastricht III Consensus Report für Patienten mit nichtuntersuchten anhaltenden dyspeptischen Beschwerden, die unter 45 Jahre alt sind und keine Alarmsymptome (z. B. Blutung, Dysphagie, Anämie, Gewichtsabnahme) aufweisen sowie für Patienten mit funktionaler Dyspepsie, die alleinige Anwendung eines (nichtinvasiven) diagnostischen Verfahrens zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mit anschließender Eradikationstherapie (Test-and-Treat-Strategie) im Fall eines positiven Befundes<sup>78</sup>. In den Guidelines zum Management der H. pylori-Infektion des American College of Gastroenterology wird diese Strategie für Patienten, die unter 55 Jahre alt sind, bei entsprechender Indikation ebenfalls empfohlen<sup>18</sup>. Die Ergebnisse diverser Studien belegen, dass die Test-and-Treat-Strategie kosteneffektiver und für den Patienten weniger belastend ist<sup>36</sup>.



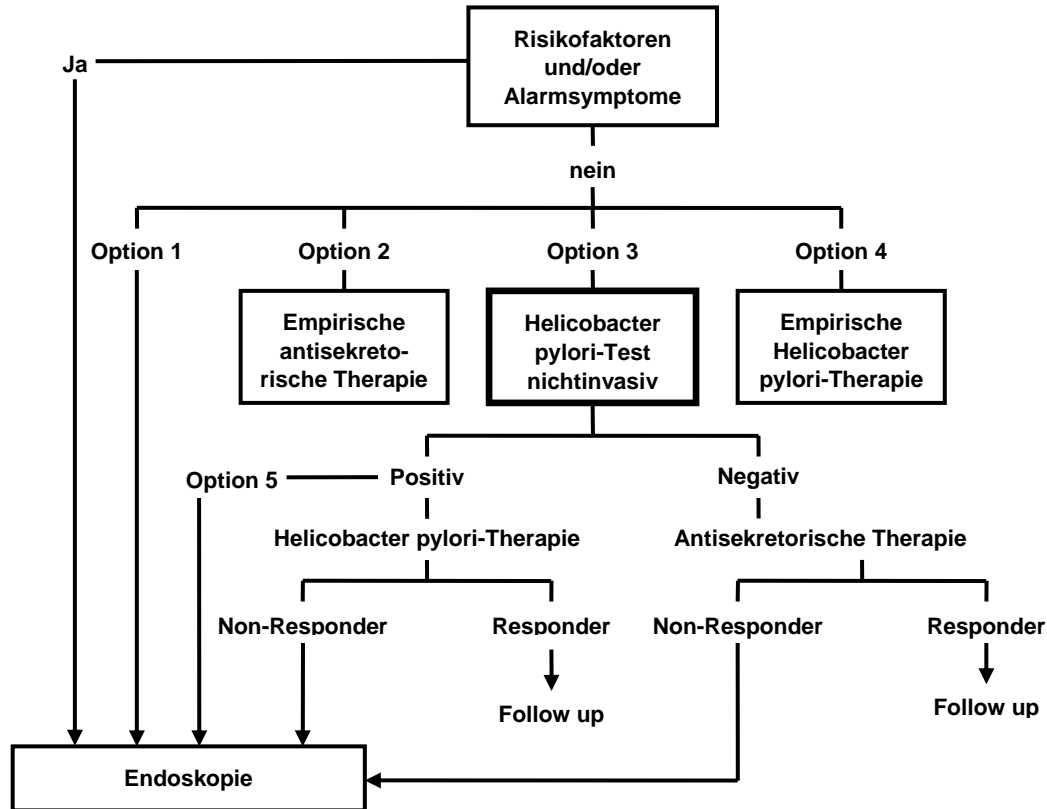


Abbildung 6: Mögliche Strategien der Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen mit dyspeptischen Oberbauchbeschwerden<sup>52</sup>

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung sowie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie lehnen in ihren Leitlinien zu „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ eine Test-and-Treat-Strategie bei Patienten mit nichtuntersuchten anhaltenden dyspeptischen Beschwerden ab, da die bisherigen Untersuchungen in Populationen und unter gesundheitsökonomischen Bedingungen umgesetzt wurden, die mit der Situation in Deutschland nicht hinreichend vergleichbar seien. Insbesondere die relativ niedrige und weiter abnehmende H. pylori-Prävalenz sowie die hohe Verfügbarkeit und die relativ niedrigen Kosten der endoskopischen Diagnostik in Deutschland könnten die ökonomische Tragfähigkeit dieser Behandlungsstrategie gefährden und zu einer über 50-prozentigen Fehlerrate mit falsch negativer klinischer Evaluation führen<sup>33</sup>.

### 6.3 Gesundheitsökonomischer Hintergrund

Die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel sind begrenzt. Deshalb ist es entscheidend, die eingesetzten Ressourcen im Gesundheitssystem rational zu verteilen, d. h. eine optimale Ressourcenallokation zu gewährleisten. Dies ist nur möglich, wenn Über-, Unter- und Fehlversorgungen vermieden<sup>89</sup> sowie knappe Ressourcen wirtschaftlich und effizient verwendet werden. Diese Forderung impliziert, dass der reine medizinische Nutzen als alleiniges Kriterium zur Beurteilung einer Maßnahme nicht ausreichend ist. Vielmehr müssen der Effektivität (= medizinisches Ergebnis) die Kosten der medizinischen Maßnahme gegenübergestellt werden, so dass eine ökonomische Bewertung realisiert werden kann. Dies ist das Anliegen von gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien<sup>110</sup>.

### *Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen*

Das Studiendesign gesundheitsökonomischer Evaluationen ist nicht einheitlich. Es gibt alternative Studienformen, die insbesondere hinsichtlich der unterschiedlichen Berücksichtigung von Kosten- und Nutzenkomponenten systematisiert werden können. Die Wahl der Analyseart ist von Untersuchungsgegenstand und dem Zweck der Studie abhängig. Grundsätzlich kann zwischen Studien ohne vergleichenden Charakter (Kosten-, Krankheitskostenanalyse) und Studien mit vergleichendem Charakter (Kostenvergleichs-, Kosten-Nutzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert-Analyse) grob unterschieden werden. Für die Optimierung der Ressourcenallokation im Gesundheitssystem sind vergleichende Studien erforderlich<sup>112</sup>.

### *Studienperspektive*

Die Grundlage jeder gesundheitsökonomischen Evaluation ist die zutreffende Erfassung der Kosten und Nutzen einer Gesundheitsleistung. Dabei spielt die Wahl der Studienperspektive (z. B. volkswirtschaftliche Betrachtungsweise, Patientensicht, Sicht der Kostenträger) eine entscheidende Rolle<sup>111</sup>. Je nachdem, aus welcher Sicht Kosten und Nutzen ermittelt werden, kann das Untersuchungsergebnis aufgrund von Erfassungs- und Bewertungsunterschieden sehr stark variieren<sup>26</sup>. In diesem Zusammenhang stellt die gesellschaftliche bzw. gesamtwirtschaftliche Perspektive den umfassendsten und neutralsten Ansatz dar und wird deshalb in der wissenschaftlichen Diskussion als Perspektive der Wahl vorgeschlagen<sup>107, 111</sup>. Bei dieser Sichtweise werden alle direkten, indirekten und intangiblen Kosten und Nutzen einbezogen - unabhängig davon, bei wem diese verursacht werden<sup>111</sup>.

### *Zeithorizont*

Das vorherrschende Ziel bei chronischen, wiederkehrenden Magen- und Darmerkrankungen ist die Linderung von Symptomen über einen ausgedehnten Zeitraum. Ökonomische Evaluationen sollten deshalb sowohl akute symptomatische Behandlungen als auch prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung eines Wiederauftretens von Symptomen umfassen<sup>56</sup>. Um die Kosten-Effektivität alternativer Maßnahmen zum Management der H. pylori-Infektion angemessen zu berücksichtigen, sollten idealerweise auch die langfristigen Effekte (z. B. Vermeidung von Folgeerkrankungen, Resistenzentwicklungen) einbezogen werden.

### *Effektivitätsmaß*

Der Nutzen einer Maßnahme besteht zum einen aus monetären Einsparungen, die durch ihren Einsatz erzielt werden (z. B. Ersatz einer kostenintensiven Therapie durch eine kostengünstigere), und zum anderen aus nichtmonetären Größen, die als Nenner in die Kalkulation der Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen eingehen. Hierfür kommen unterschiedliche medizinische und epidemiologische Outcome-Einheiten infrage, wie bspw. erfolgreich behandelte Patienten, gewonnene symptomfreie Tage, gewonnene Arbeitstage, Anzahl vermiedener Karzinome, Veränderung des Blutdrucks oder gewonnene Lebensjahre<sup>47</sup>. In gesundheitsökonomischen Evaluationen von Magen- und Darmerkrankungen werden unterschiedliche Effektivitätsmaße verwendet. In einigen Kosten-Effektivitäts-Analysen wird die Quote geheilter Patienten gemessen oder die Anzahl erwarteter Rückfälle über einen bestimmten Zeitraum. Zwar enthalten beide Messgrößen wichtige Informationen, jedoch kann keines der Maße den vollständigen Nutzen einer alternativen Behandlung abbilden. Weitere Messgrößen, die in gesundheitsökonomischen Evaluationen von gastroenterologischen Erkrankungen eingesetzt werden, sind entweder krankheitsfreie oder symptomfreie Zeit über eine Periode von Follow-ups. Diese Maße bieten den Vorteil, mehrere medizinische Effekte gleichzeitig zu erfassen, nämlich die Schnelligkeit der Heilung, die Dauer der Heilung und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls. Eine weitere ideale Maßeinheit, die bei gastroenterologischen Krankheiten verwendet werden kann, sind qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)<sup>56</sup>.

### *Kosten*

Die Kosten einer medizinischen Maßnahme bemessen sich über den hierfür notwendigen Mitteleinsatz<sup>60, 111</sup>. Eine Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung in der Primärdiagnostik sollte nur erfolgen, wenn eine klare Strategie zum Umgang mit dem Testergebnis besteht und ein positives Testergebnis zu therapeutischen Konsequenzen führt<sup>33, 52</sup>. Deshalb sind im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Evaluation der entsprechenden diagnostischen Methoden neben den Kosten der Durchführung und Auswertung des Diagnosetests idealerweise auch alle relevanten Vor- und Nachteile der an-

schließenden Therapie zu erfassen. In diesem Zusammenhang sind sowohl medizinische als auch soziale und ökonomische Dimensionen zu beachten<sup>95</sup>.

**Tabelle 3: Kosten für Magen-Darm-Erkrankungen<sup>95</sup>**

Kostenart	Kostenursachen
<b>Direkte Kosten</b> (= medizinische Kosten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostik</li> <li>• Medikamentöse Therapie</li> <li>• Operative Maßnahmen</li> <li>• Ärztliche Behandlung</li> <li>• Pflegekosten</li> <li>• Klinikaufenthalt</li> </ul>
<b>Indirekte Kosten</b> (= volkswirtschaftliche Kosten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arbeitsausfall</li> <li>• Krankenhaustagegeld</li> <li>• Lohn- und Gehaltsfortzahlungen</li> <li>• Frühzeitige Berentung</li> <li>• Zukünftige Gesundheitsausgaben durch eine höhere Lebenserwartung</li> <li>• Frühzeitiger Tod</li> <li>• Sterbegeld</li> </ul>
<b>Intangible Kosten</b> (immaterielle Kosten) (= Verlust an Lebensqualität)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Begleiterscheinungen (Nebenwirkungen)</li> <li>• Verlust an Lebensfreude durch <ul style="list-style-type: none"> <li>○ veränderte Lebensweise</li> <li>○ psychische Belastungen (Angst, Schmerz, Kummer)</li> <li>○ Verminderung der Sicherheit, Verträglichkeit, Compliance</li> </ul> </li> </ul>

**Tabelle 4: Krankenhausaufenthalt, Sterbefälle und Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern aufgrund ausgewählter Magen-Darm-Erkrankungen 2006<sup>92</sup>**

	Fälle	Pflegetage aller Fälle	Sterbefälle	Arbeitsunfähigkeitsfälle	Arbeitsunfähigkeitstage
Ulcus ventriculi	50.215	499.330	2.201	10.053	139.792
Ulcus duodeni	29.122	296.211	1.866	7.679	83.617
Gastritis und Duodenitis	97.802	549.829	548	195.409	1.216.267
<b>Gesamt</b>	<b>177.139</b>	<b>1.345.370</b>	<b>4.615</b>	<b>213.141</b>	<b>1.439.676</b>

AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse.

### Sensitivitätsanalysen

Daten, die in eine gesundheitsökonomische Evaluation einfließen, gelten je nach Datenherkunft als unsicher. Zum einen kann der medizinische Alltag grundsätzlich nicht exakt abgebildet werden und zum anderen ist die Herkunft der Daten generell mit Unsicherheit verbunden (z. B. Annahmen). Ein wichtiges Instrument, um den Einfluss unsicherer Annahmen auf das Endergebnis einer Studie zu verdeutlichen sind sogenannte Sensitivitätsanalysen. Hierbei werden anhand einer Variation der Annahmen alternative Ergebnisse kalkuliert<sup>48</sup>. Bezüglich einer gesundheitsökonomischen Evaluation diagnostischer Tests zur Untersuchung auf eine H. pylori-Infektion ist neben den Diagnosekosten, den Therapiekosten, der diagnostischen und therapeutischen Effektivität etc., insbesondere die Prävalenz der H. pylori-Infektion in der Population mit Unsicherheit behaftet. Die Wahrscheinlichkeit, mit dem H. pylori-Bakterium infiziert zu sein, differiert in Abhängigkeit der Einflussgrößen Alter, sozioökonomischer Status, ethnische Herkunft sowie dem Vorliegen H. pylori-assoziierter Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung sehr stark<sup>33</sup>. Da die Frage nach einer adäquaten diagnostisch/therapeutischen Strategie bei Magen-Darm-Erkrankungen im Einzelfall entschieden werden sollte, sind

Kenntnisse über die ökonomische Vorteilhaftigkeit der alternativen Strategien bei variierender H. pylori-Prävalenz von hoher Bedeutung.

*Preisvergleich ausgewählter nichtinvasiver diagnostischer Tests zur Untersuchung auf H. pylori-Infektion in Deutschland*

Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gilt bislang als vergleichsweise kostenintensives diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer H. pylori-Infektion. Der Preis für die Durchführung und Auswertung eines Atemtests (ohne Beratungshonorar u. ä.) betragen in Deutschland für Mitglieder der GKV ca. 39,88 Euro, bzw. 42,25 Euro oder 54,34 Euro, wenn der Test erstattet und nach dem EBM abgerechnet wird<sup>57</sup>. Dabei werden die Kosten für die Durchführung des Tests in Höhe von 2,28 Euro bei der Beispielrechnung zu Gunsten einer besseren Vergleichbarkeit der tatsächlichen Kosten der unterschiedlichen Tests berücksichtigt, obwohl diese seit 2008 mit der Versicherungspauschale abgegolten werden. Grundlage der Berechnung sind die entsprechenden Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM 2009, ein EBM-Punktwert von 3,51 Eurocent sowie ggf. die Materialkosten des INFAL (Institut für biochemische Analytik und NMR Imaging)-Testkits. Letztere Position verursacht die unterschiedlichen Kostenbeträge. Liegen die Kosten für den Bezug des <sup>13</sup>C-Harnstoffs für den Arzt unter der entsprechenden Kostenpauschale für den Bezug der Testsubstanz (z. B. Durchschnittskosten eines INFAL Clinicpacs), dann wird der behandelnde Arzt die entsprechende GOP abrechnen. Andernfalls wird er eine Verordnung für das Arzneimittel verschreiben.

Tabelle 5: Abrechnungsmöglichkeiten des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests nach EBM 2009<sup>57</sup>

Abrechnungsmöglichkeiten nach EBM 2009			
<b>Durchführung</b> (GOP 02400)	<b>2,28 Euro</b> (65 Punkte à 3,51 Eurocent)	<b>2,28 Euro</b> (65 Punkte à 3,51 Eurocent)	<b>2,28 Euro</b> (65 Punkte à 3,51 Eurocent)
<b>Sachkosten für das Arzneimittel</b>	<b>25,60 Euro</b> (Kostenpauschale für den Bezug der Testsubstanz; GOP 40154)	<b>27,97 Euro</b> (Verordnung eines INFAL-Atemtests für Kinder)	<b>40,06 Euro</b> (Verordnung eines INFAL-Atemtests)
<b>Auswertung</b> (GOP 32315)	<b>12,00 Euro</b>	<b>12,00 Euro</b>	<b>12,00 Euro</b>
<b>Gesamt</b>	<b>39,88 Euro</b>	<b>42,25 Euro</b>	<b>54,34 Euro</b>

EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. GOP = Gebührenordnungsposition. INFAL = Institut für biochemische Analytik und NMR Imaging.

Tabelle 6: Direkte Diagnosekosten (ohne Beratungshonorar (u. ä.) nichtinvasiver Tests zur Untersuchung auf Helicobacter pylori-Infektion nach EBM 2009 im Vergleich<sup>57</sup>

<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Stuhl-Antigen-Test	IgG-Nachweis
<b>39,88 Euro bis 54,34 Euro</b> (verschiedene Abrechnungsmöglichkeiten)	<b>23,50 Euro</b> (GOP 32706)	<b>11,10 Euro</b> (GOP 32641)

EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. GOP = GOP = Gebührenordnungsposition. IgG = Immunglobulin G.

Ist der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest nicht erstattungsfähig oder wird über eine private Krankenkasse abgerechnet, dann bestehen hinsichtlich der Durchführung und insbesondere der Auswertung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) diverse Abrechnungsmöglichkeiten. Eine sehr vorsichtige Beispielrechnung - angelehnt an die Kostenberechnung nach dem EBM 2009 und den empfohlenen GOP der GOÄ für die Durchführung und Auswertung des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests<sup>50</sup> - ergibt direkte Kosten von 72,05 Euro, bzw. 74,42 Euro oder 86,51 Euro. Grundlage der Berechnungen ist ein einfacher Gebührensatz. Eine Steigerung des Gebührensatzes ist (insbesondere bei Mitgliedern der Privaten Krankenversicherung) problemlos möglich und wird gewöhnlich auch praktiziert. Dies kann die Kosten des Atemtests (und anderer diagnostische Verfahren zum Nachweis einer H. pylori-Infektion) erheblich anheben. Bereits bei einer Berechnung des zulässigen Gebührensatzes (um den ohne Begründung zulässigen Faktor gesteigerte einfache Gebührensatz) steigen die direkten Durchführungs- und Aus-

wertungskosten (ohne Materialkosten) eines  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests von 46,45 Euro auf 62,01 Euro. Zudem sind bei der Auswertung des Tests nach der GOÄ andere als die empfohlene Abrechnungsmethode möglich.

**Tabelle 7: Abrechnungsmöglichkeiten des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests nach GOÄ**

<b>Ausgewählte Abrechnungsmöglichkeiten nach GOÄ</b>			
<b>Durchführung</b> (GOP A 619; 1-fach)	<b>13,23 Euro</b>	<b>13,23 Euro</b>	<b>13,23 Euro</b>
<b>Sachkosten für das Arzneimittel</b>	<b>25,60 Euro</b> (Kostenpauschale für den Bezug der Testsubstanz; analog GOP 40154 EBM)	<b>27,97 Euro</b> (Verordnung eines INFAL-Atemtests für Kinder)	<b>40,06 Euro</b> (Verordnung eines INFAL-Atemtests)
<b>Auswertung</b> (GOP A 3783; 1-fach)	<b>33,22 Euro</b>	<b>33,22 Euro</b>	<b>33,22 Euro</b>
<b>Gesamt</b>	<b>72,05 Euro</b>	<b>74,42 Euro</b>	<b>86,51 Euro</b>

EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte. GOP = Gebührenordnungsposition. INFAL = Institut für biochemische Analytik und NMR Imaging.

## 6.4 Forschungsfragen

Der vorliegende HTA-Bericht analysiert den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren.

### 6.4.1 Forschungsfragen medizinischer Teil

**ME1** Wie effektiv ist die Untersuchung auf *H. pylori* mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests in der primären Diagnostik hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu anderen diagnostischen Testverfahren?

Die Bewertung der Studienqualität erfolgt anhand der „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy“-Checkliste des „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Steering Committee“<sup>8</sup>. Aus dieser Checkliste folgen Mindestanforderungen an die methodische Qualität der Publikationen.

### 6.4.2 Forschungsfragen gesundheitsökonomischer Teil

Vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen kommt der Beurteilung der Kosten-Nutzen-Effekte des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu anderen invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren besondere Bedeutung für die politische Entscheidungsfindung zu. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive soll daher folgenden Fragen nachgegangen werden:

**ÖK1** Wie ist die Kosten-Effektivität der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

**ÖK2** Welche Kriterien und Parameter sollten in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien zur Kosten-Effektivität des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden, damit die Ergebnisse als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der kosteneffektivsten therapieorientierten Diagnostik im Einzelfall dienlich sind?

**ÖK3** Welche gesundheitspolitischen Schlussfolgerungen, insbesondere hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest, ergeben sich aus den vorliegenden gesundheitsökonomischen Informationen zur Kosten-Effektivität des Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

**ÖK4** Wo besteht weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf?

In diesem Zusammenhang muss zunächst untersucht werden, ob anhand der bislang vorliegenden ökonomischen Studienevidenz eine eindeutige Beantwortung dieser Fragen möglich ist. Dabei sind insbesondere das Design, die methodische Transparenz und Qualität der einzelnen Publikationen kritisch zu bewerten. Außerdem muss hinterfragt werden, ob die Übertragbarkeit relevanter internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben ist. Erst danach kann geklärt werden, inwieweit die bisher vorliegenden Informationen als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen verwendbar sind und wo weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf besteht.

### 6.4.3 Forschungsfragen ethischer Teil

**ETH1** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests zu berücksichtigen?

**ETH2** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich einer Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest beim Management der Dyspepsie zu berücksichtigen?

**ETH3** Welche ethischen Aspekte sind im Zusammenhang mit invasiven Diagnoseverfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung zu berücksichtigen?

## 6.5 Methodik

### 6.5.1 Methodik der Literaturrecherche

#### 6.5.1.1 Systematische elektronische Datenbankrecherche

##### Suchbegriffe und Recherchestrategie

Um den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der der Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren beurteilen zu können, wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 03.09.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden 28 Datenbanken durchgeführt:

Deutsches Ärzteblatt (AR96); CCMed (CC00); NHS-CRD-DARE (CDAR94); DAHTA-Datenbank (DAHTA); gms Meetings (GM03); Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05); NHS-CRD-HTA (INAHTA); Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97); Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank (KP05); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); MEDIKAT (MK77); SOMED (SM78); Springer-Verlagsdatenbank (SP97); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Cochrane Library – Central (CCTR93); MEDLINE (ME60); CAB Abstracts (CV72); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); GLOBAL Health (AZ72); AMED (CB85); IPA (IA70); Derwent Drug Backfile (DH64); EMBASE (EM74); EMBASE Alert (EA08); Derwent Drug File (DD83); ISTEP + ISTEP/ISSHP (II78); SciSearch (IS74); BIOSIS Previews (BA26).

Auf Basis der Suchbegriffe (siehe Anhang) werden vier Recherchen ohne Einschränkung der Sprache und des Zeitraums durchgeführt. Die Recherchestrategie ist im Anhang ersichtlich.

#### 6.5.1.2 Handrecherche

Neben der systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wurde von den Autoren eine Handrecherche u. a. über die Referenzlisten der identifizierten Studien, in der Datenbank PubMed und über die Suchmaschine google scholar durchgeführt.

#### 6.5.1.3 Anschreiben

Des Weiteren wurde von den Autoren eine Anfrage an Unternehmen durchgeführt. Bezüglich unveröffentlichter klinischer oder ökonomischer Studien wurden am 10.07.2008 die folgenden Unternehmen und Institutionen angeschrieben:

- European Helicobacter Study Group, Prof. Ernst Kuipers, Erasmus MC University Medical Center PO Box 2400, 3000 CA Rotterdam.
- Nationales Referenzzentrum für Helicobacter Pylori, Prof. Dr. med. Manfred Kist, Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg.

- Bundesverband Medizintechnologie e. V., Reinhardstraße 29b, 10117 Berlin.
- DVMT (Deutscher Verband für manuelle Therapie) Geschäftsstelle, Dr. Thomas Becks, Stresemannallee 15, 60596 Frankfurt/Main.
- INFAl GmbH, Universitätsstraße 142, 44799 Bochum.
- Bundesverband Gastroenterologie Deutschland e. V., Olivaer Platz 7, 10707 Berlin.
- Bundesverband Deutscher Internisten e. V., Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden

## 6.5.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

### 6.5.2.1 Allgemeine Einschlusskriterien

#### *Studienpopulation, -größe, -dauer*

Im Rahmen dieses HTA werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation, -größe und -dauer vorgenommen.

#### *Zielintervention und Vergleichsbehandlung*

Die Zielintervention ist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest als primärdiagnostisches Testverfahren bei der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung. Es werden ausschließlich Studien herangezogen, in denen der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest berücksichtigt und aktiv mit anderen geeigneten diagnostischen Methoden verglichen wird. Dabei muss es sich um die Primärdiagnostik von *H. pylori* handeln.

### 6.5.2.2 Medizinische Einschlusskriterien

Neben den allgemeinen Einschlusskriterien gelten für die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit folgende weitere Einschlusskriterien:

#### **Studientypen**

##### *Primärstudien*

Zur Wirksamkeitsbeurteilung werden nur kontrollierte Studien eingeschlossen. Sollten nicht alle Patienten alle Tests erhalten, muss eine randomisierte Zuordnung zu den jeweiligen Testverfahren erfolgen. In diesem Fall werden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt. Eine Verblindung der unterschiedlichen diagnostischen Methoden ist aufgrund ihrer Beschaffenheit nicht möglich.

##### *Systematische Reviews*

Eingeschlossen werden Metaanalysen sowie systematische Reviews, die auf einer systematischen und dokumentierten Literaturrecherche und -bewertung basieren und bei denen die Art der Informationssynthese angegeben ist. Eine Auswertung dieser Reviews erfolgt nur, wenn diese zusätzliche Informationen liefern.

#### **Medizinische Outcomes**

Es werden nur Studien einbezogen, in denen die Zielgrößen Sensitivität und Spezifität der verglichenen diagnostischen Methoden angegeben sind. Als Goldstandard ist dabei eines der biopsiebasierten Testverfahren heranzuziehen.

### 6.5.2.3 Ökonomische Einschlusskriterien

Neben den allgemeinen Einschlusskriterien gelten für die ökonomische Bewertung folgende weitere Einschlusskriterien:

#### **Studientypen**

Grundsätzlich werden die gesundheitsökonomischen Untersuchungen wie folgt unterschieden:

##### *Kostenvergleichsanalyse*

Bei der Kostenvergleichsanalyse wird der Ressourcenverbrauch zweier Technologien verglichen, die zu gleichwertigen medizinischen Behandlungsergebnissen gelangen. Diese Form der Wirtschaftlichkeitsuntersuchung ist nur bei klaren medizinischen Erfolgsparametern (Heilung, Operation etc.) anwendbar, da hier Maßnahmen zu einem identischen Ergebnis führen müssen. Gerade in stationären Einrichtungen mit klaren Therapiezielen haben sich Kostenvergleichsanalysen bewährt, um unter den

geltenden Budgetbedingungen das höchste Maß an Wirtschaftlichkeit bei zumindest gleich bleibender medizinischer Qualität zu erzielen.

#### *Kosten-Nutzen-Analyse*

Die Kosten-Nutzen-Analyse stellt den Kosten einer Maßnahme den in Geldeinheiten bewerteten Nutzen gegenüber. Diese monetäre Umrechnung eines nichtmonetären Nutzens ist die große Problematik im medizinischen Umfeld. So müsste z. B. der monetäre Wert eines vermiedenen Schlaganfalls im Rahmen der Re-Infarkt-Vorsorge berechnet werden, was nicht ganz einfach ist. Weitaus schwieriger zu beurteilen sind gesundheitliche Effekte, die sich im Wesentlichen auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Hier bieten sich Methoden wie die Zahlungsbereitschaft (willingness-to-pay) an. Insgesamt wird die Kosten-Nutzen-Analyse häufig als generelles Synonym für gesundheitsökonomische Evaluationsformen genutzt.

#### *Kosten-Effektivitäts-Analyse*

Um die kritisch betrachtete monetäre Nutzenbewertung in Kosten-Nutzen-Analysen zu umgehen und sich gleichzeitig von der Annahme der absolut gleichwertigen Behandlungsergebnisse zu lösen, wurde die Kosten-Effektivitäts-Analyse entwickelt. Hier werden die nichtmonetär bewertbaren medizinischen bzw. gesundheitlichen Komponenten in klar definierten medizinischen Erfolgsgrößen gemessen und den Kosten gegenübergestellt (z. B. Zunahme symptomfreier Tage).

#### *Kosten-Nutzwert-Analyse*

Neben den klar definierten medizinischen Erfolgsparametern, welche die klinischen Beziehungsgrößen für die ökonomischen Kostengrößen in der Kosten-Effektivitäts-Analyse bilden, stellen Lebensqualität und Lebenserwartung weitere Bezugspunkte für ökonomische Evaluationen dar. Der Nutzwert einer Intervention wird aus Perspektive des Patienten bzw. dessen Angehörigen bei der Kosten-Nutzwert-Analyse als Zielparameter eingesetzt. Zusätzlich erfolgt eine Normierung des Behandlungsergebnisses (z. B. Kosten pro gewonnenem qualitätskorrigierten Lebensjahr/Kosten pro QALY), so dass jede medizinische Maßnahme nach dem gleichen Muster bewertet und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet wird.

Für die gesundheitsökonomische Beurteilung werden nur vollständige gesundheitsökonomische Evaluationsstudien berücksichtigt. Reine Kostenstudien werden von der Betrachtung ausgeschlossen. D. h., es muss eine Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen bzw. Nutzwerten oder eine Gegenüberstellung von Kosten und klar definierten, gemessenen medizinischen Erfolgsgrößen in der Studie erfolgen. Ausnahmen stellen Kostenvergleichsanalysen dar, in denen belegt werden kann, dass der Einsatz unterschiedlicher Technologien jeweils zu einem identischen Ergebnis führt. Diese Studien werden ebenfalls eingeschlossen.

#### **Ökonomische Outcomes**

Einschlusskriterien für die gesundheitsökonomische Betrachtung sind die Zielparameter Kosten-Effektivität, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Effektivität könnte in diesem Zusammenhang bspw. der prozentuale Anteil tatsächlich richtiger Diagnoseresultate sein oder im Fall einer Diagnose- und Behandlungsstrategie der prozentuale Anteil geheilter Symptome bzw. geheilter Patienten), Kosten-Nutzen- und Kosten-Nutzwert-Beziehungen. In speziellen Fällen (Nachweis einer identischen medizinischen Effektivität) genügen die Kosten pro Patient als ökonomisches Outcome.

### **6.5.3 Informationsbewertung**

Die Literaturtitel und Abstracts identifizierter Publikationen werden auf der Basis der Themenstellung systematisch durch zwei unabhängige Gutachter auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hängt damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung der Studienqualität erfolgt anhand der „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy“ Checkliste des „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Steering Committee“.<sup>8</sup> Aus dieser Checkliste folgen Mindestanforderungen an die methodische Qualität der Publikationen. Abgefragt wird unter anderem die Relevanz der Forschungsfrage für die eigenen Fragestellungen. Geprüft wird des Weiteren die Qualität der Informationsgewinnung, eine Bewertung der Information sowie



Fragen der quantitativen und qualitativen Informationssynthese. Untersucht wird zudem die Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse auf die vorliegende Untersuchungsanforderung. Bei Diagnosestudien wird zuerst die Beschreibung der Ausgangssituation geprüft, danach die Durchführung der Prüfung sowie die Ergebnispräsentation. Ergebnisparameter werden am Ende diskutiert.

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wird anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Diskrepanzen zwischen Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst.

Bei den gesundheitsökonomischen Studien wird geprüft, ob die Fragestellung und der Evaluationsrahmen den ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellen. Betrachtet werden im Besonderen die Analysemethoden und die Güte der Modellierung. Ein weiteres Einschlusskriterium stellen die zu erwartenden Gesundheitseffekte dar. Die Kosten müssen gründlich beschrieben und ermittelt werden. Eine ökonomische Studie muss des Weiteren bei der Behandlung von Unsicherheiten über Sensitivitätsanalysen Parameter evaluieren. Ein weiterer Beobachtungsschwerpunkt liegt auf der Ergebnispräsentation und dem Diskussionsteil der einzuschließenden Studie. Letztlich müssen die Schlussfolgerungen einer Überprüfung standhalten und dem vorangehenden entsprechen.

Auch bei Publikationen mit ethischem oder rechtlichem Schwerpunkt sind diese Fragestellungen ausreichend zu untersuchen.

## **6.6 Ergebnisse**

### **6.6.1 Quantitative Ergebnisse**

#### ***Ergebnisse der systematischen elektronischen Datenbankrecherche***

*Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur*

Insgesamt ergibt die systematische Datenbankrecherche des DIMDI 1.153 Treffer, die in Form einer Reference-Manager-Datei digital zur Verfügung gestellt wird. Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe werden 1.035 medizinische, 117 ökonomische und ein ethischer/rechtlicher Treffer identifiziert. Die Zusammenfassungen der so identifizierten Veröffentlichungen werden auf ihre Relevanz für das Thema und die daraus abgeleiteten Forschungsfragen untersucht.

*Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur*

Die Zusammenfassungen werden nach Duplikaten untersucht. Als Duplikate identifizierte Veröffentlichungen werden aus der Trefferliste entfernt. Nach Durchsicht der Überschriften und Zusammenfassungen der so ermittelten Veröffentlichungen in einer Reference-Manager Datei werden 99 medizinische, 39 ökonomische und 0 ethische/rechtliche/soziale Texte identifiziert und als Volltexte beim DIMDI in Bestellung gegeben.

*Ergebnis der Zweitselektion: Anzahl der ein-/ausgeschlossenen Literatur*

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Fragestellung sowie der methodischen Qualität werden von den 99 medizinischen Volltexten insgesamt 30 Publikationen ein- und 69 Publikationen ausgeschlossen. Für den ökonomischen Teilbereich werden aus den 39 ökonomischen Volltexten fünf Publikationen ein- und 34 Publikationen ausgeschlossen.

#### ***Ergebnis der Handrecherche***

Im Rahmen der Handrecherche können vier weitere ökonomische Publikationen identifiziert werden, die sich als relevant für die vorliegenden Fragestellungen erweisen und den methodischen Qualitätsansprüchen genügen.

#### **Anschreiben an Unternehmen**

Von den angeschriebenen Unternehmen bzw. Institutionen sind bis zur Erstellung des vorläufigen Endberichts (Stand: 18.05.2009) Rückmeldungen von der EHSg und dem NRZ für H. pylori eingegangen. Beide Institutionen können jedoch keine relevante Literatur zur Verfügung stellen.

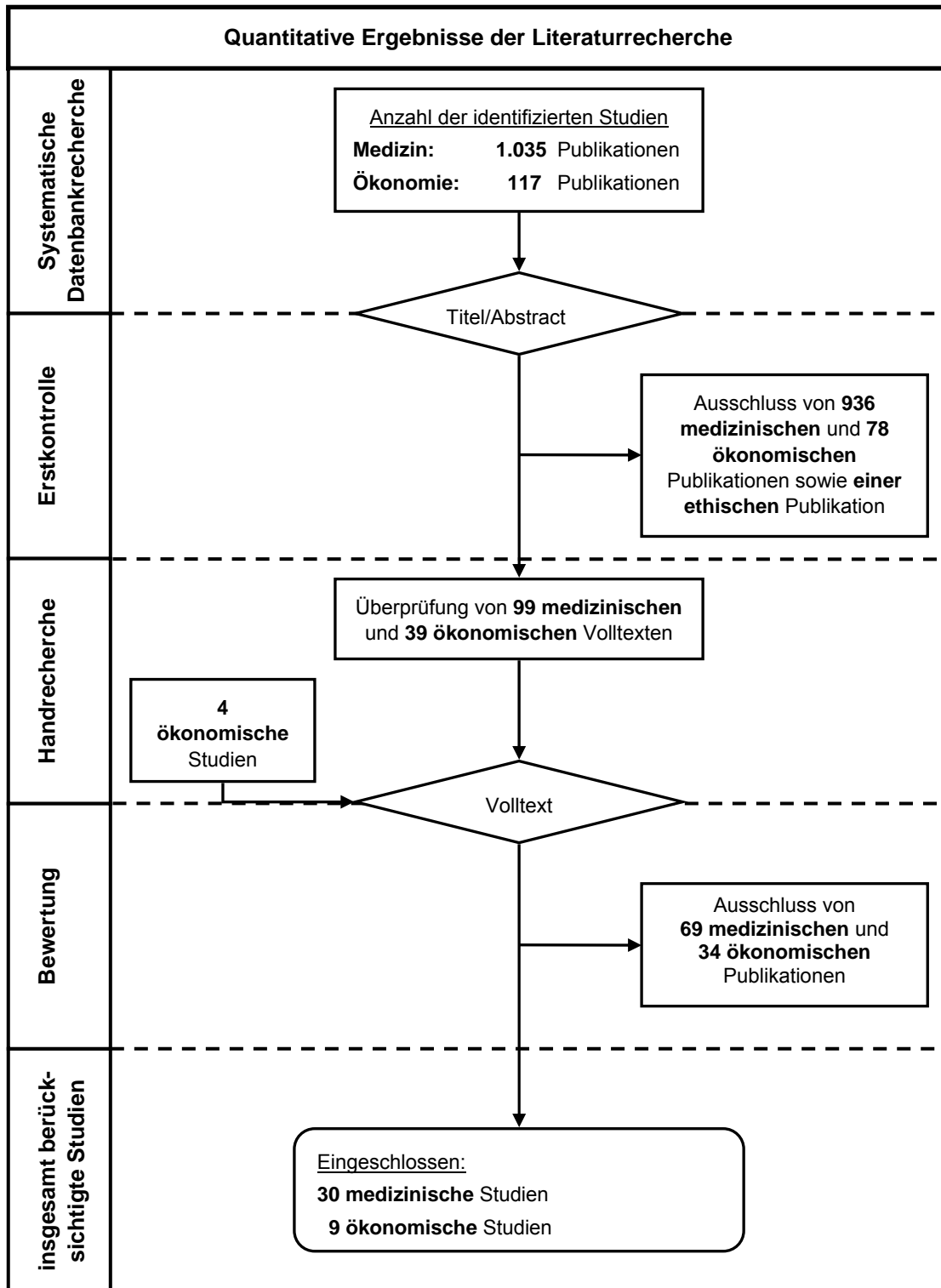


Abbildung 7: Fließdiagramm zu den einzelnen Phasen der Studienselektion

## 6.6.2 Qualitative Ergebnisse

### 6.6.2.1 Eingeschlossene medizinische Publikationen

#### 6.6.2.1.1 Überblick über die eingeschlossenen medizinischen Studien

Auf Basis der definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden 30 medizinische Studien für den vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt.

Dabei werden in 15 Studien die Testkriterien für erwachsene Personen untersucht (darunter eine Studie bei Personen mit partieller Gastrektomie, eine Studie bei Personen mit Leberzirrhose und eine Studie bei Personen mit blutenden Magengeschwüren) und 14 Studien haben Kinder sowie Jugendliche untersucht (eine weitere Studie hat keine Angaben zum Altersbereich der Patienten gemacht).

In den 30 Studien wird der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest 19-mal mit dem IgG-Nachweis, 13-mal mit dem Stuhl-Antigen-Test, zehnmal mit dem Urease-Schnelltest, dreimal mit der Histologie, zweimal mit der PCR und einmal mit dem <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest verglichen.

Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossene medizinische Literatur

Autor/Jahr	Fallzahl	Altersbereich	Goldstandard	Testverfahren
Adamek 1994	50	20-90	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest
Andersen 1998	97	18-85	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, PCR, IgG (EIA & WB)
Bielanski 1996	114	Nicht angegeben	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, <sup>14</sup> C-Harnstoff-Atemtest
Bilal 2007	90	17-70	Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, Histologie
Cardinali 2003	161	1-18	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test
Cohen 1999	178	20-82	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG
Corvaglia 1999	146	0,2-18	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG
Day 2003	22	8-18	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG, Stuhl-Antigen-Test
Dondi 2006	184	0,2-5,5	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test
Eltumi 1999	50	4-16	Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, IgG
Frenck 2008	100	2-17	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG, Stuhl-Antigen-Test
Hafeez 2007	54	5-12	Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test
Hino 2004	92	1,5-18	Histologie oder Urease-Schnelltest	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test
Kato 2004	123	2-17	Histologie oder Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test
Konstantopoulos 2001	145	0,5-18	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test

Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossene medizinische Literatur - Fortsetzung

Autor/Jahr	Fallzahl	Altersbereich	Goldstandard	Testverfahren
Kubota 2001	42	38-87	Mikrobiologie und Urease-Schnelltest	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Histologie
Labenz 1993	110	17-92	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest
Labenz 1996	70	18-25	Histologie oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest
Logan 1991	195	14-82	Histologie, Mikrobiologie, Urease-Schnelltest	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG
McNamara 1999	54	19-81	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG, Stuhl-Antigen-Test
Megraud 2005	316	2-17	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG, Stuhl-Antigen-Test
Monteiro 2004	104	17-87	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG (EIA & WB), Stuhl-Antigen-Test
Parejo 1998	65	4-19	Mikrobiologie oder Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, IgG
Pilotto 2000	100	65-96	Mikrobiologie, Histologie, Urease-Schnelltest (2 von 3)	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG
Sanchez-Mete 2003	53	61±12	Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, IgG
Toporowaska 2005	76	4-18	Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG, Stuhl-Antigen-Test
Vandenplas 1992	95	2-15	Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, IgG, Histologie
Weijnen 2001	136	43	Urease-Schnelltest und Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, IgG
Wildner-Christensen 2001	139	59-71	Histologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, IgG
Wu 2005	254	19-89	Histologie & Urease-Schnelltest oder Mikrobiologie	<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test

EIA = Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest. IgG = Immunglobulin G. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. WB = Western Blot.

#### 6.6.2.1.2 Adamek et al.<sup>1</sup>

Die Studie von Adamek et al.<sup>1</sup> hat 50 Patienten im Altersbereich von 20 bis 90 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 9: Adamek et al.<sup>1</sup>

<b>Titel</b>	<b>Modifizierter <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Diagnostik der Helicobacter-pylori Besiedlung der gastralen Mucosa</b>
Journal	Deutsche medizinische Wochenschrift
Jahr	1994
Fallzahl	50
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	56 % (28) Frauen
Altersbereich	20 bis 90
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Manifeste Gerinnungsstörungen - Keimsupprimierende Therapie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Meritene Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 4
Vergleichstest	Urease-Schnelltest
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,3 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	91,3 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	96,3 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	100 %
Signifikanz	Nicht angegeben

### 6.6.2.1.3 Andersen et al.<sup>2</sup>

Die Studie von Andersen et al.<sup>2</sup> hat 97 Patienten im Altersbereich von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 10: Andersen et al.<sup>2</sup>

<b>Titel</b>	<b>An analysis of seven different methods to diagnose Helicobacter pylori infections</b>
Journal	Scandinavian journal of gastroenterology
Jahr	1998
Fallzahl	97
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	46 % (45) Frauen
Altersbereich	Frauen: 21 bis 85, Männer: 18 bis 75
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Vorherige H. pylori-Eradikation - Vorherige Magengeschwür-OP
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie

Tabelle 10: Andersen et al.<sup>2</sup> - Fortsetzung

Titel	An analysis of seven different methods to diagnose Helicobacter pylori infections
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Käsesandwich Atemtest nach (Minuten): 15, 30, 45, 60 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	- Urease-Schnelltest (nach 1 h und nach 24 h) - PCR - IgG-Nachweis (Western Blot und EIA)
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	87 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	90 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest (1 h/24 h)	82 %/84 %
Spezifität: Urease-Schnelltest (1 h/24 h)	100 %/100 %
Sensitivität: PCR	90 %
Spezifität: PCR	82 %
Sensitivität: IgG-Nachweis (Western Blot/EIA)	100 %/81 %
Spezifität: IgG-Nachweis (Western Blot/EIA)	80 %/78 %
Signifikanz	Nicht angegeben

EIA = Enzymgekoppelter Immunsorptionsassay. H = Stunde. H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. OP = Operation. PCR = Polymerase-Kettenreaktion.

#### 6.6.2.1.4 Bielanski et al.<sup>5</sup>

Die Studie von Bielanski et al.<sup>5</sup> hat 114 Personen eingeschlossen. Der Altersbereich der Patienten und die Geschlechtsverteilung sowie die Methode, nach der die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 11: Bielanski et al.<sup>5</sup>

Titel	New approach to 13C-urea breath test: capsule-based modification with low-dose of 13C-urea in the diagnosis of Helicobacter pylori infection
Journal	Journal of physiology and pharmacology
Jahr	1996
Fallzahl	114
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	Nicht angegeben
Altersbereich	Nicht angegeben
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Schwangerschaft - Vorherige Magen-OP - Einnahme von Bismut oder Antibiotika 4 Wochen vor Studie - Einnahme von PPI oder H <sub>2</sub> -Blockern 2 Wochen vor Studie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Infrarotspektrometer Urea-Dosis: 38 mg Testmahl: nicht angegeben Atemtest nach (Minuten): 10, 20, 30 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	<sup>14</sup> C-Harnstoff-Atemtest

Tabelle 11: Bielanski et al.<sup>5</sup> - Fortsetzung

Titel	New approach to 13C-urea breath test: capsule-based modification with low-dose of 13C-urea in the diagnosis of Helicobacter pylori infection
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	92 %
Sensitivität: <sup>14</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97 %
Spezifität: <sup>14</sup> C-Harnstoff-Atemtest	92 %
Signifikanz	Nicht angegeben

OP = Operation. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

#### 6.6.2.1.5 Bilal et al.<sup>6</sup>

Die Studie von Bilal et al.<sup>6</sup> hat 90 Patienten im Altersbereich von 17 bis 70 Jahren eingeschlossen und randomisiert. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 12: Bilal et al.<sup>6</sup>

Titel	Accuracy of non-invasive 13C-Urea Breath Test compared to invasive tests for Helicobacter pylori detection
Journal	Journal of the College of Physicians and Surgeons - Pakistan
Jahr	2007
Fallzahl	90
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	12 % (11) Frauen
Altersbereich	17 bis 70
Einschluss	Randomisiert
Einschlusskriterien	- Ab 15 Jahren - Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Aktuelle Einnahme von Antibiotika, PPI, H <sub>2</sub> -Blockern oder Antazida
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Ensure (Abbot Laboratories, USA) Atemtest nach (Minuten): 10, 20, 30 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	Urease-Schnelltest, Histologie
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	55 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	100 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	67 %
Sensitivität: Histologie	97 %
Spezifität: Histologie	49 %
Signifikanz	Nicht angegeben

PPI = Protonenpumpeninhibitoren. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

#### 6.6.2.1.6 Cardinali et al.<sup>16</sup>

Die Studie von Cardinali et al.<sup>16</sup> hat 161 Patienten im Altersbereich von einem bis 18 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 13: Cardinali et al.<sup>16</sup>

<b>Titel</b>	<b>Evaluation of [13C]urea breath test and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country</b>
Journal	Journal of clinical microbiology
Jahr	2003
Fallzahl	161
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	53 % (85) Mädchen
Altersbereich	1 bis 18
Einschluss:	Konsekutiv
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie & Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Infrarotspektrometer Urea-Dosis: 75 mg (50 mg für Kinder < 30 kg) Testmahl: Orangensaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ ‰: 4
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	93,8 % (95 % KI: 82,0-99,8)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	99,1 % (95 % KI: 94,4-99,9)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	96,9 % (95 % KI: 82,0-99,8)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	100 % (95 % KI: 93,9-100)
Signifikanz	Nicht angegeben

KI = Konfidenzintervall.

**6.6.2.1.7 Cohen et al.<sup>20</sup>**

Die Studie von Cohen et al.<sup>20</sup> hat 178 Patienten im Altersbereich von 20 bis 82 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden mit Signifikanztests berichtet, allerdings nicht getrennt für Sensitivität und Spezifität, sondern nur für die kombinierte Richtigkeit der diagnostischen Tests.

Tabelle 14: Cohen et al.<sup>20</sup>

<b>Titel</b>	<b>Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests and a commercially available 13C urea breath test, for diagnosis of Helicobacter pylori</b>
Journal	Helicobacter
Jahr	1999
Fallzahl	178
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	56 % (99) Frauen
Altersbereich	20 bis 82
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Bismut oder Antibiotika 4 Wochen vor Studie - Helicobacter pylori-Eradikation
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie



Tabelle 14: Cohen et al.<sup>20</sup> - Fortsetzung

Titel	Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests and a commercially available <sup>13</sup> C urea breath test, for diagnosis of Helicobacter pylori
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: nicht angegeben Urea-Dosis: nicht angegeben Testmahl: Pudding Atemtest nach (Minuten): 30, 40 Cut-off $\delta$ ‰: nicht angegeben
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut (4 Verfahren)
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97 % (95 % KI: 94-100)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	94 % (95 % KI: 87-100)
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	FlexSure: 88 % (95 % KI: 82-94) QuickVue: 95 % (95 % KI: 91-99) Pyloristat: 96 % (95 % KI: 92-99) Quidel: 86 % (95 % KI: 80-92)
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	FlexSure: 77 % (95 % KI: 66-88) QuickVue: 79 % (95 % KI: 68-89) Pyloristat: 75 % (95 % KI: 63-87) Quidel: 87 % (95 % KI: 78-96)
Signifikanz	Richtigkeit: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest > IgG-Nachweis (p = 0,03-0,001)

IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall.

#### 6.6.2.1.8 Corvaglia et al.<sup>21</sup>

Die Studie von Corvaglia et al.<sup>21</sup> hat 146 Patienten im Altersbereich von 0,2 bis 18 Jahren eingeschlossen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien und die Methode nach der die Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle berichtet.

Tabelle 15: Corvaglia et al.<sup>21</sup>

Titel	Accuracy of serology and <sup>13</sup> C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori in children
Journal	The Pediatric infectious disease journal
Jahr	1999
Fallzahl	146
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	45 % (62) Mädchen
Altersbereich	0,2 bis 18
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 2 mg/kg Körpergewicht Testmahl: Schokoladeneis, Säuglingsnahrung Atemtest nach (Minuten): 5, 10, 20, 30 Cut-off $\delta$ ‰: 3,5
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	79 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	92 %
Signifikanz	Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest > IgG-Nachweis (p < 0,01) Spezifität: nicht signifikant

IgG = Immunglobulin G.

**6.6.2.1.9 Day et al.<sup>22</sup>**

Die Studie von Day et al.<sup>22</sup> hat 22 Patienten im Altersbereich von acht bis 18 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet. Die Ergebnisse für den Stuhl-Antigen-Test beruhen auf nur acht Patienten.

**Tabelle 16: Day et al.<sup>22</sup>**

Titel	Use of LARA-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children and adolescents: a preliminary study
Journal	Canadian Journal of Gastroenterology
Jahr	2003
Fallzahl	22
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	50 % (11) Mädchen
Altersbereich	8 bis 18
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika 4 Wochen vor Studie - Aktuelle PPI- oder H <sub>2</sub> -Blocker-Einnahme - H. pylori-Infektion
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Apfelsaft Atemtest nach (Minuten): 20, 30, 60 Cut-off δ ‰: 6,7
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut, Stuhl-Antigen-Test (8 Kinder)
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	75 % (95 % KI: 35-97)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 % (95 % KI: 75-100)
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	100 % (95 % KI: 64-100)
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	54 % (95 % KI: 25-81)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	50 % (95 % KI: nicht angegeben)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	100 % (95 % KI: nicht angegeben)
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

**6.6.2.1.10 Dondi et al.<sup>25</sup>**

Die Studie von Dondi et al.<sup>25</sup> hat 184 Patienten im Altersbereich von 0,2 bis 5,5 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 17: Dondi et al.<sup>25</sup>**

Titel	High accuracy of noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection in very young children
Journal	The Journal of pediatrics
Jahr	2006
Fallzahl	184
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	47 % (87) Mädchen
Altersbereich	0,2 bis 5,5

Tabelle 17: Dondi et al.<sup>25</sup> - Fortsetzung

Titel	High accuracy of noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection in very young children
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung der Eltern
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Bismut, Antibiotika, Säureblockern 4 Wochen vor Studie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Nicht angegeben Urea-Dosis: 50 mg Testmahl: Orangensaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ‰: 5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	93,3 % (95 % KI: 77,9-99,2)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	95,5 % (95 % KI: 90,9-98,2)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	93,3 % (95 % KI: 77,9-99,2)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	98,7 % (95 % KI: 95,4-99,8)
Signifikanz	Nicht angegeben

KI = Konfidenzintervall.

**6.6.2.1.11 Eltumi et al.<sup>28</sup>**

Die Studie von Eltumi et al.<sup>28</sup> hat 50 Patienten im Altersbereich von vier bis 16 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Angaben zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 18: Eltumi et al.<sup>28</sup>

Titel	Diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in children using the 13C urea breath test
Journal	Journal of clinical gastroenterology
Jahr	1999
Fallzahl	50
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	34 % (17) Mädchen
Altersbereich	4 bis 16
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	Einnahme von Antibiotika oder Säureblockern 3 Wochen vor Studie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Calogen/Ensure Atemtest nach (Minuten): 35 Cut-off δ‰: 5
Vergleichstest	Urease-Schnelltest, IgG-Nachweis im Blut
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	89 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	90 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	95 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	94 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	95 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	81 %
Signifikanz	Nicht angegeben

IgG = Immunglobulin G.

**6.6.2.1.12 Frenck et al.<sup>37</sup>**

Die Studie von Frenck et al.<sup>37</sup> hat 100 Patienten im Altersbereich von zwei bis 17 Jahren eingeschlossen. Die Geschlechtsverteilung und die Methode, nach der die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 19: Frenck et al.<sup>37</sup>**

Titel	Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of Helicobacter pylori in Egyptian children
Journal	Pediatrics
Jahr	2006
Fallzahl	100
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	Nicht angegeben
Altersbereich	2 bis 17
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung der Eltern
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Bismut, Antibiotika, Säureblockern 4 Wochen vor Studie - Frühere H. pylori-Infektion
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Traubensaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ ‰: 5
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut, Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	89 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	50 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	87 %
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	HpStar: 93 % HpSA: 71 %
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	HpStar: 88 % HpSA: 76 %
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. HpSA = Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines polyklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests. HpStar = Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines monoklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests. IgG = Immunglobulin G.

**6.6.2.1.13 Hafeez et al.<sup>49</sup>**

Die Studie von Hafeez et al.<sup>49</sup> hat 54 Patienten im Altersbereich von fünf bis zwölf Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 20: Hafeez et al.<sup>49</sup>**

Titel	Comparison of diagnostic accuracy of non-invasive tests for Helicobacter pylori infection in children
Journal	Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan
Jahr	2007

Tabelle 20: : Hafeez et al.<sup>49</sup> - Fortsetzung

Titel	Comparison of diagnostic accuracy of non-invasive tests for Helicobacter pylori infection in children
Fallzahl	54
Fallzahlschätzung	Angegeben (N = 53)
Geschlecht	45 % (24) Mädchen
Altersbereich	5 bis 12
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung der Eltern
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika 2 Wochen vor Studie - Chronische Erkrankungen - Kontraindikation Gastroskopie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 50 mg Testmahl: Orangensaft Atemtest nach (Minuten): 10, 20, 30 Cut-off δ ‰: 5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	79 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	80 %
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	77 %
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	73 %
Signifikanz	Nicht angegeben

#### 6.6.2.1.14 Hino et al.<sup>51</sup>

Die Studie von Hino et al.<sup>51</sup> hat 92 Patienten im Altersbereich von 1,5 bis 18 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Von den 92 Patienten wurden 14 aufgrund widersprüchlicher Resultate im Goldstandard ausgeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

Tabelle 21: Hino et al.<sup>51</sup>

Titel	Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of Helicobacter pylori infection in children
Journal	Journal of pediatric gastroenterology and nutrition
Jahr	2004
Fallzahl	92
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	46 % (42) Mädchen
Altersbereich	1,5 bis 18
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung der Eltern
Ausschlusskriterien	- Einnahme von PPI 6 Wochen vor Studie - Chronische Erkrankungen - H. pylori Eradikation
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Urease-Schnelltest

Tabelle 21: Hino et al.<sup>51</sup> - Fortsetzung

Titel	Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of Helicobacter pylori infection in children
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Infrarotspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Glukose Atemtest nach (Minuten): 15 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest:	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 % (95% KI: nicht angegeben)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,9 % (95 % KI: 90,5-100)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	97,5 % (95 % KI: 92,2-100)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	94,7 % (95 % KI: 87,3-100)
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. KI = Konfidenzintervall. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

#### 6.6.2.1.15 Kato et al.<sup>58</sup>

Die Studie von Kato et al.<sup>58</sup> hat 123 Patienten im Altersbereich von zwei bis 17 Jahren eingeschlossen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Methode, nach der die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht.

Tabelle 22: Kato et al.<sup>58</sup>

Titel	Comparison between the (13)C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection
Journal	Journal of Gastroenterology
Jahr	2004
Fallzahl	123
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	41 % (51) Mädchen
Altersbereich	2 bis 17
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie, Mikrobiologie oder Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Infrarotspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Keines Atemtest nach (Minuten): 20 Cut-off $\delta$ ‰: 3,5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	95,0 % (95 % KI: 86,1-99,0)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98,4 % (95 % KI: 91,5-100)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	98,3 % (95 % KI: 90,8-100)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	98,4 % (95 % KI: 91,2-100)
Signifikanz	Sensitivität: kein signifikanter Unterschied Spezifität: kein signifikanter Unterschied

KI = Konfidenzintervall.

#### 6.6.2.1.16 Konstantopoulos et al.<sup>61</sup>

Die Studie von Konstantopoulos et al.<sup>61</sup> hat 145 Patienten im Altersbereich von 0,5 bis 19,8 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufge-

nommen wurden. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 23: Konstantopoulos et al.<sup>61</sup>**

Titel	Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children
Journal	The American journal of gastroenterology
Jahr	2001
Fallzahl	145
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	49 % (71) Mädchen
Altersbereich	0,5 bis 19,8
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika oder Säureblockern 4 Wochen vor Studie - Durchfall
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Apfelsaft Atemtest nach (Minuten): 15, 30 Cut-off δ ‰: 5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 % (95 % KI: 94,0-100)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98,8 % (95 % KI: 94,7-100)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	88,9 % (95 % KI: 77,3-96,3)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	94,0 % (95 % KI: 88,1-97,7)
Signifikanz	Nicht angegeben

HpSA = Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines polyklonalen enzymgekoppelten Immunadsorptionstests. KI = Konfidenzintervall.

#### 6.6.2.1.17 Kubota et al.<sup>63</sup>

Die Studie von Kubota et al.<sup>63</sup> hat 42 Patienten im Altersbereich von 38 bis 87 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 24: Kubota et al.<sup>63</sup>**

Titel	Studies of sup1 sup3 C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients after partial gastrectomy
Journal	Digestion
Jahr	2002
Fallzahl	42
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	24 % (10) Frauen
Altersbereich	38 bis 87
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Patienten nach partieller Gastrektomie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	Einnahme von Antibiotika oder Säureblockern 4 Wochen vor Studie
Verblindung	Nicht angegeben

Tabelle 24: Kubota et al.<sup>63</sup> - Fortsetzung

Titel	Studies of sup1 sup3 C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients after partial gastrectomy
Goldstandard	Mikrobiologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Infrarotspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Keines Atemtest nach (Minuten): 5, 10, 20, 30, 40 Cut-off δ ‰: nicht angegeben
Vergleichstest	Histologie
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,3 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 %
Sensitivität: Histologie	97,0 %
Spezifität: Histologie	62,5 %
Signifikanz	Nicht angegeben

#### 6.6.2.1.18 Labenz et al.<sup>67</sup>

Die Studie von Labenz et al.<sup>67</sup> hat 110 Patienten im Altersbereich von 17 bis 92 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 25: Labenz et al.<sup>67</sup>

Titel	Qualitative und semiquantitative invasive und nicht-invasive Diagnostik der Helicobacter pylori-Kolonisation der gastralen Mukosa
Journal	Zeitschrift für Gastroenterologie
Jahr	1993
Fallzahl	110
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	58 % (64) Frauen
Altersbereich	17 bis 92
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	- Gerinnungsstörung - Keim supprimierende Therapie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Pulmocare Abbott Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ ‰: 4
Vergleichstest	Urease-Schnelltest
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	92,5 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97,3 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	100 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	100 %
Signifikanz	Nicht angegeben

#### 6.6.2.1.19 Labenz et al.<sup>65</sup>

Die Studie von Labenz et al.<sup>65</sup> hat 70 Patienten im Altersbereich von 18 bis 25 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.



Tabelle 26: Labenz et al.<sup>65</sup>

<b>Titel</b>	<b>Validity of a novel biopsy urease test (HUT) and a simplified 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection and estimation of the severity of gastritis</b>
Journal	Digestion
Jahr	1996
Fallzahl	70
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	47 % (33) Frauen
Altersbereich	18 bis 25
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Bismut, Antibiotika oder Säureblockern 4 Wochen vor Studie - Schwangerschaft oder Stillzeit - Gerinnungsstörungen - Magenresektion
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie oder Mikrobiologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Orangensaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 4
Vergleichstest	Urease-Schnelltest
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97,9 % (95 % KI: 89-100)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 % (95 % KI: 85-100)
Sensitivität: Urease-Schnelltest	97,9 % (95 % KI: 89-100)
Spezifität: Urease-Schnelltest	100 % (95 % KI: 85-100)
Signifikanz	Nicht angegeben

KI = Konfidenzintervall.

**6.6.2.1.20 Logan et al.<sup>73</sup>**

Die Studie von Logan et al.<sup>73</sup> hat 195 Patienten im Altersbereich von 14 bis 82 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 27: Logan et al.<sup>73</sup>

<b>Titel</b>	<b>The European 13 C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori</b>
Journal	European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Jahr	1991
Fallzahl	195
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	8 % (32) Frauen
Altersbereich	14 bis 82
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung

Tabelle 27: Logan et al.<sup>73</sup> - Fortsetzung

Titel	The European 13 C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori
Ausschlusskriterien	- Frühere Magen-OP - Einnahme von Anti-Koagulantien - Einnahme von Bismut oder Antibiotika 2 Monate vor Studie
Verblindung	Ja
Goldstandard	Histologie, Mikrobiologie, Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Getränk aus Fett, Kohlenhydraten, Eiweiß Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	92 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	91 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	87 %
Signifikanz	Nicht angegeben

IgG = Immunglobulin G. OP = Operation.

#### 6.6.2.1.21 McNamara et al.<sup>82</sup>

Die Studie von McNamara et al.<sup>82</sup> hat 54 Patienten im Altersbereich von 19 bis 81 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht berichtet. Es werden keine Details zur Durchführung des <sup>13</sup>C-Tests angegeben. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 28: McNamara et al.<sup>82</sup>

Titel	HpSA: assessment of a new non-invasive diagnostic assay for Helicobacter pylori infection in an Irish population
Journal	Irish journal of medical science
Jahr	1999
Fallzahl	54
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	44 % (24) Frauen
Altersbereich	19 bis 81
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Nicht angegeben Urea-Dosis: Nicht angegeben Testmahl: Nicht angegeben Atemtest nach (Minuten): Nicht angegeben Cut-off $\delta$ ‰: Nicht angegeben
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut, Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,6 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	75 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	96 %
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	96 %
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	75 %
Signifikanz	Nicht angegeben

HpSA = Spezieller Stuhl-Antigen-Test auf Basis eines polyklonalen enzymgekoppelten Immunsorptions-tests. IgG = Immunglobulin G.

**6.6.2.1.22 Megraud et al.<sup>83</sup>**

Die Studie von Megraud et al.<sup>83</sup> hat 316 Patienten im Altersbereich von zwei bis 17 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 29: Megraud et al.<sup>83</sup>**

<b>Titel</b>	<b>Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents</b>
Journal	The Journal of pediatrics
Jahr	2005
Fallzahl	316
Fallzahlschätzung	Angegeben
Geschlecht	54 % (171) Mädchen
Altersbereich	2 bis 17
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung der Eltern
Ausschlusskriterien	- Frühere H. pylori-Eradikationstherapie - Einnahme von Bismut oder Antibiotika 2 Wochen vor Studie - Kontraindikationen Gastroskopie
Verblindung	Ja
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 45 mg (Kinder), 75 mg (Jugendliche) Testmahl: Orangen- oder Apfelsaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 4
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test, IgG-Nachweis (Blut und Urin)
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,2 % (95 % KI: 91,9-98,6)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	97,3 % (95 % KI: 94,0-99,0)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	80,3 % (95 % KI: 73,0-86,5)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	93,4 % (95 % KI: 89,1-96,4)
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	90,2 % (95 % KI: 84,2-94,4)
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	93,9 % (95 % KI: 89,1-96,4)
Sensitivität: IgG-Nachweis Urin	72,7 % (95 % KI: 64,1-79,3)
Spezifität: IgG-Nachweis Urin	93,4 % (95 % KI: 89,1-96,4)
Signifikanz:	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall.

**6.6.2.1.23 Monteiro et al.<sup>88</sup>**

Die Studie von Monteiro et al.<sup>88</sup> hat 104 Patienten im Altersbereich von 17 bis 87 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 30: Monteiro et al.<sup>88</sup>**

<b>Titel</b>	<b>Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests</b>
Journal	American Journal of Gastroenterology
Jahr	2004
Fallzahl	104

Tabelle 30: Monteiro et al.<sup>88</sup> - Fortsetzung

Titel	Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	34 % (35) Frauen
Altersbereich	17 bis 87
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- H. pylori-Eradikationstherapie in 6 Monaten vor Studie - Einnahme von Antibiotika 4 Wochen vor Studie - Einnahme von säurehemmenden Medikamenten 2 Wochen vor Studie - Kontraindikationen Gastroskopie
Verblindung:	Nicht angegeben
Goldstandard:	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Zitronensäure Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ ‰: 3,5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test, IgG-Nachweis im Blut (Western Blot, EIA), PCR
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	93,3 % (95 % KI: 88,4-98,2)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	98,1 % (95 % KI: 95,5-100)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	88,9 % (95 % KI: 82,7-95,1)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	94,4 % (95 % KI: 84,6-98,8)
Sensitivität: IgG-Nachweis (Western Blot/EIA)	95,6 % (95 % KI: 91,5-99,6)/ 95,6 % (95 % KI: 91,5-99,6)
Spezifität: IgG-Nachweis (Western Blot/EIA)	92,6 % (95 % KI: 87,4-97,8)/ 92,6 % (95 % KI: 87,4 – 97,8)
Sensitivität: PCR	93,2 % (95 % KI: 88,1-98,2)
Spezifität: PCR	96,2 % (95 % KI: 92,3-100)
Signifikanz	Nicht angegeben

EIA = Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest. H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall. PCR = Polymerase-Kettenreaktion.

#### 6.6.2.1.24 Parejo et al.<sup>99</sup>

Die Studie von Parejo et al.<sup>99</sup> hat 65 Patienten im Altersbereich von vier bis 19 Jahren eingeschlossen. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien und die Methode nach der die Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht berichtet. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 31: Parejo et al.<sup>99</sup>

Titel	A comparative analysis of diagnostic methods for Helicobacter pylori infection in children
Journal	Anales espanoles de pediatria
Jahr	1998
Fallzahl	65
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	54 % (35) Mädchen
Altersbereich	4 bis 19
Einschluss	Nicht angegeben

Tabelle 31: Parejo et al.<sup>99</sup> - Fortsetzung

Titel	A comparative analysis of diagnostic methods for Helicobacter pylori infection in children
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 2 mg/kg Körpergewicht (max. 100 mg) Testmahl: Getränk aus Fett, Kohlenhydraten, Eiweiß Atemtest nach (Minuten): 35 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	Urease-Schnelltest, IgG-Nachweis im Blut
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	96 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	75 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	67 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	100 %
Signifikanz	Nicht angegeben

IgG = Immunglobulin G.

#### 6.6.2.1.25 Pilotto et al.<sup>102</sup>

Die Studie von Pilotto et al.<sup>102</sup> hat 100 Patienten im Altersbereich von 65 bis 96 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle berichtet. Die Ergebnisse der Signifikanztests werden nicht getrennt für Sensitivität und Spezifität, sondern nur für die kombinierte Richtigkeit der diagnostischen Tests berichtet.

Tabelle 32: Parejo et al.<sup>99</sup>

Titel	Noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in older subjects: comparison of the 13C-urea breath test with serology
Journal	The journals of gerontology
Jahr	2000
Fallzahl	100
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	63 % (63) Frauen
Altersbereich	65 bis 96
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika, PPI, H <sub>2</sub> -Blockern 4 Wochen vor Studie - Frühere H. pylori-Eradikationstherapie - Magen-OP
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie, Histologie, Urease-Schnelltest (2 von 3)
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Pulmocare Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 5
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test, IgG-Nachweis im Blut

Tabelle 32: Parejo et al.<sup>99</sup> - Fortsetzung

Titel	Noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in older subjects: comparison of the 13C-urea breath test with serology
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	100 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	95,7 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	74,4 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	59,1 %
Signifikanz	Richtigkeit: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest > IgG (P < 0,001)

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. OP = Operation. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

#### 6.6.2.1.26 Sanchez-Mete et al.<sup>108</sup>

Die Studie von Sanchez-Mete et al.<sup>108</sup> hat 53 Patienten mit Leberzirrhose und einem mittleren Alter von 61 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung oder Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

Tabelle 33: Sanchez-Mete et al.<sup>108</sup>

Titel	Helicobacter pylori diagnosis in patients with liver cirrhosis
Journal	Digestive and liver disease
Jahr	2003
Fallzahl	53
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	38 % (20) Frauen
Altersbereich	61 ± 12
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Leberzirrhose
Ausschlusskriterien	- Frühere H. pylori-Eradikationstherapie - Einnahme von PPI 4 Wochen vor Studie - Gerinnungsstörungen
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 75 mg Testmahl: Nicht angegeben Atemtest nach (Minuten): Nicht angegeben Cut-off δ ‰: 5
Vergleichstest:	IgG-Nachweis im Blut, Urease-Schnelltest
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	92,9 % (95 % KI: 83-100)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,0 % (95 % KI: 88-100)
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	78,6 % (95 % KI: 63-94)
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	52,0 % (95 % KI: 32-72)
Sensitivität: Urease-Schnelltest	78,6 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	59,1 %
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

#### 6.6.2.1.27 Toporowska-Kowalska et al.<sup>121</sup>

Die Studie von Toporowska-Kowalska et al.<sup>121</sup> hat 76 Patienten im Altersbereich von vier bis 18 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Angaben zur Geschlechtsverteilung, zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle berichtet.

Tabelle 34: Toporowska-Kowalska et al.<sup>121</sup>

Titel	Clinical applicability of non-invasive testing of Helicobacter pylori infection in children
Journal	Pediatrics Wspolczesna
Jahr	2005
Fallzahl	76
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	Nicht angegeben
Altersbereich	4 bis 18
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	- Frühere H. pylori-Eradikationstherapie - Einnahme von PPI 4 Wochen vor Studie - Gerinnungsstörungen
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard:	Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 50 mg Testmahl: Nicht angegeben Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off δ ‰: 3
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut, Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	95,0 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	84,6 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	93,5 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	88,2 %
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	96,8 %
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	63,2 %
Signifikanz	Sensitivität: keine signifikanten Unterschiede Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest & IgG > Stuhl-Antigen-Test (p < 0,05)

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G. PPI = Protonenpumpeninhibitoren.

#### 6.6.2.1.28 Vandenplas et al.<sup>125</sup>

Die Studie von Vandenplas et al.<sup>125</sup> hat 95 Patienten im Altersbereich von zwei bis 15 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 35: Vandenplas et al.<sup>125</sup>

Titel	Contribution of the 13C-urea breath test to the detection of Helicobacter pylori gastritis in children
Journal	Pediatrics
Jahr	1992
Fallzahl	95
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	53 % (50) Mädchen
Altersbereich	2 bis 15
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien:	- Geplante Gastroskopie - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika oder H <sub>2</sub> -Blockern 2 Wochen vor Studie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie

Tabelle 35: Vandenas et al.<sup>125</sup> - Fortsetzung

Titel	Contribution of the 13C-urea breath test to the detection of Helicobacter pylori gastritis in children
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 2 mg/kg Körpergewicht Testmahl: Speiseeis Atemtest nach (Minuten): 10, 20, 40, 60 Cut-off δ ‰: Nicht angegeben
Vergleichstest:	IgG-Nachweis im Blut, Urease-Schnelltest, Histologie
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	93 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	96 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	96 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	100 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	92 %
Sensitivität: Histologie	100 %
Spezifität: Histologie	97 %
Signifikanz	Nicht angegeben

IgG = Immunglobulin G.

#### 6.6.2.1.29 Weijnen et al.<sup>128</sup>

Die Studie von Weijnen et al.<sup>128</sup> hat 136 Patienten mit einem mittleren Alter von 43 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Es werden keine Details zur Durchführung des <sup>13</sup>C-Tests angegeben. Angaben zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Signifikanztests berichtet.

Tabelle 36: Weijnen et al.<sup>128</sup>

Titel	Helicobacter pylori testing in the primary care setting: which diagnostic test should be used?
Journal	Alimentary pharmacology & therapeutics
Jahr	2001
Fallzahl	136
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	50 % (68) Frauen
Altersbereich	43 (Mittelwert)
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	- Geplante Gastroskopie - Dyspeptische Symptome für 2 Wochen - Einwilligung
Ausschlusskriterien	- Schwangerschaft - Schwerwiegende Komorbidität
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Nicht angegeben Urea-Dosis: Nicht angegeben Testmahl: Nicht angegeben Atemtest nach (Minuten): Nicht angegeben Cut-off δ ‰: 3,5
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,8 % (95 % KI: 83,3-99,9)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	95,2 % (95 % KI: 86,7-99,0)
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	100 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	91,0 % (95 % KI: 81,5-96,6)
Signifikanz	Nicht angegeben

IgG = Immunglobulin G. KI = Konfidenzintervall.



**6.6.2.1.30 Wildner-Christensen et al.<sup>129</sup>**

Die Studie von Wildner-Christensen et al.<sup>129</sup> hat 139 Patienten mit Magengeschwüren im Altersbereich von 59 bis 71 Jahren konsekutiv eingeschlossen. Angaben zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

**Tabelle 37: Wildner-Christensen et al.<sup>129</sup>**

Titel	Diagnosis of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests
Journal	Digestion
Jahr	2002
Fallzahl	139
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	50 % (69) Frauen
Altersbereich	59 bis 71
Einschluss	Konsekutiv
Einschlusskriterien	- Patienten mit blutenden (Gruppe 1) und nicht-blutenden (Gruppe 2) Magengeschwüren
Ausschlusskriterien	- Einnahme von Antibiotika oder Säurehemmern 4 Wochen vor Studie - Frühere H. pylori-Eradikationstherapie
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Histologie
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Massenspektrometer Urea-Dosis: 100 mg Testmahl: Orangensaft Atemtest nach (Minuten): 30 Cut-off $\delta$ ‰: 5,8
Vergleichstest	IgG-Nachweis im Blut, Urease-Schnelltest
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Gruppe 1: 86 % Gruppe 2: 93 %
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Gruppe 1: 96 % Gruppe 2: 93 %
Sensitivität: IgG-Nachweis im Blut	Gruppe 1: 68 % Gruppe 2: 72 %
Spezifität: IgG-Nachweis im Blut	Gruppe 1: 84 % Gruppe 2: 93 %
Sensitivität: Urease-Schnelltest	Gruppe 1: 80 % Gruppe 2: 90 %
Spezifität: Urease-Schnelltest	Gruppe 1: 78 % Gruppe 2: 73 %
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. IgG = Immunglobulin G.

**6.6.2.1.31 Wu et al.<sup>131</sup>**

Die Studie von Wu et al.<sup>131</sup> hat 254 Patienten im Altersbereich von 19 bis 89 Jahren eingeschlossen. Es wird nicht berichtet nach welcher Methode die Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Es werden keine Details zur Durchführung des <sup>13</sup>C-Tests angegeben. Angaben zur Fallzahlschätzung und Verblindung werden nicht gemacht. Die Ergebnisse werden ohne Konfidenzintervalle und Signifikanztests berichtet.

Tabelle 38: Wu et al.<sup>131</sup>

Titel	Comparison of a new office-based stool immunoassay and (13)C-UBT in the diagnosis of current Helicobacter pylori infection
Journal	The Journal of laboratory and clinical medicine
Jahr	2006
Fallzahl	254
Fallzahlschätzung	Nicht angegeben
Geschlecht	37 % (95) Frauen
Altersbereich	19 bis 89
Einschluss	Nicht angegeben
Einschlusskriterien	Geplante Gastroskopie
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme von Antibiotika oder Säurehemmern 4 Wochen vor Studie</li> <li>- Frühere H. pylori-Eradikationstherapie</li> <li>- Blutende Magengeschwüre</li> <li>- Magen-OP</li> <li>- Einnahme immunsupprimierender Medikamente</li> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> </ul>
Verblindung	Nicht angegeben
Goldstandard	Mikrobiologie oder Histologie und Urease-Schnelltest
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	Messgerät: Nicht angegeben Urea-Dosis: Nicht angegeben Testmahl: Milch Atemtest nach (Minuten): Nicht angegeben Cut-off δ ‰: Nicht angegeben
Vergleichstest	Stuhl-Antigen-Test
Sensitivität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	96,3 % (95 % KI: 94,0-98,6)
Spezifität: <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	87,6 % (95 % KI: 83,5-91,7)
Sensitivität: Stuhl-Antigen-Test	95,4 % (95 % KI: 92,8-98,0)
Spezifität: Stuhl-Antigen-Test	83,4 % (95 % KI: 78,8-88,0)
Signifikanz	Nicht angegeben

H. pylori = Helicobacter pylori. KI = Konfidenzintervall. OP = Operation.

#### 6.6.2.1.32 Zusammenfassung der medizinischen Ergebnisse

Die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest liegt zwischen 75 % und 100 %, bei 26 von 31 Ergebnissen (84 %) ist die Sensitivität  $\geq 90$  %. Die Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests liegt zwischen 55 % und 100 %, bei 26 von 31 Ergebnissen (84 %) ist die Spezifität  $\geq 90$  %.

Die Sensitivität des IgG-Tests liegt zwischen 50 % und 100 %, bei zehn von 18 Ergebnissen (56 %) ist die Sensitivität  $\geq 90$  %. Die Spezifität des IgG-Tests liegt zwischen 52 % und 100 %, bei acht von 18 Ergebnissen (44 %) beträgt die Spezifität  $\geq 90$  %.

Die Sensitivität des Stuhl-Antigen-Tests liegt zwischen 50 % und 98 %, bei acht von 13 Ergebnissen (62 %) ist die Sensitivität  $\geq 90$  %. Die Spezifität des Stuhl-Antigen-Tests liegt zwischen 63 % und 100 %, bei acht von 13 Ergebnissen (62 %) beläuft sich die Spezifität auf  $\geq 90$  %.

Die Sensitivität des Urease-Schnelltests liegt zwischen 79 % und 100 %, bei acht von elf Ergebnissen (73 %) beträgt die Sensitivität  $\geq 90$  %. Die Spezifität des Urease-Schnelltests liegt zwischen 59 % und 100 %, bei sechs von elf Ergebnissen (55 %) ist die Spezifität  $\geq 90$  %.

In 18 Vergleichen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests mit dem IgG-Test ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests zwölfmal höher, sechsmal niedriger und einmal gleich der Sensitivität des IgG-Tests. Die Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests ist 13-mal höher, dreimal niedriger und zweimal gleich der Spezifität des IgG-Tests (Abbildung 8: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test und Abbildung 9: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test). Von den 18 Vergleichen liegen nur für vier Angaben zur statistischen Signifikanz vor. In der Studie von Corvaglia et al. ist der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest signifikant sensitiver als der IgG-Test, wohingegen sich

die Spezifität der Tests nicht signifikant unterscheidet<sup>21</sup>. Nach Toporowaska et al. gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität vom <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test<sup>121</sup>. Cohen et al. und Pilotto et al geben lediglich Signifikanzen für die Kombination aus Sensitivität und Spezifität an<sup>20, 102</sup>. In beiden Studien ist der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest signifikant besser als der IgG-Test.

In 13 Vergleichen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atem-Tests mit dem Stuhl-Antigen-Test ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests neunmal höher, dreimal niedriger und einmal gleich der Sensitivität des Stuhl-Antigen-Tests. Die Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests ist neunmal höher, zweimal niedriger und zweimal gleich der Spezifität des Stuhl-Antigen-Tests (Abbildung 10: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test und Abbildung 11: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test). Von den 13 Vergleichen liegen nur für zwei Angaben zur statistischen Signifikanz vor. In der Studie von Kato et al. gibt es für Sensitivität und Spezifität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tests<sup>58</sup>. Nach Toporowaska et al. finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität, aber der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest ist signifikant spezifischer als der Stuhl-Antigen-Test<sup>121</sup>.

In elf Vergleichen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests mit dem Urease-Schnelltest ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests viermal höher, dreimal niedriger und viermal gleich der Sensitivität des Urease-Schnelltests. Die Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests ist fünfmal höher, fünfmal niedriger und einmal gleich der Spezifität des Urease-Schnelltests (Abbildung 12: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest und Abbildung 13: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest). Für die elf Vergleiche liegen keine Angaben zur statistischen Signifikanz vor.

In drei Vergleichen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests mit der Histologie ist die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests einmal höher und zweimal niedriger als die Sensitivität der Histologie. Die Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests ist zweimal höher und einmal niedriger als die Spezifität der Histologie. Für die drei Vergleiche liegen keine Angaben zur statistischen Signifikanz vor.

Es liegt je ein Vergleich des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests mit dem <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest und der PCR vor. Danach unterscheiden sich <sup>13</sup>C- und <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest nicht hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität der PCR ist höher, die Spezifität niedriger als die des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests. Für die Vergleiche des <sup>13</sup>C- mit dem <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest und der PCR gibt es keine Angaben zur statistischen Signifikanz.

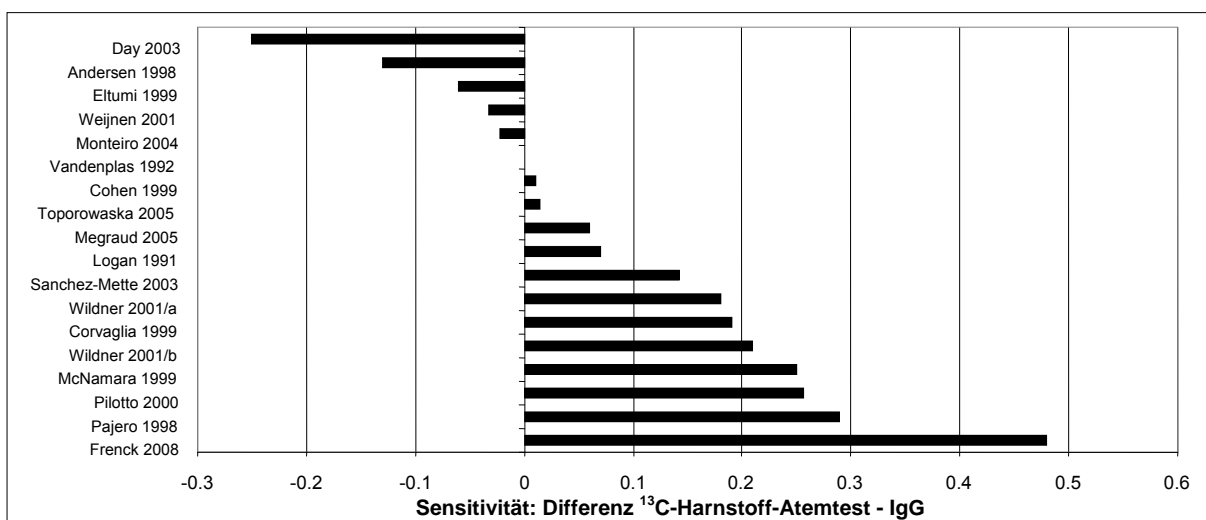


Abbildung 8: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test

IgG = Immunglobulin G.

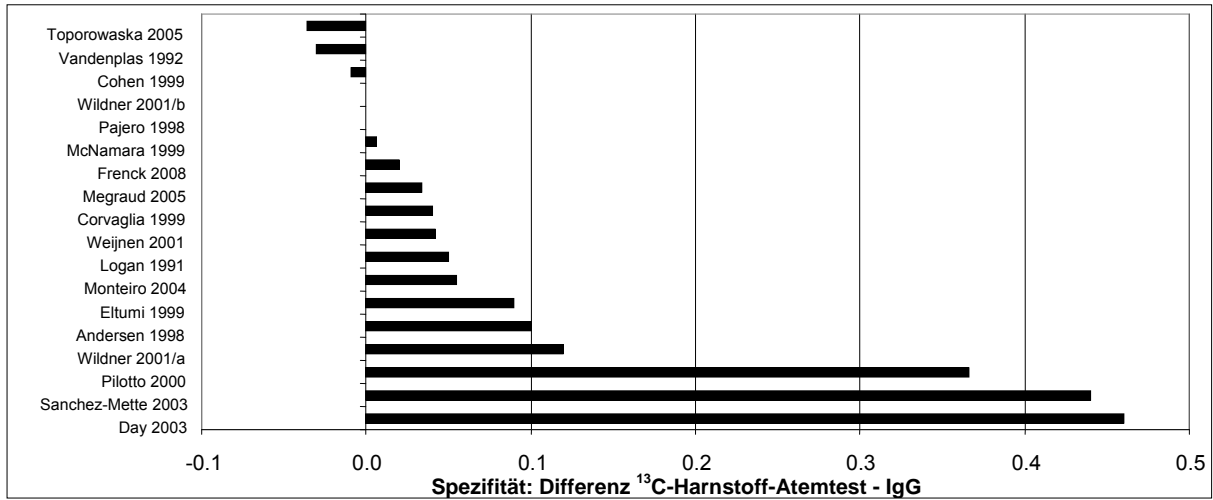


Abbildung 9: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und IgG-Test

IgG = Immunglobulin G.

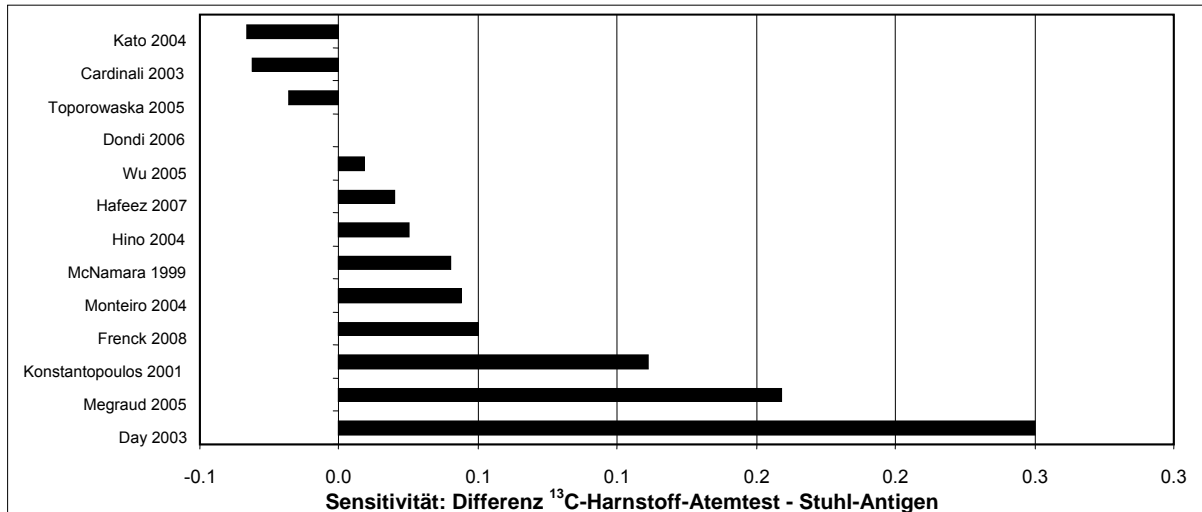


Abbildung 10: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test

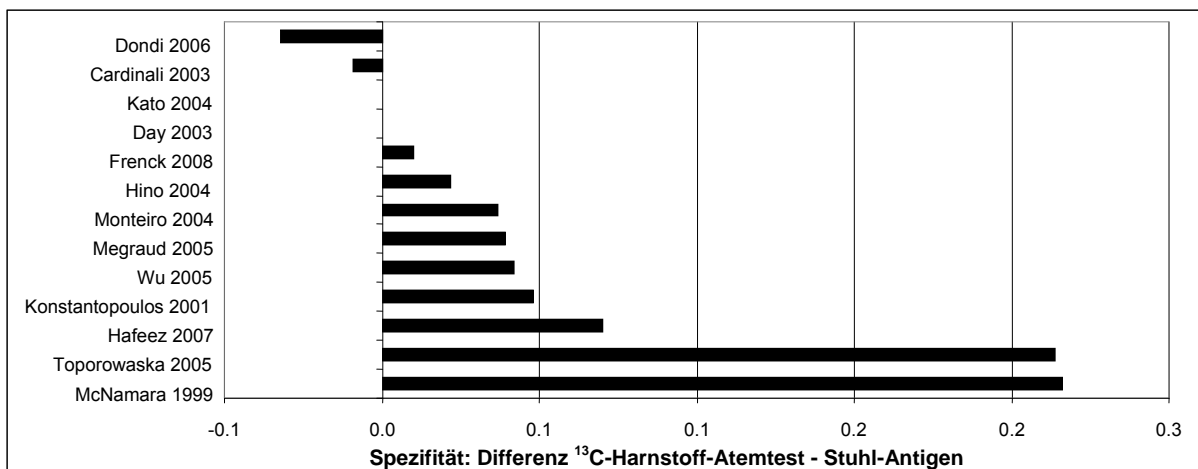


Abbildung 12: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test

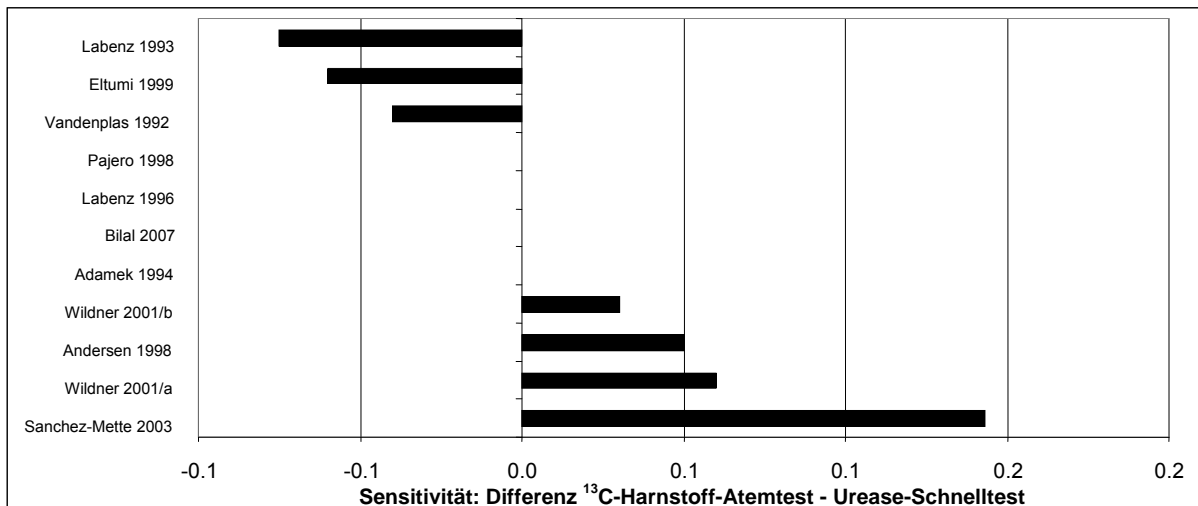


Abbildung 13: Differenz der Sensitivität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest

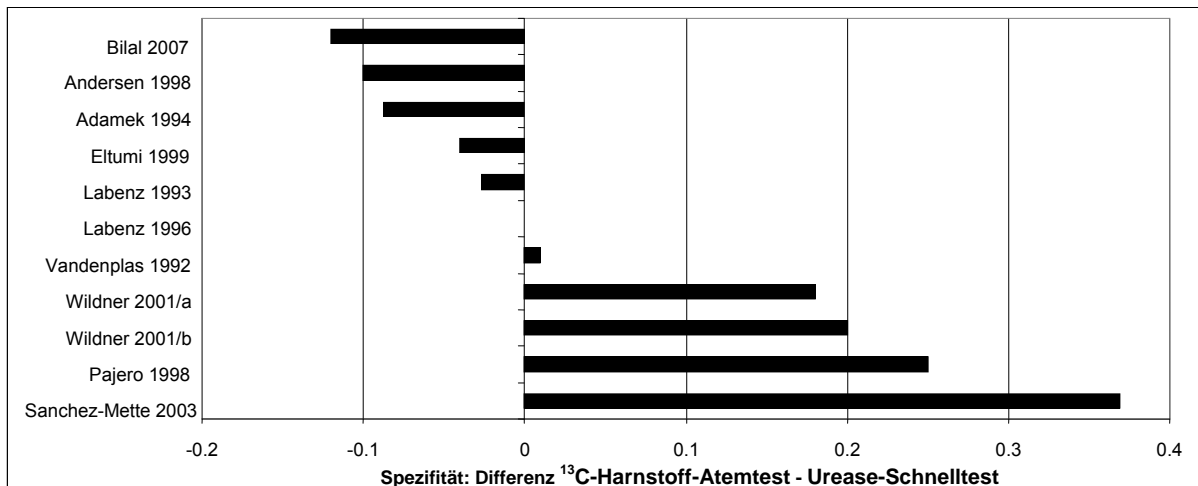


Abbildung 14: Differenz der Spezifität von <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Urease-Schnelltest

## 6.6.2.2 Eingeschlossene ökonomische Publikationen

### 6.6.2.2.1 Überblick über die eingeschlossenen ökonomischen Studien

Auf Basis der definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden neun ökonomische Studien für den vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt.

Davon beinhalten sieben Studien eine Analyse der Kosten-Effektivität<sup>17, 29, 41, 74, 81, 123, 124</sup>, die sich bei vier Studien<sup>17, 29, 81, 124</sup> allein auf die jeweiligen diagnostischen, nichtinvasiven Methoden im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie zum Management der Dyspepsie bezieht und bei drei Studien<sup>41, 74, 123</sup> auf unterschiedliche Diagnose-Therapie-Strategien zum Management der Dyspepsie. In einer Studie<sup>3</sup> werden die Kosten und entsprechenden Nutzen verschiedener Strategien zum Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis einer Discrete-event-Simulation der ersten und zweiten Ordnung analysiert und in einer weiteren Studie<sup>116</sup> ein reiner Kostenvergleich einer Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegen Endoskopie zum Management nichtuntersuchter Dyspepsie durchgeführt, da in diesem Fall von einer identischen medizinischen Effektivität beider Technologien ausgegangen wird.

Tabelle 39: Übersicht über die eingeschlossenen ökonomischen Studien

Autor	Titel	Gegenstand der Publikation	Art der Studie
<b>Barton et al.</b> <sup>3</sup> Medical Decision Making 2008; 28: 44-55	A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States	Kosten-Effektivität verschiedener Strategien beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis einer Discrete-event-Simulation der ersten und zweiten Ordnung	Kosten-Nutzwert-Analyse
<b>Chey et al.</b> <sup>17</sup> Archives of internal medicine 2001; 161(17): 2129-2132	Noninvasive Helicobacter pylori testing for the 'test-and-treat' strategy	Kosten-Effektivität aktiver und passiver nichtinvasiver Tests im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management einer unkomplizierten Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>Elwyn et al.</b> <sup>29</sup> British Journal of General Practice 2007; 57: 401-403	Which test is best for Helicobacter pylori? A cost effectiveness model using decision analysis	Kosten-Effektivität nichtinvasiver diagnostischer Tests im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management der Dyspepsie	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>García-Altés et al.</b> <sup>41</sup> European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005; 17(7): 709-719	Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia	Effektivität und Kosten-Effektivität verschiedener Strategien beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>Makris et al.</b> <sup>74</sup> International Journal of Technology Assessment in Health Care 2003; 19(3): 446-464	Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia	Kosten-Effektivität verschiedener Strategien beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>Marshall et al.</b> <sup>81</sup> Canadian Journal of Gastroenterology 2000; 14(5): 379-388	Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: A Canadian economic analysis	Kosten-Effektivität verschiedener nichtinvasiver diagnostischer Tests im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>Sreedharan et al.</b> <sup>116</sup> European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004; 16(10): 981-986	Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals	Kosten-Effektivität einer Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest gegen Endoskopie beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kostenvergleichsanalyse
<b>Vakil, Ashorn</b> <sup>123</sup> American Journal of Gastroenterology 1998; 93(4): 562-568	Cost-effectiveness of noninvasive testing and treatment strategies for H. pylori infection in children with dyspepsia	Kosten-Effektivität verschiedener Strategien beim Management nichtuntersuchter Dyspepsie auf Basis eines Entscheidungsmodells	Kosten-Effektivitäts-Analyse
<b>Vakil et al.</b> <sup>124</sup> American Journal of Gastroenterology 2000; 95(7): 1691-1698	The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for Helicobacter pylori	Kosten-Effektivität nichtinvasiver diagnostischer Tests im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management der Dyspepsie	Kosten-Effektivitäts-Analyse

6.6.2.2.2 Kostenvergleichsanalyse von Sreedharan et al.<sup>116</sup>Tabelle 40: Sreedharan et al.<sup>116</sup>

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals</b>
<b>Autoren</b>	Sreedharan A, Clough M, Hemingbrough E, Gatta L, Chalmers DM, Axon A T, Moayyedi P
<b>Journal</b>	European journal of gastroenterology & hepatology 2004; 16(10): 981-986
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	Zwei unterschiedliche Managementstrategien bei Dyspepsiepatienten: 1. Endoskopie 2. Test-and-Treat mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest
<b>Fragestellung</b>	
	Ermittlung des Einflusses eines <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest-Services auf die Überweisungsraten zu „open access endoscopy“ bei Patienten unter 40 Jahren sowie der Kosten-Effektivität dieses Services
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kostenvergleichsanalyse
Studienpopulation	Dyspepsiepatienten unter 40 Jahren.
Setting	Sekundärversorgung in Großbritannien
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	K. A.
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, der weitgehend unerklärt bleibt
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter beruhen auf eigenen Annahmen und einer Metaanalyse.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das primäre Outcome ist die Änderung der Überweisungsrate zu „open access endoscopy“.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten von 1990 bis 1997 entstammen einer früheren Studie der Verfasser und die Daten von 1997 bis 2000 einer neuen Erhebung.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests und werden einzeln angegeben. Konsultations- und weitere Arzneimittelkosten für beide Strategien werden als gleich hoch angenommen und deshalb nicht berücksichtigt. Eine Preisangabe findet nicht statt. Preise und Mengen werden nicht getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Die Mengenverbräuche basieren auf den erhobenen klinischen Daten. Die Kostendaten entstammen öffentlich zugänglichen Quellen.
Preisjahr	K. A.
Währung	GBP
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von einem Jahr ist eine Diskontierung nicht notwendig.

Tabelle 40: Sreedharan et al.<sup>116</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals</b>
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	Rückgang der Überweisung zu „open access endoscopy“ bei Patienten, die jünger als 40 Jahre alt sind, von 33,8 % (1.871) auf 24,7 % (1.555) gemessen an den Gesamtüberweisungen. Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest kostet 38 GBP weniger pro Patient als die endoskopiebasierte Strategie.
Synthese von Kosten und Effekten	Nicht relevant, da für beide Strategien eine gleiche klinische Effektivität angenommen wird.
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um Grenzwerte für die kostengünstigste Alternative zu ermitteln. Details der Analysen werden nicht erläutert.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf keine Studienlimitationen hin.
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen publizierten Studiendaten. Demnach geben sieben weitere Studien Hinweise darauf, dass mit einer Test-and-Treat-Strategie (bei vier Studien mit <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest) die Anzahl an durchgeführten Endoskopien reduziert wird. Eine weitere Studie kann diesbezüglich keine Veränderungen feststellen.
Generalisierbarkeit	K. A.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Die Test-and-Treat-Strategie auf Basis des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests ist kosteneffektiv gegenüber der endoskopiebasierten Strategie und führt zu einer Reduzierung der Überweisungsraten zu „open access endoscopy“.



Tabelle 40: Sreedharan et al.<sup>116</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals</b>
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	<p>Es werden wenige Informationen zu den Gesundheitstechnologien geliefert. Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups unzureichend. Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht.</p> <p>Einige selbstgetroffene Annahmen zu den Kosten bleiben unerklärt und sind kritisch zu sehen.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen.</p> <p>Es wird von einer gleichen medizinischen Effektivität beider Strategien ausgegangen. Dabei wird sich auf eine Metaanalyse berufen. Da mit endoskopiebasierten Strategien auch maligne Erkrankungen entdeckt werden können, ist diese Annahme kritisch. Weitere Details zur Effektivität werden nicht gegeben. Ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen ist nicht möglich. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben.</p> <p>Die Preise werden nicht getrennt von den Mengen ausgewiesen. Das Preisjahr und die Perspektive werden nicht angegeben, so dass nicht geklärt werden kann, ob alle relevanten Kosten berücksichtigt werden.</p> <p>Es werden wenige Informationen zur Kostenanalyse und den Sensitivitätsanalysen gegeben.</p> <p>Es fehlt eine probabilistische Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Die Ergebnispräsentation enthält wenig Details.</p> <p>Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten.</p> <p>Die Analyse basiert auf einer retrospektiven Vergleichsstudie und besitzt damit die Schwächen retrospektiver Studien. Allerdings ist der Ansatz der Studienfrage angemessen.</p> <p>Die Frage nach der Generalisierbarkeit wird nicht erörtert. Studienlimitationen werden nicht angegeben.</p> <p>Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben.</p> <p>Es bleibt unklar auf welchem Grenzwert der Vergleich der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse basiert.</p> <p>Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.</p>
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Sehr gering</b>

GBP = Britisches Pfund. K. A. = Keine Angabe.

## 6.6.2.2.3 Kosten-Effektivitäts-Analysen

6.6.2.2.3.1 Chey et al.<sup>17</sup>Tabelle 41: Chey et al.<sup>17</sup>

<b>Titel</b>	<b>Noninvasive Helicobacter pylori Testing for the "Test-and-Treat" Strategy</b>
<b>Autoren</b>	Chey WD, Fendrick AM
<b>Journal</b>	Archives of internal medicine 2001; 161(17): 2129-2132
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	Zwei alternative Managementstrategien bei Dyspepsie 1. <u>Test-and-Treat-Strategie mittels nichtinvasivem Test, der eine aktive H. pylori-Infektion nachweisen kann:</u> Durchführung eines <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests; bei positivem Testergebnis auf H. pylori wird eine Eradikationstherapie durchgeführt (zweiwöchige Tripeltherapie: Lansoprazole/Rithromycin/Amoxicillin) 2. <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Antikörper:</u> Durchführung einer Serologie; bei positivem Testergebnis auf H. pylori wird eine Eradikationstherapie durchgeführt (zweiwöchige Tripeltherapie: Lansoprazole/Rithromycin/Amoxicillin)
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität alternativer Test-and-Treat-Strategien (Direkt- oder Antikörpernachweis einer H. pylori-Infektion) beim Management der Dyspepsie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Kohorte von Patienten mit unkomplizierter Dyspepsie, die vorher nicht auf eine H. pylori-Infektion getestet wurden
Setting	Primärversorgung in den USA
Zeithorizont	K. A.
Perspektive	K. A.
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsmodell Die Modellstruktur bleibt weitgehend unklar.
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter basieren auf etwa fünf Studien, die in dem Zeitraum von 1995 bis 1999 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Anzahl der unnötigen Therapien aufgrund eines falschen Testergebnisses.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten basieren auf etwa fünf Studien, die in dem Zeitraum von 1995 bis 1999 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests und der Eradikationstherapie. Die Preise und Mengen werden getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Indirekte Kosten werden nicht berücksichtigt.
Datenherkunft	Die Kostendaten werden aus den Vergütungsdaten des Medicare von 1999 (diagnostische Tests) und den Großhandelspreisen (Arzneimittelkosten der Eradikationstherapie) gewonnen.
Preisjahr	K. A.
Währung	USD

Tabelle 41: Chey et al.<sup>17</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	
<b>Noninvasive Helicobacter pylori Testing for the "Test-and-Treat" Strategy</b>	
<b>Diskontierung</b>	
Es wird keine Diskontierung vorgenommen.	
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	Test-and-Treat-Strategie mittels nichtinvasivem Test, der eine aktive H. pylori-Infektion nachweisen kann: 1,4 unnötige Therapien pro 100 Patienten bei Kosten von 160 USD pro Patient Test-and-Treat-Strategie mittels Antikörper: 23,7 unnötige Therapien pro 100 Patienten bei Kosten von 123 USD pro Patient
Synthese von Kosten und Effekten	Zusätzliche Kosten von 164 USD, um bei der aktiven Teststrategie eine unnötige Therapie zu verhindern
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der H. pylori-Prävalenz, der Sensitivität und Spezifität der Tests, den Kosten der Therapie und der Rate der richtig-positiven Testergebnisse der Serologie bei nicht (mehr) H. pylori-infizierten Patienten.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Es werden keine probabilistischen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Das Modell berücksichtigt nur kurzfristige Effekte.
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren die Ergebnisse ihrer Studie nicht mit anderen publizierten Daten vergleichbarer Studien.
Generalisierbarkeit	K. A.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Aktive Diagnosestrategien verringern die Anzahl unnötiger Therapien signifikant gegenüber einem Antikörpernachweis einer H. pylori-Infektion.
Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden	
	Die Modellstruktur bleibt weitgehend unklar. Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-up-Untersuchungen unzureichend. Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht. Der Zeithorizont und die Perspektive werden nicht angegeben. Hierdurch ist es nicht möglich zu beurteilen, ob alle relevanten Kosten einbezogen werden. Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen
	Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen. Das abschließende Effektivitätsmaß ist zwar nicht krankheitsspezifisch, trotzdem ist ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen praktisch nicht möglich. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben. Mengen und Preise werden nicht getrennt voneinander angegeben. Das Preisjahr wird nicht angegeben, wodurch die Intransparenz der Studie zusätzlich erhöht wird. Die Darstellungsweise der Kosten-Effektivität bzw. inkrementellen Kosten-Effektivität ist unangemessen. Es fehlt eine probabilistische Sensitivitätsanalyse. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten. Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben. Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Gering bis sehr gering</b>

H. pylori = Helicobacter pylori. K. A. = Keine Angabe. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

6.6.2.2.3.2 Elwyn et al.<sup>29</sup>Tabelle 42: Elwyn et al.<sup>29</sup>

<b>Titel</b>	<b>Which test is best for Helicobacter pylori? A cost-effectiveness model using decision analysis</b>
<b>Autoren</b>	Elwyn G, Taubert M, Davies S, Brown G, Allison M, Phillips C
<b>Journal</b>	The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 2007; 57(538): 401-403
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	Drei unterschiedliche diagnostische Tests zum Nachweis einer H. pylori-Infektion im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie: 1. Serologie 2. <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest 3. Stuhl-Antigen-Test
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität verschiedener nichtinvasiver diagnostischer Tests zum Nachweis einer H. pylori-Infektion im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Population von 1.000 Patienten
Setting	Primärversorgung in Großbritannien
Zeithorizont	Drei Monate
Perspektive	K. A.
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, auf dessen Äste die alternativen diagnostischen Tests (siehe Gesundheitstechnologie) abgetragen werden
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter entstammen zwei Studien von 2005, sowie auf den Annahmen eines 24-köpfigen multidisziplinären Expertenworkshops.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Anzahl der richtigen Testergebnisse.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen einer Studie von 2005.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, der Behandlung sowie den Kosten einer verfehlten Diagnose bestehend aus den Kosten einer Gastroskopie, zwei Monate Protonenpumpeninhibitoren und einem zusätzlichen Arztbesuch. Preise und Mengen werden nicht separat voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Quellen für die Date der Kosten und Mengenverbräuche werden nicht genannt.
Preisjahr	K. A.
Währung	GBP

Tabelle 42: Elwyn et al.<sup>29</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Which test is best for Helicobacter pylori? A cost-effectiveness model using decision analysis</b>
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von drei Monaten ist eine Diskontierung nicht notwendig.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	<u>Stuhl-Antigen-Test:</u> 968 richtig positive Tests pro 1.000 Patienten; 17.275 GBP für 1.000 Tests <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 961 richtig positive Tests pro 1.000 Patienten; 23.175 GBP für 1.000 Tests <u>Serologie:</u> 903 richtig positive Tests pro 1.000 Patienten; 16.600 GBP für 1.000 Tests
Synthese von Kosten und Effekten	Verbindung der Kosten und Effekte über Kosten-Effektivitäts- und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse  <i>Kosteneffektive Strategien</i> <u>Stuhl-Antigen-Test:</u> 17,84 GBP pro richtig positivem Test; inkrementelle Kosten-Effektivität von 10 GBP pro richtig positivem Test bezogen auf die Serologie <u>Serologie:</u> 18,38 GBP pro richtig positivem Test  <i>Dominierte Strategien</i> <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 24,12 GBP pro richtig positivem Test; inkrementelle Kosten-Effektivität von 113,36 GBP pro richtig positivem Test bezogen auf die Serologie; dominiert vom Stuhl-Antigen-Test
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der H. pylori-Prävalenz und den Kosten einer verfehlten Diagnose durchgeführt. Dabei bleibt der Stuhl-Antigen-Test kosteneffektiv. Zudem wird eine multivariate (Tornado-) Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Variable mit dem größten Einfluss auf die Ergebnisse ist die H. pylori-Prävalenz.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Präferenzen der Patienten und Ärzte hinsichtlich eines Stuhltests im Vergleich zu den anderen Testmethoden wird nicht berücksichtigt.
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse nicht im Zusammenhang mit anderen publizierten Studiendaten.
Generalisierbarkeit	K. A.

Tabelle 42: Elwyn et al.<sup>29</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Which test is best for Helicobacter pylori? A cost-effectiveness model using decision analysis</b>
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Der Stuhl-Antigen-Test ist der kosteneffektivste Test der drei diagnostischen Methoden.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	<p>Die klinischen Effekte der diagnostischen Tests sowie die H. pylori-Prävalenz entstammen jeweils einer Studie.</p> <p>Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-up-Untersuchungen unzureichend.</p> <p>Die Recherche- und Bewertungsmethoden, die zur Auswahl dieser Studien geführt haben werden nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht.</p> <p>Der Entscheidungsprozess der Expertengruppe sowie die Bewertungsmethodik der Ergebnisse des Workshops werden nicht beschrieben.</p> <p>Die Quelle(n) für die Kostendaten und Mengenverbräuche werden nicht benannt. Die Preise werden nicht getrennt von den Mengen ausgewiesen. Das Preisjahr und die Perspektive werden nicht angegeben, so dass nicht geklärt werden kann, ob alle relevanten Kosten berücksichtigt werden.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß ermöglicht theoretisch einen Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer diagnostischer Studien. Allerdings umfasst dieses Effektivitätsmaß nicht alle relevanten Gesundheitseffekte, so dass ein Vergleich starken Einschränkungen unterliegt. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang nicht angegeben.</p> <p>Aufgrund des Zeithorizonts von drei Monaten können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten.</p> <p>Eine probabilistische Sensitivitätsanalyse wird nicht durchgeführt.</p> <p>Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben.</p> <p>Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.</p>
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Gering</b>

GBP = Britisches Pfund. H. pylori = Helicobacter pylori. K. A. = Keine Angabe. UK = Vereinigtes Königreich.

6.6.2.2.3.3 García-Altés et al.<sup>41</sup>Tabelle 43: García-Altés et al.<sup>41</sup>

<b>Titel:</b>	<b>Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia</b>
<b>Autoren:</b>	García-Altés A, Rota R, Barenys M, Abad A, Moreno V, Pons JM, Piqué JM
<b>Journal:</b>	European journal of gastroenterology & hepatology 2005; 17(7): 709-719
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	<p>Fünf alternative Managementstrategien bei nichtuntersuchter Dyspepsie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Endoskopie:</b> Durchführung einer Endoskopie; zeigt das Ergebnis der Endoskopie ein Magengeschwür oder eine ausgedehnte erosive Gastritis, dann wird eine Biopsie mit histologischer Auswertung durchgeführt; zeigt das Ergebnis der Endoskopie ein Zwölffingerdarmgeschwür oder eine erosive Duodenitis, dann wird ein Urease-Schnelltest durchgeführt; bei positivem Befund des Urease-Schnelltests wird eine Eradikationstherapie eingeleitet (einwöchige Tripeltherapie: Omeprazole/Clarithromycin/Amoxicillin); bei negativem Befund des Urease-Schnelltests wird eine antisekretorische Behandlung eingeleitet (zwei Monate Omeprazole); bei Ösophagitis, nichtulzeröser Dyspepsie oder geringfügigen Läsionen wird eine antisekretorische Tripeltherapie eingeleitet (zwei Monate Omeprazole); chirurgische Evaluation, falls ein Magenkarzinom diagnostiziert wird</li> <li><b>Score-and-Scope:</b> Anwendung eines lokal erprobten Scoringsystems; bei einem Score <math>\geq 7</math> wird eine Endoskopie mit oben genannten therapeutischen Konsequenzen durchgeführt; bei einem Patienten ohne Alarmsymptome oder einem Score <math>&lt; 7</math> wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet (zwei Monate Omeprazole)</li> <li><b>Test-and-Scope mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</b> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests; bei positivem Ergebnis auf H. pylori wird eine Endoskopie mit oben genannten therapeutischen Konsequenzen durchgeführt; bei negativem Ergebnis wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet (zwei Monate Omeprazole)</li> <li><b>Test-and-Treat:</b> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests; bei positivem Ergebnis auf H. pylori wird eine Eradikationstherapie eingeleitet (einwöchige Tripeltherapie: Omeprazole/Clarithromycin/Amoxicillin); bei negativem Ergebnis wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet (zwei Monate Omeprazole)</li> <li><b>Empirische antisekretorische Therapie:</b> Einleitung einer antisekretorischen Therapie (zwei Monate Omeprazole)</li> </ol>
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der medizinischen Effektivität und der Kosten-Effektivität invasiver und nichtinvasiver Managementstrategien bei Patienten mit Dyspepsie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Kohorte von Patienten mit unkomplizierter Dyspepsie; Ausschluss von Patienten mit Verdacht auf isolierte Refluxkrankheit und von Patienten mit klinischen Alarmsymptomen, die auf eine maligne Erkrankung hindeuten
Setting	Primärversorgung in Spanien
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	Kostenträger

Tabelle 43: García-Altés et al.<sup>41</sup> - Fortsetzung

<b>Titel:</b>	<b>Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia</b>
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, auf dessen Äste die alternativen Managementstrategien (siehe Gesundheitstechnologie) abgetragen werden
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter entstammen insgesamt 43 Studien, die in dem Zeitraum von 1975 bis 2003 publiziert wurden, und den Daten eines örtlichen Krankenhauses. In der Regel basieren die einzelnen Annahmen zu den medizinischen Outcomes (z. B. Heilungsraten unterschiedlicher Therapieschemata) jeweils auf ein bis drei Studien.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Rate asymptotischer Patienten ein Jahr nach dem Ende der Behandlung.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen insgesamt 43 Studien, die in dem Zeitraum von 1975 bis 2003 publiziert wurden, und den Daten eines örtlichen Krankenhauses.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten, die mit dem Besuch eines Primärarztes verbunden sind sowie die Kosten der diagnostischen Tests und der Behandlungen. Die Preise und Mengen werden getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Die Kosten für die diagnostischen Tests, die Arztbesuche und ggf. einer Operation (bei einem Magenkarzinom) werden aus den Daten eines Krankenhausabrechnungssystems geschätzt. Die Arzneimittelkosten der Therapie werden auf Basis einer Referenzpreisliste kalkuliert. Die Kostendaten stammen überwiegend aus dem Jahr 2001 und werden mit einer dreiprozentigen Inflationsrate auf das Jahr 2003 hochgerechnet. Die Mengenverbräuche basieren auf Annahmen.
Preisjahr	2003
Währung	Euro
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von einem Jahr ist eine Diskontierung nicht notwendig.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	Absolute Kosten und Effekte werden je Managementstrategie angegeben. <u>Endoskopie:</u> 38,4 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptotisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 157,53 Euro <u>Test-and-Scope:</u> 35,5 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptotisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 202,82 Euro <u>Test-and-Scope mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 35,3 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptotisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 152,91 Euro <u>Score-and-Scope:</u> 34,7 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptotisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 105,85 Euro <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 28,5 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptotisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 75,89 Euro



Tabelle 43: García-Altés et al.<sup>41</sup> - Fortsetzung

<b>Titel:</b>	<b>Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia</b>
Synthese von Kosten und Effekten	<p>Verbindung der Kosten und Effekte über Kosten-Effektivitäts- und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse</p> <p><i>Kosteneffektive Strategien</i>  <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u>  266,29 Euro pro asymptotischem Patienten  <u>Score-and-Scope:</u>  305,04 Euro pro asymptotischem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität von 483,17 Euro pro asymptotischem Patienten bezogen auf die empirische Therapie  <u>Endoskopie:</u>  410,24 Euro pro asymptotischem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität von 1.396,85 Euro pro asymptotischem Patienten bezogen auf die Score-and-Scope-Strategie  <i>Dominierte Strategien</i>  <u>Test-and-Scope mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>  433,18 Euro pro asymptotischem Patienten; erweiterte Dominanz  <u>Test-and-Scope:</u>  571,32 Euro pro asymptotischem Patienten; erweiterte Dominanz</p>
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	<p>Es werden univariate Sensitivitätsanalysen für verschiedene Modellparameter durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz eines Magengeschwürs</li> <li>• Prävalenz eines Zwölffingerdarmgeschwürs</li> <li>• Heilungsrate der funktionalen Dyspepsie bei antisekretorischer Behandlung</li> <li>• Heilungsrate der funktionalen Dyspepsie bei Eradikationstherapie</li> <li>• Prävalenz der H. pylori-Infektion bei Dyspepsie</li> </ul> <p>Die Ergebnisse bleiben dabei gegenüber dem Base Case in den meisten Szenarien unverändert.</p>
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	<p>Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf eine Reihe von Studienlimitationen hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die lokalen Krankenhausdaten kommen aus einer Gegend mit hoher H. pylori-Prävalenz und hoher Prävalenz von Ulkuserkrankungen</li> <li>• Um Probleme mit weiteren Annahmen zu verhindern, wird der Zeithorizont auf ein Jahr nach Behandlung festgelegt; alternative diagnostische und therapeutische Methoden nach dem ersten Behandlungsjahr sowie Rückfälle oder Verschlechterungen der Krankheiten bzw. der H. pylori-Infektion und Resistenzentwicklungen können somit nicht berücksichtigt werden</li> <li>• Aufgrund der Perspektive werden keine indirekten Kosten einbezogen; allerdings könnten diese relevant sein, da Dyspepsie mit hohen indirekten Kosten verbunden ist</li> <li>• Kostendaten stammen zum Teil aus dem Abrechnungssystem eines Krankenhauses</li> <li>• Es wird eine hundertprozentige Compliance mit den diagnostischen Tests und den Therapien unterstellt</li> </ul> <p>Aufgrund fehlender Evidenz im Zusammenhang mit Dyspepsie werden keine QALY verwendet</p>

Tabelle 43: García-Altés et al.<sup>41</sup> - Fortsetzung

<b>Titel:</b>	<b>Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia</b>
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Neben den Limitationen diskutieren die Autoren ihre Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen publizierten Studiendaten. Demnach werden die vorliegenden Teilergebnisse von einigen Studien hinsichtlich der Kosten-Effektivität (Test-and-Treat-Strategie vs. endoskopische Strategie) bestätigt und von einigen widerlegt. Die Score-and-Scope-Strategie wird in keiner vergleichbaren Studie berücksichtigt.
Generalisierbarkeit	Die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag ist möglich.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Das Score-and-Scope-Verfahren ist die kosteneffektivste Managementstrategie bei nichtuntersuchter Dyspepsie.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht. Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen. Das abschließende Effektivitätsmaß ist krankheitsspezifisch, so dass ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen nicht möglich ist. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben. Es fehlt eine probabilistische Sensitivitätsanalyse. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten. Managementstrategien mit Endoskopie besitzen u. a. den Vorteil, dass maligne Erkrankungen entdeckt werden können. Dieser positive Aspekt führt im Modell im Einzelfall zu sehr hohen Kosten bei relativ geringen Effekten. Über die neue Score-and-Scope-Strategie werden vergleichsweise wenige Informationen geliefert. Die Annahme einer hundertprozentigen Compliance ist im klinischen Alltag eher unrealistisch. Die gesundheitlichen Risiken der einzelnen Strategien werden nicht modelliert. Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben. Es bleibt unklar auf welchem Grenzwert der Vergleich der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse basiert.
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Moderat</b>

H. pylori = Helicobacter pylori. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

6.6.2.2.3.4 Makris et al.<sup>74</sup>Tabelle 44: Makris et al.<sup>74</sup>

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia</b>
<b>Autoren</b>	Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA
<b>Journal</b>	International Journal of Technology Assessment in Health Care 2003; 19(3): 446-464
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	<p>Sieben unterschiedliche Managementstrategien bei nichtuntersuchter Dyspepsie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Endoskopie:</u> Durchführung einer Endoskopie; bei nichtulzeröser Dyspepsie oder Ösophagitis wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet; bei einem Zwölffingerdarmgeschwür wird eine Biopsie inkl. Urease-Schnelltest durchgeführt und im Fall einer H. pylori-Infektion eine Eradikationstherapie eingeleitet, andernfalls eine antisekretorische Therapie; bei einem Magengeschwür wird eine Histologie durchgeführt, im Fall eines Karzinoms endet das Modell, andernfalls wird eine Eradikationstherapie entsprechend des H. pylori-Status eingeleitet mit erneuter Endoskopie</li> <li><u>Barium-Untersuchung:</u> Durchführung einer Radiografie mit Barium als Kontrastmittel; bei Zwölffingerdarm- oder Magengeschwür entweder Einleitung einer empirischen Eradikationstherapie oder <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest bzw. Serologie mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen; bei Hinweisen auf ein Magencarzinom wird der Patient an einen Gastroenterologen zur Endoskopie überwiesen und das Modell endet sofern ein Karzinom bestätigt wird</li> <li><u>Empirische Eradikationstherapie:</u> Einleitung einer H. pylori-Eradikationstherapie</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> Einleitung einer antisekretorischen Therapie</li> <li><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie</li> <li><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie:</u> Durchführung einer Serologie; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie</li> <li><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie und <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> Durchführung einer Serologie und Bestätigung eines positiven Befundes mit einem <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie</li> </ol> <p>Bei Patienten mit anhaltenden oder wiederkehrenden Symptomen werden je nach Strategie (Endoskopie, Barium-Untersuchung, empirische Strategie, Test-and-Treat Strategie) kommt es zu entsprechenden weiteren Behandlungsschritten.</p> <p><u>Arzneimitteltherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwöchige Tripeltherapie (Omeprazole/Clarithromycin/Amoxicillin) bei Zwölffingerdarmgeschwür mit H. pylori-Infektion, andernfalls vierwöchige antisekretorische Therapie (Omeprazole)</li> <li>• Einwöchige Tripeltherapie (Omeprazole/Clarithromycin/Amoxicillin) mit anschließender dreiwöchiger antisekretorischer Therapie (Omeprazole) bei Magengeschwür mit H. pylori-Infektion, andernfalls achtwöchige antisekretorische Therapie (Omeprazole)</li> <li>• Achtwöchige antisekretorische Therapie (Omeprazole) bei Ösophagitis</li> <li>• Vierwöchige antisekretorische Therapie (Omeprazole) bei nichtulzeröser Dyspepsie</li> <li>• Einwöchige Quadrapeltherapie (Omeprazole/Bismut/Metronidazole/Tetracycline) als Second-line-Regime</li> </ul>

Tabelle 44: Makris et al.<sup>74</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia</b>
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität alternativer Managementstrategien bei Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit Symptomen einer Dyspepsie; Ausschluss von Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, Alarmsymptomen, Gallenschmerzen, Reizdarmsyndrom oder Patienten, die nonsteroidale entzündungshemmende Mittel nehmen; die Population wird hinsichtlich der Modellierung in zwei Gruppen aufgeteilt (unter und über 45-Jährige)
Setting	Primärversorgung in Kanada
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	Kostenträger
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, auf dessen Äste die alternativen Managementstrategien (siehe Gesundheitstechnologie) abgetragen werden. Die Modellstruktur bleibt weitestgehend unklar.
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter entstammen etwa 85 Studien, die im Zeitraum von 1980 bis 1999 veröffentlicht wurden, sowie den Annahmen einer Expertengruppe bestehend aus Gastroenterologen
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Zur Generierung der Annahmen und Modellparameter wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und CURRENT CONTENTS sowie eine ergänzende Handrecherche durchgeführt ( <u>Ergebnis</u> : 600 Peer-reviewed Artikel und Abstracts). In Fällen, in denen auf keine publizierten Daten zurückgegriffen werden konnte, wurden Annahmen von der Expertengruppe getroffen. Die Studienergebnisse werden durch die Bildung von Mittelwerten miteinander kombiniert oder es werden die Ergebnisse einer Metaanalyse herangezogen. Kriterien für den Einbezug, die Sicherstellung der Validität sowie der qualitativen Bewertung der Studien werden nicht angegeben.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Quote der Patienten, die über einen Zeitraum von zwölf Monaten nach der Ersttherapie symptomfrei bleiben.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen etwa 85 Studien, die im Zeitraum von 1980 bis 1999 veröffentlicht wurden, sowie den Annahmen einer Expertengruppe bestehend aus Gastroenterologen
Evidenzsynthese und -bewertung	Zur Generierung der Annahmen und Modellparameter wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und CURRENT CONTENTS sowie eine ergänzende Handrecherche durchgeführt ( <u>Ergebnis</u> : 600 Peer-reviewed Artikel und Abstracts). In Fällen, in denen auf keine publizierten Daten zurückgegriffen werden konnte, wurden Annahmen von der Expertengruppe getroffen. Die Studienergebnisse werden durch die Bildung von Mittelwerten miteinander kombiniert oder es werden die Ergebnisse einer Metaanalyse herangezogen. Kriterien für den Einbezug, die Sicherstellung der Validität sowie der qualitativen Bewertung der Studien werden nicht angegeben.

Tabelle 44: Makris et al.<sup>74</sup> - Fortsetzung

Titel	<b>Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia</b>
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, der Arzneimitteltherapie, die Kosten der Arztbesuche sowie ggf. Komplikationskosten. Preise und Mengen werden getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Die Kostendaten entstammen dem Quebec Drug Plan, Conseil Consultatif de Pharmacologie, Capsules Pharmacothérapeutiques, Quebec Ministry of Health and Social Services und dem Quebec physician fee schedule. Die Kosten der Endoskopie werden mithilfe einer Microcosting-time-motion-Studie kalkuliert.
Preisjahr	K. A.
Währung	CAD
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von einem Jahr ist eine Diskontierung nicht notwendig.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	<p><i>Bezogen auf 100 unter 45-Jährige</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD</p> <p><u>Empirische Eradikationstherapie:</u> 32,49 geheilte Patienten bei Kosten von 80.241 CAD</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie:</u> 32,07 geheilte Patienten bei Kosten von 77.548 CAD</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie und <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,00 geheilte Patienten bei Kosten von 80.765 CAD</p> <p><u>Endoskopie:</u> 30,58 geheilte Patienten bei Kosten von 79.113 CAD</p> <p><u>Barium-Untersuchung:</u> 29,86 geheilte Patienten bei Kosten von 74.871 CAD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 27,14 geheilte Patienten bei Kosten von 62.904 CAD</p>
Synthese von Kosten und Effekten	<p>Verbindung der Kosten und Effekte über Kosten-Effektivitäts- und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse</p> <p><i>Kosteneffektive Strategien bei unter 45-Jährigen</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 2.318 CAD pro symptomfreiem Patienten; keine Angabe der inkrementelle Kosten-Effektivität, da Managementstrategie mit den geringsten Kosten und den geringsten Effekten</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie:</u> 2.418 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 2.970 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische antisekretorische Therapie</p> <p><u>Empirische Eradikationstherapie:</u> 2.470 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 6.419 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die serologische Strategie</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie</p>

Tabelle 44: Makris et al.<sup>74</sup> - Fortsetzung

Titel	Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Synthese von Kosten und Effekten	<p><i>Dominierte Strategien bei unter 45-Jährigen</i></p> <p><u>Barium-Untersuchung:</u> 2.508 CAD pro symptomfreiem Patienten; erweiterte Dominanz</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels Serologie und <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.524 CAD pro symptomfreiem Patienten; absolute Dominanz</p> <p><u>Endoskopie:</u> 2.587 CAD pro symptomfreiem Patienten; absolute Dominanz</p> <p><i>Über 45-Jährige</i></p> <p>Vier kosteneffektive Strategien (Reihenfolge mit steigenden Kosten und steigender Effektivität): empirische antisekretorische Therapie, Barium-Untersuchung, empirische Eradikationstherapie, <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest</p>
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die Struktur des Modells wurde zweimal durch unabhängige Expertengruppen validiert und entspricht den aktuellen Managementkonzepten.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen jeweils in Verbindung mit einer Grenzwertbetrachtung hinsichtlich der Differenz der Rückfallquoten bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher H. pylori-Eradikation, der Rückfallquote bei nicht-ulzeröser Dyspepsie, der Prävalenz der Zwölffingerdarmgeschwüre, der H. pylori-Prävalenz bei Zwölffingerdarmgeschwüren, der Spezifität des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests, der Rate von Magenkarzinomen sowie den Kosten des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests und den Kosten der Serologie.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	<p>Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf eine Reihe von Studienlimitationen hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Berücksichtigung möglicher Langzeitwirkungen einer H. pylori-Persistenz und der Entwicklung von Magenkarzinomen, gastroösophagealer Refluxkrankheit sowie Resistenzentwicklungen aufgrund des Zeithorizonts des Modells</li> <li>• Das Modell reagiert sehr sensitiv auf die Effekte einer Eradikationstherapie bei Patienten mit nichtulzeröser Dyspepsie. Zudem sind die vorhandenen Daten diesbezüglich kontrovers.</li> </ul>
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren die Ergebnisse ihrer Studie mit denen anderer Studien. Demnach weisen die Ergebnisse einer vergleichbaren Studie auf die Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie gegenüber der Endoskopie hin.
Generalisierbarkeit	Das Modell bietet Rahmenbedingungen zum Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie und identifiziert das klinische Umfeld, in dem die diese Empfehlungen möglich sind.

Tabelle 44: Makris et al.<sup>74</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia</b>
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Der <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest ist die effektivste und kostenintensivste Alternative in beiden Altersgruppen. Die Test-and-Treat-Strategie wird auf Basis der Studienergebnisse empfohlen.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	<p>Die klinischen Effekte der diagnostischen Tests sowie die H. pylori-Prävalenz entstammen jeweils einer Studie.</p> <p>Kriterien für den Einbezug, die Sicherstellung der Validität sowie der qualitativen Bewertung der recherchierten Studien zur Aggregation von Annahmen und Modellparametern werden nicht angegeben. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht.</p> <p>Der Entscheidungsprozess der Expertengruppen wird nicht beschrieben.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß ist krankheitsspezifisch, so dass ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen nicht möglich ist. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben.</p> <p>Es werden keine Datenquellen für die Mengenverbräuche angegeben.</p> <p>Das Preisjahr wird nicht angegeben, auch wenn die Kosten überwiegend von 1998 zu stammen scheinen.</p> <p>Die Kalkulation der Gesamtkosten der alternativen Managementstrategien wird nicht erläutert.</p> <p>Für über 45-jährige Patienten werden die Ergebnisse wenig detailliert dargestellt. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten.</p> <p>Es wird keine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben.</p> <p>Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.</p>
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Moderat</b>

CAD = Kanadischer Dollar. H. pylori = Helicobacter pylori. K. A. = Keine Angabe.

6.6.2.2.3.5 Marshall et al.<sup>81</sup>Tabelle 45: Marshall et al.<sup>81</sup>

<b>Titel</b>	<b>Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis</b>
<b>Autoren</b>	Marshall JK, Armstrong D, O'Brien BJ
<b>Journal</b>	Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 2000; 14(5): 379-388
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	<p>Drei unterschiedliche nichtinvasive Managementstrategien bei nichtuntersuchter Dyspepsie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests; bei positivem Ergebnis auf H. pylori wird eine Eradikationstherapie eingeleitet (einwöchige Tripeltherapie: Omeprazole/Clarithromycin/Metronidazole); bei negativem Ergebnis wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet (vier Wochen Ranitidine), bei andauernden oder wiederkehrenden Symptomen Überweisung an einen Gastroenterologen und Durchführung einer Endoskopie inkl. Biopsie und Urease-Schnelltest</li> <li><u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> Durchführung einer Serologie; bei positivem Ergebnis auf H. pylori wird eine Eradikationstherapie eingeleitet (einwöchige Tripeltherapie: Omeprazole/Clarithromycin/Metronidazole); bei negativem Ergebnis wird eine antisekretorische Therapie eingeleitet (vier Wochen Ranitidine); bei andauernden oder wiederkehrenden Symptomen Überweisung an einen Gastroenterologen und Durchführung einer Endoskopie inkl. Biopsie und Urease-Schnelltest</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> Einleitung einer antisekretorischen Therapie (vier Wochen Ranitidine); bei andauernden oder wiederkehrenden Symptomen Überweisung an einen Gastroenterologen und Durchführung einer Endoskopie inkl. Biopsie und Urease-Schnelltest</li> </ol> <p><u>Umgang mit den Ergebnissen des endoskopischen Befunds:</u> Patienten mit peptischem Ulkus und H. pylori-Infektion erhalten eine Eradikationstherapie; Patienten mit peptischem Ulkus ohne H. pylori-Infektion erhalten eine antisekretorische Therapie (vier Wochen Omeprazole); Patienten ohne Ulkus und H. pylori-Infektion erhalten eine Eradikationstherapie; Patienten mit Ösophagitis erhalten eine antisekretorische Therapie (acht Wochen Omeprazole)</p> <p><u>First-line-Eradikationsregime:</u> einwöchige Tripeltherapie (Omeprazole/Clarithromycin/Metronidazole)</p> <p><u>Second-line-Eradikationsregime:</u> einwöchige Tripeltherapie Omeprazole/Clarithromycin/Amoxicillin</p> <p><u>Third-line-Eradikationsregime:</u> zweiwöchige Quadrupeltherapie (Ranitidine/Bismut/Metronidazole/Tetracycline)</p>
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität verschiedener nichtinvasiver Managementstrategien bei Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie



Tabelle 45: Marshall et al.<sup>81</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis</b>
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Population von 1.000 unter 50-jährigen Patienten mit neuen dyspeptischen Beschwerden, die keine nonsteroidalen entzündungshemmenden Mittel nehmen
Setting	Primärversorgung und Krankenhaus in Kanada
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	Kostenträger
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, auf dessen Äste die alternativen Managementstrategien (siehe Gesundheitstechnologie) abgetragen werden
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter entstammen etwa 18 Studien, die in dem Zeitraum von 1987 bis 1998 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Zur Generierung der Annahmen und Modellparameter wurde eine computergestützte Suche der MEDLINE-Datenbank durchgeführt sowie eine Handrecherche bestimmter Literaturverzeichnisse. Die verwendeten Suchbegriffe sowie die Bewertungs- und Synthesemethoden werden nicht angegeben.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die erwartete Anzahl der geheilten Ulkuserkrankungen aufgrund der H. pylori-Eradikation.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen etwa 18 Studien, die in dem Zeitraum von 1987 bis 1998 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Evidenzsynthese und -bewertung	Zur Generierung der klinischen Daten wurde eine computergestützte Suche der MEDLINE-Datenbank durchgeführt sowie eine Handrecherche bestimmter Literaturverzeichnisse. Die verwendeten Suchbegriffe sowie die Bewertungs- und Synthesemethoden werden nicht angegeben.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, der Eradikationstherapie, der antisekretorischen Therapie, ambulanten Endoskopiekosten (inkl. Biopsie und Urease-Schnelltest), Kosten des Besuchs eines Primärarztes, Konsultation eines Facharztes, Follow-up-Besuch eines Facharztes. Die Preise und Mengen werden getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Die Arzneimittelkosten werden über eine Erhebung bei lokalen Apotheken gewonnen, die Arztkosten werden dem Ontario Ministry of Health Schedule of Benefits entnommen, die Kosten der ambulanten Endoskopie sowie des Urease-Schnelltests werden aus einem Kostenmodell abgeleitet und die Kosten für den <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest werden aus den variablen sowie fixen Kosten des Tests ermittelt, da keine lokalen Kostenschätzungen existieren. Die Kostendaten entstammen einem Zeitraum von 1995 bis 1998. Der Einbezug einer Inflationsrate wird nicht erwähnt.
Preisjahr	1997
Währung	CAD (1 CAD = 0,70 USD)

Tabelle 45: Marshall et al.<sup>81</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis</b>
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von einem Jahr ist eine Diskontierung nicht notwendig.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	<u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 128 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 635 CAD pro Patient <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 92 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 603 CAD pro Patient <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 53 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 598 CAD pro Patient
Synthese von Kosten und Effekten	Verbindung der Kosten und Effekte über Kosten-Effektivitäts- und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4.945 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung; inkrementelle Kosten-Effektivität von 885 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung bezogen auf die Serologie <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 6.543 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung; inkrementelle Kosten-Effektivität von 118 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung bezogen auf die antisekretorische Therapie <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 11.300 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen für alle Pfadwahrscheinlichkeiten und Kostenannahmen durchgeführt. Ggf. werden Grenzwerte berechnet, um zu ermitteln ab welchem Wert eine Managementstrategie dominant wird.
	Zudem werden drei bivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt (H. pylori-Prävalenz und Spezifität der Serologie; Spezifität und Kosten der Serologie; Kosten der Serologie und des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests). Das Modell zeigt sich sehr sensitiv gegenüber Kostenänderungen bei der Serologie und des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf eine Reihe von Studienlimitationen hin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der Perspektive werden nicht alle relevanten Effekte erfasst.</li> <li>• Der Zeithorizont beträgt ein Jahr. Ein längerer Zeitraum könnte die Kosten der empirisch antisekretorischen Strategie drastisch erhöhen gegenüber den beiden anderen Managementstrategien.</li> <li>• Werden mehrere Parameter substantiell verändert, werden komplexere multivariate Sensitivitätsanalysen benötigt. Die Ergebnisse könnten sehr unterschiedlich sein.</li> </ul>
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse im Zusammenhang mit fünf anderen publizierten Studien, deren Ergebnisse eine Kosten-Effektivität der Serologie zeigen. Allerdings wird der <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest in diesen Studien nicht evaluiert.
Generalisierbarkeit	Es werden prospektive Studien benötigt, um die Ergebnisse der Studie im klinischen Alltag bestätigen.

Tabelle 45: Marshall et al.<sup>81</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis</b>
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Bei Niedrigrisikopatienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie ist die serologische Strategie ökonomisch attraktiv. Der <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest kann eine kosten-effektive Alternative gegenüber der Serologie darstellen, ist allerdings stark von den Kosten der diagnostischen Tests abhängig.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	<p>Die Recherche- und Bewertungsmethoden, die zur Auswahl der Studien geführt haben werden überwiegend nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht.</p> <p>Die Annahme, dass sich in der Niedrigrisikokohorte keine malignen Erkrankungen ausbilden, entspricht nicht dem klinischen Alltag.</p> <p>Das abschließende Effektivitätsmaß erfasst lediglich einen Teil, der im klinischen Alltag möglichen Effekte.</p> <p>Zudem ist das verwendete Effektivitätsmaß krankheitsspezifisch, so dass ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen nicht möglich ist. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang nicht angegeben.</p> <p>Es wird nicht berichtet, inwiefern die Kostendaten auf das Preisjahr umgerechnet werden.</p> <p>Keine probabilistische Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten.</p> <p>Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben.</p> <p>Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.</p>
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Moderat</b>

CAD = Kanadischer Dollar. H. pylori = Helicobacter pylori. USD = Amerikanischer Dollar.

6.6.2.2.3.6 Vakil, Ashorn<sup>123</sup>Tabelle 46: Vakil, Ashorn<sup>123</sup>

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of noninvasive testing and treatment strategies for H. pylori infection in children with dyspepsia</b>
<b>Autoren</b>	Vakil N, Ashorn M
<b>Journal</b>	The American journal of gastroenterology 1998; 93(4): 562-568
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	<p>Vier unterschiedliche Managementstrategien bei Dyspepsiepatienten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Endoskopie:</u> Durchführung einer Endoskopie inkl. Biopsie für Urease-Schnelltest; Behandlung mit antimikrobiellen Mitteln (bismutbasierte Tripeltherapie) bei positivem Testergebnis</li> <li><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests; Behandlung mit antimikrobiellen Mitteln (bismutbasierte Tripeltherapie) bei positivem Testergebnis; bei Non-Respondern oder negativ getesteten Patienten wird eine Endoskopie durchgeführt</li> <li><u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> Durchführung einer Serologie; Behandlung mit antimikrobiellen Mitteln (bismutbasierte Tripeltherapie) bei positivem Testergebnis; bei Non-Respondern oder negativ getesteten Patienten wird eine Endoskopie durchgeführt</li> <li><u>Empirische antimikrobielle Therapie:</u> Einleitung einer antimikrobiellen Therapie (bismutbasierte Tripeltherapie); bei Non-Respondern wird eine Endoskopie durchgeführt</li> </ol>
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität verschiedener invasiver und nichtinvasiver Strategien bei Kindern mit Dyspepsie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Population von 1.000 Kindern mit Dyspepsie; Ausschlusskriterium: Patienten mit Läsionen (endoskopischer Befund)
Setting	Primär- und Sekundärversorgung in USA und Finnland
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	Kostenträger
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsbaum, auf dessen Äste die alternativen Managementstrategien (siehe Gesundheitstechnologie) abgetragen werden.
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Modellannahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter entstammen etwa 14 Primärstudien, die von 1988 bis 1995 veröffentlicht wurden.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Anzahl der Patienten mit geheilten Symptomen.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen etwa 14 Primärstudien, die von 1988 bis 1995 veröffentlicht wurden.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert.

Tabelle 46: Vakil, Ashorn<sup>123</sup> - Fortsetzung

Titel	<b>Cost-effectiveness of noninvasive testing and treatment strategies for H. pylori infection in children with dyspepsia</b>
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, der Behandlung sowie zusätzlichen Konsultationskosten und werden einzeln angegeben. Preise und Mengen werden nicht separat voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Keine Berücksichtigung indirekter Kosten
Datenherkunft	Die Kosten und Mengenverbräuche basieren auf tatsächlichen Daten.
Preisjahr	1996
Währung	USD Auch die Kosten in Finnland werden in USD ausgewiesen. Der Umrechnungsfaktor wird dabei nicht angegeben.
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Modellzeitraums von einem Jahr ist eine Diskontierung nicht notwendig.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	<u>Endoskopie:</u> 643 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 173 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 646 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 192 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet <u>Empirische antimikrobielle Therapie:</u> 668 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 234 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 899 USD pro behandeltem Patient in den USA und 208 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet
Synthese von Kosten und Effekten	Verbindung der Kosten und Effekte über inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. Die zugrunde liegenden Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse werden nicht angegeben. <u>Endoskopie:</u> bestes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (USA und Finnland) <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 11 USD pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 45 USD in Finnland <u>Empirische antimikrobielle Therapie:</u> 49 USD pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 86 USD in Finnland <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 126 USD pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 174 USD in Finnland
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate und bivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Univariate Sensitivitätsanalyse:</u> H. pylori-Prävalenz, Kosten der diagnostischen Tests, Kosten der Eradikationstherapie, Eradikationsrate</li> <li>• <u>Bivariate Sensitivitätsanalyse:</u> H. pylori-Prävalenz und Heilungsrate der Symptome</li> </ul> Das Modell reagiert sensitiv auf die H. pylori-Prävalenz bei Kindern mit wiederkehrenden abdominalen Schmerzen und der Heilungsrate der Symptome durch die Eradikationstherapie
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Monte-Carlo-Simulation mit 1.000 hypothetischen Patienten

Tabelle 46. Vakil, Ashorn<sup>123</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of noninvasive testing and treatment strategies for H. pylori infection in children with dyspepsia</b>
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf einige Studienlimitationen hin. Aufgrund des Zeithorizonts können Langzeitwirkungen einer bakteriellen Resistenzentwicklung bei Patienten auftreten, die nicht compliant sind und bei denen die Eradikationstherapie gescheitert ist. Mögliche Komplikationen der antibiotischen Therapie werden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen publizierten Studiendaten. Demnach weist eine andere Studie daraufhin, dass die empirische Therapie eine kosteneffektive Strategie ist. Allerdings wurde die Studie mit Erwachsenen durchgeführt.
Generalisierbarkeit	Es werden weitere klinische Studien benötigt, um die Rolle der H. pylori-Eradikation bei dyspeptischen Kindern zu klären.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	In entwickelten Ländern mit vergleichsweise niedriger H. pylori-Prävalenz ist die endoskopische Strategie kosteneffektiv. In Ländern mit vergleichsweise hoher H. pylori-Prävalenz können nichtinvasive diagnostische Tests kosteneffektiv sein, wobei die Kosten der Tests eine wichtige Rolle spielen.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	Die Methoden der Evidenzsynthese und -bewertung werden nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche zur Aggregation der Modellannahmen und -parameter durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht. Die bismutbasierte Tripeltherapie ist nicht die Standardtherapie zur Eradikation einer H. pylori-Infektion. Die absoluten Effekte der Managementstrategien werden nicht angegeben. Die Preise und Mengen werden nicht getrennt voneinander ausgewiesen. Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen. Das abschließende Effektivitätsmaß ist krankheitsspezifisch, so dass ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen nicht möglich ist. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr können einige Parameter nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten. Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben. Es bleibt unklar auf welchem Grenzwert der Vergleich der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse basiert. Die Verteilungsannahmen bzw. stochastischen Prozesse der Monte-Carlo-Simulation werden nicht angegeben. Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Moderat bis gering</b>

H. pylori = Helicobacter pylori. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

6.6.2.2.3.7 Vakil et al.<sup>124</sup>Tabelle 47: Vakil et al.<sup>124</sup>

<b>Titel</b>	<b>The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for Helicobacter pylori</b>
<b>Autoren</b>	Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ.
<b>Journal</b>	The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for Helicobacter pylori. American Journal of Gastroenterology 2000; 1691-1698.
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	40 diagnostische Teststrategien zur Untersuchung auf H. pylori-Infektion: fünf Strategien mit einem Test, 20 Strategien mit einem weiteren Bestätigungstest, elf Strategien mit drei Tests und vier zusätzliche Strategien, bei denen eine Histologie einen negativen Urease-Schnelltest bestätigen soll einbezogene Tests: Serologie, <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest, Fingerstick whole Blood Test, Stuhl-Antigen-Test, Urease-Schnelltest, Histologie
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität alternativer diagnostischer Strategien zur Untersuchung auf eine H. pylori-Infektion bei variierender H. pylori-Prävalenz
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Kohorte von Patienten
Setting	Primärversorgung in den USA
Zeithorizont	Ein Jahr
Perspektive	Kostenträger
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Entscheidungsmodell Die Modellstruktur bleibt weitgehend unklar.
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter basieren auf etwa 81 Studien, die in dem Zeitraum von 1988 bis 2000 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt mit folgenden Einschlusskriterien: englische Sprache, Veröffentlichung nach 1985. Bei einer breiten Spanne an Wahrscheinlichkeiten wurden die Base-Case-Schätzungen der Studien mit der höchsten methodischen Qualität genommen. Bevorzugt wurden verblindete Studien mit einem gut charakterisierten Referenztest, mit großer und angemessener Studienpopulation und mit übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Tests als Goldstandard. Die systematische Literaturrecherche wurde durch eine Handrecherche basierend auf den Literaturverzeichnissen, der zuvor identifizierten Artikel, ergänzt.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome ist die Anzahl richtiger Diagnosen.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten basieren auf etwa 81 Studien, die in dem Zeitraum von 1988 bis 2000 publiziert wurden, sowie eigenen Annahmen.
Evidenzsynthese und -bewertung	Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt mit folgenden Einschlusskriterien: englische Sprache, Veröffentlichung nach 1985. Bei einer breiten Spanne an Wahrscheinlichkeiten wurden die Base-Case-Schätzungen der Studien mit der höchsten methodischen Qualität genommen. Bevorzugt wurden verblindete Studien mit einem gut charakterisierten Referenztest, mit großer und angemessener Studienpopulation und mit übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Tests als Goldstandard. Die systematische Literaturrecherche wurde durch eine Handrecherche basierend auf den Literaturverzeichnissen, der zuvor identifizierten Artikel, ergänzt.

Tabelle 47: Vakil et al.<sup>124</sup> - Fortsetzung

Titel	The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for Helicobacter pylori
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, die Kosten einer gastroenterologischen Konsultation, die Kosten eines gewöhnlichen Arztbesuchs sowie die Kosten eines pathologischen Honorars. Die Preise und Mengen werden getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Indirekte Kosten werden nicht berücksichtigt.
Datenherkunft	Die Kostendaten werden aus dem American Medical Association Procedural Code Book und dem Medicare Fee Schedule von 2000 gewonnen.
Preisjahr	2000
Währung	USD
<b>Diskontierung</b>	
	Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr wird keine Diskontierung benötigt.
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	<p><i>H. pylori</i>-Prävalenz von 30 %  <u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei positivem Testergebnis:</u>  effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 176 USD  <u>Stuhl-Antigen-Test:</u>  richtige Diagnose in 93 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 118 USD  <u>Serologie:</u>  richtige Diagnose in 80 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p> <p><i>H. pylori</i>-Prävalenz von 60 %  <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u>  effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 617 USD  <u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u>  effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 187 USD  <u>Stuhl-Antigen-Test:</u>  dritteeffektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 93 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 118 USD  <u>Serologie:</u>  richtige Diagnose in 82 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p> <p><i>H. pylori</i>-Prävalenz von 90 %  <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest und anschließender Histologie als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u>  effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 99 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 352 USD  <u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u>  zweiteffektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 98 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 143 USD  <u>Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u>  richtige Diagnose in 96 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 112 USD  <u>Serologie:</u>  richtige Diagnose in 84 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p>



Tabelle 47: Vakil et al.<sup>124</sup> - Fortsetzung

Titel	The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for Helicobacter pylori
<b>Ergebnispräsentation</b>	
	<p>Verbindung der Kosten und Effekte über Kosten-Effektivitäts- und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 30 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 95 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> durchschnittliche Kosten von 127 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von f336 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei positivem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 185 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 2.322 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 60 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 92 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> durchschnittliche Kosten von 126 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 381 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 198 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 4.957 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p> <p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 650 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 120.586 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 90 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 90 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 117 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 311 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 145 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 1.423 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p> <p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest und anschließender Histologie als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 357 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 41.806 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p>
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.

Tabelle 47: Vakil et al.<sup>124</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for Helicobacter pylori</b>
<b>Ergebnispräsentation - Fortsetzung</b>	
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	Es werden univariate Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der H. pylori-Prävalenz, der Sensitivität und Spezifität sowie den Kosten von jedem Test durchgeführt. Bezüglich der Kosten der diagnostischen Tests werden Grenzwerte angegeben, bei denen eine Strategie gegenüber einer anderen präferiert wird.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	Es werden keine probabilistischen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf eine Reihe von Studienlimitationen hin. <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Berücksichtigung von Therapiekosten und den Effekten der Therapie.</li> <li>Das abschließende Outcome der Studie unterstellt gleiche medizinische und ökonomische Konsequenzen bei einem falschen Testergebnis.</li> <li>Die Kosten werden aus den Medicare Erstattungsdaten gewonnen. Diese sind jedoch vom Managed care-Plan abhängig.</li> </ul>
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren die Ergebnisse ihrer Studie mit anderen publizierten Studiendaten. Demnach weisen die Ergebnisse einer vergleichbaren Studie auf eine Kosten-Effektivität des Stuhl-Antigen-Tests gegenüber dem <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest hin.
Generalisierbarkeit	K. A.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Aktive Diagnosestrategien erzielen bessere Effekte sind jedoch auch kostenintensiver. Der Stuhl-Antigen-Test erzielt eine gesteigerte Genauigkeit gegenüber der Serologie bei geringen inkrementellen Kosten.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	Die Modellstruktur bleibt weitgehend unklar. Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-up-Untersuchungen unzureichend. Die Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche werden nicht angegeben. Das abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte nicht vollständig erfassen. Das abschließende Effektivitätsmaß ist zwar nicht krankheitsspezifisch, trotzdem ist ein Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen praktisch nicht möglich. Der Budget Impact wird in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht angegeben. Mengen und Preise werden nicht getrennt voneinander angegeben. Therapiekosten und Effekte der Therapie werden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus können weitere Parameter aufgrund des begrenzten Zeithorizonts von einem Jahr nicht berücksichtigt werden, die zwar die Unsicherheit des Modells erhöht hätten, die Ergebnisse aber entscheidend beeinflussen könnten. Das abschließende Outcome der Studie unterstellt gleiche medizinische und ökonomische Konsequenzen bei einem falschen Testergebnis. Es werden lediglich die Ergebnisse von einigen ausgewählten Strategien dargestellt. Es werden wenig Details zu den Ergebnissen der univariaten Sensitivitätsanalysen angegeben. Es werden keine probabilistischen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Der Einfluss der Strategien auf die Lebensqualität wird nicht angegeben. Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.
Qualität der Studie	<b>Moderat bis gering</b>

H. pylori = Helicobacter pylori. K. A. = Keine Angabe. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

6.6.2.2.4 Kosten-Nutzwert-Analyse von Barton et al.<sup>3</sup>Tabelle 48: Barton et al.<sup>3</sup>

<b>Titel</b>	<b>A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States</b>
<b>Autoren</b>	Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC
<b>Journal</b>	Medical Decision Making 2008; 28(1): 44-55.
<b>Dimension</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Gesundheitstechnologie</b>	
	<p>Elf alternative Managementstrategien bei Dyspepsie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Antazidum:</u> alle Patienten erhalten Antazidum</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> alle Patienten erhalten H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten einen Monat lang; wenn der Patient zurückkehrt, erhält er die Therapie erneut, sofern diese die Symptome unter Kontrolle gehalten hat</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> alle Patienten erhalten Protonenpumpeninhibitoren einen Monat lang; wenn der Patient zurückkehrt, erhält er die Therapie erneut, sofern diese die Symptome unter Kontrolle gehalten hat</li> <li><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> Durchführung einer Serologie; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie analog zu Strategie 3; letzteres gilt auch für Patienten, die trotz Eradikationstherapie Symptome zeigen <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie analog zu Strategie 3; letzteres gilt auch für Patienten, die trotz Eradikationstherapie Symptome zeigen</li> <li><u>Test-and-Treat Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test:</u> Durchführung eines Stuhl-Antigen-Tests; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie analog zu Strategie 3; letzteres gilt auch für Patienten, die trotz Eradikationstherapie Symptome zeigen</li> <li><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen:</u> Durchführung einer Endoskopie; bei peptischem Ulkus wird eine Biopsie durchgeführt; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion; alle anderen Patienten erhalten Protonenpumpeninhibitoren; bei schwerer erosiver Ösophagitis erhalten die Patienten eine doppelte Dosis Protonenpumpeninhibitoren</li> <li><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten:</u> Durchführung einer Endoskopie inkl. Biopsie; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion; alle anderen Patienten erhalten Protonenpumpeninhibitoren; bei schwerer erosiver Ösophagitis erhalten die Patienten eine doppelte Dosis Protonenpumpeninhibitoren</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> alle Patienten erhalten Protonenpumpeninhibitoren für einen Monat; wenn der Patient zurückkehrt, wird eine Endoskopie durchgeführt; anschließend analoge Vorgehensweise zu Strategie 7 und 8</li> <li><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie:</u> alle Patienten erhalten Protonenpumpeninhibitoren für einen Monat; wenn der Patient zurückkehrt, wird eine Endoskopie inkl. Biopsie durchgeführt; anschließend analoge Vorgehensweise zu Strategie 7 und 8</li> <li><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> Durchführung einer Serologie; Einleitung einer Eradikationstherapie bei einer H. pylori-Infektion, andernfalls Einleitung einer antisekretorischen Therapie; wenn der Patient zurückkehrt, werden Protonenpumpeninhibitoren einen Monat lang verabreicht; bei zweiter Rekonsultation wird eine Endoskopie durchgeführt und analog Strategien 7 und 8 verfahren</li> </ol>

Tabelle 48: Barton et al.<sup>3</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States</b>
<b>Fragestellung</b>	
	Vergleich der Kosten-Effektivität alternativer Managementstrategien bei Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie und Untersuchung der Unsicherheit in den strittigen Annahmen der Stellungnahme der American Gastroenterology Association von 2005 zum Management der Dyspepsie
<b>Evaluationsrahmen</b>	
Studientyp	Kosten-Nutzwert-Analyse
Studienpopulation	Hypothetische Kohorte von 10.000 nicht untersuchten Patienten mit Oberbauchschmerzen und Symptomen eines Sodbrennens; Ausschlussgrund: Patienten mit Alarmsymptomen; die Population wird in zwei Subgruppen unterteilt: 30- und 60-Jährige
Setting	Primärversorgung in den USA
Zeithorizont	Fünf Jahre
Perspektive	Gesellschaftliche Perspektive
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>	
Modelltyp	Kombination eines individuellen Simulationsmodells erster Ordnung mit einer probabilistischen Sensitivitätsanalyse zweiter Ordnung; eine simulierte Kohorte individueller Patienten wird durch eine Serie fixer Strategien, die variiert werden können, und durch Ereignisse mit sich ändernden Eintrittswahrscheinlichkeiten geführt; die Charakteristika der Patienten werden zufällig gewählt
Erläuterung der Annahmen und Parameter	Die Annahmen werden explizit benannt. Die Modellparameter basieren auf etwa 20 Studien, die im Zeitraum von 1990 bis 2005 veröffentlicht wurden, sowie eigenen Annahmen. Metaanalysen werden verwendet, um die Pfadeintrittswahrscheinlichkeiten zu bestimmen und die statistische Unsicherheit der medizinischen Literatur zu schätzen.
Generierung der Annahmen und Modellparameter	Die Methodik der Literaturrecherche wird nicht dargestellt. Die geschätzten Punkangaben sowie die entsprechenden Konfidenzintervalle gehen als Mittelwert und Standardabweichung einer logarithmischen Normalverteilung in das Modell ein. Inwiefern die Ergebnisse unterschiedlicher Studien zusammengefasst werden wird nicht erläutert. Die Werte zur Abschätzung der Nutzwerte entstammen einer Studie.
<b>Gesundheitseffekte</b>	
Einbezogene Outcomes	Das abschließende Outcome sind gewonnene qualitätskorrigierte Lebensjahre.
Datenherkunft und Datierung der Daten	Die klinischen Daten entstammen etwa 15 Studien, die im Zeitraum von 1990 bis 2005 veröffentlicht wurden, sowie eigenen Annahmen.
Evidenzsynthese und -bewertung	Die Methodik der Literaturrecherche wird nicht dargestellt. Die geschätzten Punkangaben sowie die entsprechenden Konfidenzintervalle der klinischen Daten gehen als Mittelwert und Standardabweichung einer logarithmischen Normalverteilung in das Modell ein. Inwiefern die Ergebnisse unterschiedlicher Studien zusammengefasst werden, wird nicht erläutert. Die Werte zur Abschätzung der Nutzwerte entstammen einer Studie.
<b>Kosten</b>	
Direkte Kostenkomponenten	Die direkten Kosten beinhalten die Kosten der diagnostischen Tests, der Arzneimitteltherapie und die Kosten der Arztbesuche. Preise und Mengen werden nicht getrennt voneinander angegeben.
Indirekte Kosten	Indirekte Kosten werden berücksichtigt; neben den oben genannten Kostenkomponenten beinhalten die indirekten Kosten noch die jährlichen Kosten einer Dyspepsie; die Berechnung und Zusammensetzung der einzelnen indirekten Kostenkomponenten wird nicht erläutert
Datenherkunft	Die Kostendaten werden aus den Durchschnittspreisen der Arzneimittel, dem American Medical Association Procedural Code Book und dem Medicare Fee Schedule von 2005 gewonnen. Die Datenherkunft der indirekten Kosten bleibt unklar.
Preisjahr	2005
Währung	USD

Tabelle 48: Barton et al.<sup>3</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States</b>
<b>Diskontierung</b>	Trotz des Zeithorizonts von fünf Jahren findet keine Diskontierung statt.
<b>Ergebnispräsentation</b>	<p><i>Durchschnittswerte pro 30-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie:</u> 4,3541 QALY bei Kosten von 3.656 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3511 QALY bei Kosten von 3.598 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie :</u> 4,3497 QALY bei Kosten von 3.581 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten:</u> 4,3496 QALY bei Kosten von 4.008 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3488 QALY bei Kosten von 3.842 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 4,3404 QALY bei Kosten von 3.340 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen:</u> 4,3387 QALY bei Kosten von 3.986 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3381 QALY bei Kosten von 3.591 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 4,2203 QALY bei Kosten von 2.897 USD</p> <p><u>Antazidum:</u> 4,2004 QALY bei Kosten von 1.976 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test:</u> K. A.</p> <p><i>Durchschnittswerte pro 60-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie:</u> 4,3942 QALY bei Kosten von 4.334 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3876 QALY bei Kosten von 4.087 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten:</u> 4,3860 QALY bei Kosten von 4.486 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> 4,3852 QALY bei Kosten von 4.087 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3852 QALY bei Kosten von 4.315 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen:</u> 4,3712 QALY bei Kosten von 4.557 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 4,3680 QALY bei Kosten von 4.070 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3665 QALY bei Kosten von 4.298 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 4,2281 QALY bei Kosten von 4.103 USD</p> <p><u>Antazidum:</u> 4,2031 QALY bei Kosten von 2.842 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test:</u> K. A.</p>
Absolute Effekte und Kosten je Intervention	

Tabelle 48: Barton et al.<sup>3</sup> - Fortsetzung

Titel	A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States
<b>Ergebnispräsentation</b>	
Synthese von Kosten und Effekten	<p>Verbindung der Kosten und Effekte über inkrementelle Kostennutzenverhältnisse.</p> <p><i>Kosteneffektive Strategien bei 30-jährigeren Patienten</i></p> <p><u>Antazidum:</u> K. A., da Baseline</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 9.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> 10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie:</u> 10.900 USD pro QALY bezogen auf Antazidum 23.100 USD pro QALY bezogen auf Strategie Protonenpumpeninhibitoren</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 46.300 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test:</u> K. A.</p> <p><i>Dominierte Strategien bei 30-jährigeren Patienten</i></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen</u></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten</u></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p> <p><i>Kosteneffektive Strategien bei 60-jährigeren Patienten</i></p> <p><u>Antazidum:</u> K. A., da Baseline</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> 6.830 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 6.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 7.440 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie:</u> 7.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum 37.500 USD pro QALY bezogen auf Strategie 5</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test:</u> K. A.</p> <p><i>Dominierte Strategien bei 60-jährigeren Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</u></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen</u></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten</u></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p>
Budget Impact	Ein Budget Impact wird nicht angegeben.
Validierung	Die strukturelle Validität des Modells wird nicht geprüft oder diskutiert.

Tabelle 48: Barton et al.<sup>3</sup> - Fortsetzung

<b>Titel</b>	<b>A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States</b>
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
Sensitivitätsanalysen (uni- und multivariat)	K. A.
Probabilistische Sensitivitätsanalysen	<p>Es werden probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für die relativen Risiken wird eine logarithmierte Normalverteilung und für alle anderen Parameter eine Betaverteilung angegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei 30-Jährigen ist Strategie 3 ab einer Zahlungsbereitschaft von 25.000 USD pro QALY kosteneffektiv gegenüber Strategie 2</li> <li>• Bei 30-Jährigen ist die Gewissheit, dass eine Test-and-Treat-Strategie bzw. eine Endoskopie gegenüber Strategie 3 kosteneffektiv ist, sehr gering</li> <li>• Bei 60-Jährigen besteht faktisch Gewissheit, dass eine Test-and-Treat-Strategie kosteneffektiver ist als Strategie 3</li> <li>• Bei 60-Jährigen besteht eine 80 prozentige Wahrscheinlichkeit, dass eine endoskopische Strategie ab einer Zahlungsbereitschaft von 50.000 USD pro QALY kosteneffektiv gegenüber Strategie 3 ist; auch bei sehr großen Zahlungsbereitschaften pro QALY ist die endoskopische Strategie nicht kosteneffektiv gegenüber der Test-and-Treat-Strategie</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	
Limitationen der Studie	Die Autoren weisen in ihrer Diskussion auf keine Studienlimitationen hin.
Ergebnisse vergleichbarer Studien	Die Autoren diskutieren die Ergebnisse ihrer Studie mit anderen publizierten Studiendaten. Demnach weisen die Ergebnisse von sechs Studien auf die Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie gegenüber der Endoskopie hin und drei Studien auf die Kosten-Effektivität eines selektiven Einsatzes der Endoskopie gegenüber einer generellen endoskopiebasierten Diagnostik. Weitere Studiendaten zeigen, dass ein endoskopiebasiertes Management weniger kosteneffektiv ist als empirische Therapien.
Generalisierbarkeit	Die Dynamik des Modells ist realitätsnäher und entspricht eher dem klinischen Alltag als Entscheidungsbäume.
<b>Schlussfolgerungen</b>	
	Eine empirische Managementstrategie basierend auf Protonenpumpeninhibitoren ist kosteneffektiver als Test-and-Treat- und endoskopiebasierte Strategien.
<b>Kritischer Kommentar zu den angewendeten Methoden</b>	
	<p>Die Methodik der Literaturrecherche, -bewertung und -zusammenfassung wird nicht erläutert. Insbesondere wird nicht deutlich, ob und in welcher Weise eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die explizit benannten Annahmen bleiben deshalb intransparent, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung besteht, auch wenn der überwiegende Teil der Annahmen auf Cochrane-Metaanalysen basiert.</p> <p>Es wird nicht erläutert mit welchem diagnostischen Test das biopsierte Material untersucht wird.</p> <p>Die Werte zur Abschätzung des Nutzens entstammen einer Studie.</p> <p>Die Methodik zur Bildung der QALY bleibt unklar.</p> <p>Mengen und Preise werden nicht getrennt voneinander angegeben.</p> <p>Die Zusammensetzung der indirekten Kostenkomponenten sowie die Herkunft der hierfür relevanten Daten werden nicht dargestellt.</p> <p>Trotz des Zeithorizonts von fünf Jahren findet keine Diskontierung statt.</p> <p>Die Ergebnisse einer Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test werden nicht dargestellt.</p> <p>Die Ausbildung eines Magenkarzinoms insbesondere bei älteren Patienten wird nicht berücksichtigt. Dies wird mit dem Ausschluss von Patienten mit Alarmsymptomen begründet.</p> <p>Der Einfluss von Resistenzbildungen wird nicht berücksichtigt.</p> <p>Es werden keine Compliance-Effekte berücksichtigt.</p>
<b>Qualität der Studie</b>	<b>Gut bis moderat</b>

H. pylori = Helicobacter pylori. K. A. = Keine Angabe. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

### 6.6.2.2.5 Zusammenfassung der ökonomischen Ergebnisse

#### 6.6.2.2.5.1 Erläuterungen zur Zusammenfassung der ökonomischen Ergebnisse

Die eingeschlossenen ökonomischen Studien beziehen sich ausschließlich auf verschiedene Strategien zum Management von Patienten mit nichtuntersuchten dyspeptischen Beschwerden. Hierfür stehen insbesondere folgende Managementstrategien zur Wahl:

- Test-and-Treat-Strategie
- Empirische antisekretorische Therapie
- Empirische Eradikationstherapie
- Endoskopiebasierte Strategien

Um den gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf *H. pylori* mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren in diesem Zusammenhang zu evaluieren, werden die Studienergebnisse systematisch zusammengefasst. Hierfür werden die Ergebnisse der einzelnen Studien in unterschiedliche Komplexe aufgeteilt.

Zum einen werden die gesundheitsökonomischen Effekte der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest jeweils mit denen anderer Test-and-Treat-Strategien verglichen und zum anderen findet ein Vergleich mit endoskopiebasierten Strategien, die in der Regel mit einem invasiven diagnostischen Test auf *H. pylori*-Infektion verbunden sind sowie mit empirischen antisekretorischen Therapien und empirischen Eradikationstherapien statt. Letztere sind grundsätzlich nicht mit einem diagnostischen Test auf *H. pylori* in der Ersttherapie verbunden, sondern möglicherweise erst im Follow-up. Die Strategien werden trotzdem in den Vergleich mit einbezogen, da sie eine alternative Vorgehensweise beim Management von Patienten mit Dyspepsie darstellen.

Wenn im Folgenden von dominierten Strategien gesprochen wird, dann bezieht sich diese Aussage in erster Linie auf die ökonomischen Outcomes aller Managementstrategien der jeweiligen Studie und nicht nur auf die der präsentierten Strategien, sofern dies nicht explizit mitgeteilt wird.

#### 6.6.2.2.5.2 Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Test-and-Treat-Strategien

In den insgesamt neun einbezogenen ökonomischen Studien wird die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in sechs Modellen<sup>3, 17, 29, 74, 80, 123</sup> mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis der Serologie, in drei<sup>3, 29, 124</sup> mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests (davon werden allerdings nur in einer Studie<sup>29</sup> die Ergebnisse beider Strategien dargestellt) verglichen. Zusätzlich evaluieren zwei Studien<sup>74, 124</sup> Test-and-Treat-Strategien mit mehreren Tests (als Bestätigung des Befundes).

##### *<sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. Serologie*

Ein Vergleich der Test-and-Treat-Strategien mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und mittels Serologie wird in einer Kosten-Nutzwert-Analyse sowie in fünf Kosten-Effektivitäts-Analysen durchgeführt. Dabei weist die Atemteststrategie in allen Studien eine bessere medizinische Effektivität bzw. einen größeren Nutzwert als die Serologie auf. Gleichzeitig werden in allen Untersuchungen grundsätzlich höhere Kosten für die Atemteststrategie pro behandeltem Patienten bzw. durchgeführtem Test ermittelt. Eine Ausnahme bildet die Kosten-Nutzwert-Analyse von Barton et al.<sup>3</sup>, die für beide Strategien Kosten in Höhe von 4.087 USD pro 60-jährigem Patienten berechnet. Bei 30-Jährigen messen auch Barton et al.<sup>3</sup> für die Atemteststrategie geringfügig höhere Kosten pro Patient (3.598 USD gegenüber 3.581 USD).

In vier Analysen wird ein geringeres Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Verhältnis für das serologische Verfahren kalkuliert<sup>3, 17, 29, 74</sup> und in einer Untersuchung für die Atemteststrategie<sup>81</sup>.



Tabelle 49: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. Serologie

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Barton et al. <sup>3</sup>	<p><u>Durchschnittswerte pro 30-jährigem Patienten</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            4,3511 QALY bei Kosten von 3.598 USD  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            4,3497 QALY bei Kosten von 3.581 USD</p> <p><u>Durchschnittswerte pro 60-jährigem Patienten</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            4,3876 QALY bei Kosten von 4.087 USD  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            4,3852 QALY bei Kosten von 4.087 USD</p>	<p><u>30-jähriger Patient</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>60-jähriger Patient</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            6.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            6.830 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p>
Chey et al. <sup>17</sup>	<p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels nichtinvasivem Test, der eine aktive H. pylori-Infektion nachweisen kann:</u>            1,4 unnötige Therapien pro 100 Patienten bei Kosten von 160 USD pro Patient  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Antikörper:</u>            23,7 unnötige Therapien pro 100 Patienten bei Kosten von 123 USD pro Patient</p>	<p>Zusätzliche Kosten von 164 USD, um durch die aktive Teststrategie eine unnötige Therapie zu verhindern</p>
Elwyn et al. <sup>29</sup>	<p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            961 richtig positive Tests; 23.175 GBP für 1.000 Tests  <u>Serologie:</u>            903 richtig positive Tests; 16.600 GBP für 1.000 Tests</p>	<p><u>Kosteneffektiv</u>  <u>Serologie:</u>            18,38 GBP pro richtig positivem Test</p> <p><u>Dominiert</u>  <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            24,12 GBP pro richtig positivem Test; inkrementelle Kosten-Effektivität von 113,36 GBP pro richtig positivem Test bezogen auf die Serologie; dominiert vom Stuhl-Antigen-Test</p>
Makrjs et al. <sup>74</sup>	<p><u>Bezogen auf 100 unter 45-jährige Patienten</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            32,07 geheilte Patienten bei Kosten von 77.548 CAD</p>	<p><u>Kosteneffektiv bei unter 45-jährigen Patienten</u>  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u>            2.418 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 2.970 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische antisekretorische Therapie  <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie</p>
Marshall et al. <sup>81</sup>	<p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            128 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 635 CAD pro Patient  <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u>            92 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 603 CAD pro Patient</p>	<p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u>            4.945 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung; inkrementelle Kosten-Effektivität von 885 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung bezogen auf die Serologie  <u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u>            6.543 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung; inkrementelle Kosten-Effektivität von 118 CAD pro geheilter Ulkuserkrankung bezogen auf die antisekretorische Therapie</p>

Tabelle 49: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. Serologie - Fortsetzung

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Vakil, Ashorn <sup>123</sup>	<u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 646 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 192 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 899 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 208 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet	<u>Test-and-Treat mittels Serologie:</u> 11 USD pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 45 USD in Finnland <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 126 USD pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 174 USD in Finnland

CAD = Kanadischer Dollar. GBP = Britisches Pfund. H. pylori = Helicobacter pylori. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

### <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. Stuhl-Antigen-Test

Die Test-and-Treat-Strategien mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test werden in drei Untersuchungen miteinander verglichen<sup>3, 29, 124</sup>. Allerdings werden lediglich in der Kosten-Effektivitäts-Analyse von Elwyn et al.<sup>29</sup> für beide Strategien Ergebnisse dargestellt. In diesem Modell wird die Atemtest-Strategie vom Stuhl-Antigen-Test dominiert.

Tabelle 50: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. Stuhl-Antigen-Test

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Elwyn et al. <sup>29</sup>	<u>Stuhl-Antigen-Test:</u> 968 richtig positive Tests; 17.275 GBP für 1.000 Tests <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 961 richtig positive Tests; 23.175 GBP für 1.000 Tests	<i>Kosteneffektiv</i> <u>Stuhl-Antigen-Test:</u> 17,84 GBP pro richtig positivem Test; inkrementelle Kosten-Effektivität von 10 GBP pro richtig positivem Test bezogen auf die Serologie  <i>Dominiert</i> <u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 24,12 GBP pro richtig positivem Test; inkrementelle Kosten-Effektivität von 113,36 GBP pro richtig positivem Test bezogen auf die Serologie; dominiert vom Stuhl-Antigen-Test

GBP = Britisches Pfund.

### <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigungstest im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie

Makris et al.<sup>74</sup> sowie Vakil et al.<sup>124</sup> berücksichtigen in den Modellen ihrer Kosten-Effektivitäts-Analysen jeweils eine Test-and-Treat-Strategie, bei der der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest zur Bestätigung eines positiven bzw. negativen Testergebnisses eines anderen nichtinvasiven diagnostischen Verfahrens herangezogen wird. Im Modell von Makris et al.<sup>74</sup> fungiert der Atemtest als Bestätigungsmethode bei einer positiven Serologie. Diese Strategie weist in der Analyse eine geringere medizinische Effektivität auf als eine alleinige Diagnostik durch den <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest oder die Serologie. Zudem ist das Verfahren kostenintensiver als die Serologie<sup>74</sup>. Bei Vakil et al.<sup>124</sup> wird der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest verwendet, um bei einer niedrigen H. pylori-Prävalenz einen positiven und bei hohen Prävalenzraten einen negativen Antigen-Stuhl-Test zu bestätigen. Diese Prozeduren bieten im Modell von Vakil et al.<sup>124</sup> im Vergleich zu den anderen Test-and-Treat-Strategien, die auf nur einem diagnostischen Test beruhen, die besseren medizinischen Effekte, verursachen dabei aber auch deutlich höhere Kosten. Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ist ebenfalls bedeutend höher als bei den Verfahren mit einem diagnostischen Test<sup>124</sup>.

Darüber hinaus beziehen Vakil et al.<sup>124</sup> eine untypische Test-and-Treat-Strategie in die Analyse mit ein, bei der ein oder zwei invasive Methoden (Urease-Schnelltest und Urease-Schnelltest + Serologie) einen negativen <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest bestätigen sollen. Diese Verfahren zeichnen sich im Modell

von Vakil et al.<sup>124</sup> bei hohen Prävalenzraten durch die besten medizinischen Effekte aus, sind im Vergleich zu den anderen Methoden aber jeweils mit sehr hohen Kosten verbunden.

Tabelle 51: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigungstest im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Makris et al. <sup>74</sup>	<p><i>Bezogen auf 100 unter 45-jährige Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> 32,07 geheilte Patienten bei Kosten von 77.548 CAD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie und <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,00 geheilte Patienten bei Kosten von 80.765 CAD</p>	<p><i>Kosteneffektiv bei unter 45-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie:</u> 2.418 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 2.970 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische antisekretorische Therapie</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie</p> <p><i>Dominiert bei unter 45-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie und <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.524 CAD pro symptomfreiem Patienten; keine Angabe der inkrementellen Kosten-Effektivität, da dominierte Strategie (absolute Dominanz)</p>
Vakil et al. <sup>124</sup>	<p><i>H. pylori-Prävalenz von 30 %</i></p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei positivem Testergebnis:</u> effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 176 USD</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> richtige Diagnose in 93 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 118 USD</p> <p><u>Serologie:</u> richtige Diagnose in 80 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 60 %</i></p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 187 USD</p> <p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 95 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 617 USD</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> dritteffektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 93 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 118 USD</p>	<p><i>H. pylori-Prävalenz von 30 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 95 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> durchschnittliche Kosten von 127 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 336 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei positivem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 185 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 2.322 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 60 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 92 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test:</u> durchschnittliche Kosten von 126 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 381 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 198 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 4.957 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test</p>

Tabelle 51: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigungstest im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie - Fortsetzung

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Vakil et al. <sup>124</sup>	<p><u>Serologie:</u> richtige Diagnose in 82 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 90 %</i></p> <p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest und anschließender Histologie als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> effektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 99 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 352 USD</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> zweiteffektivste Strategie mit einer richtigen Diagnose in 98 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 143 USD</p> <p><u>Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> richtige Diagnose in 96 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 112 USD</p> <p><u>Serologie:</u> richtige Diagnose in 84 % der Fälle; durchschnittliche Kosten von 76 USD</p>	<p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 650 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 120.586 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p> <p><i>H. pylori-Prävalenz von 90 %</i></p> <p><u>Serologie:</u> durchschnittliche Kosten von 90 USD pro richtiger Diagnose</p> <p><u>Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 117 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 311 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie</p> <p><u>Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 145 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 1.423 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf die Serologie mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p> <p><u><sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit Urease-Schnelltest und anschließender Histologie als Bestätigung bei negativem Testergebnis:</u> durchschnittliche Kosten von 357 USD pro richtiger Diagnose; inkrementelle Kosten-Effektivität von 41.806 USD pro richtiger Diagnose bezogen auf den Stuhl-Antigen-Test mit <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als Bestätigung bei negativem Testergebnis</p>

CAD = Kanadischer Dollar. H. pylori = Helicobacter pylori. USD = Amerikanischer Dollar.

### 6.6.2.2.5.3 Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Strategien beim Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie

In den insgesamt neun einbezogenen ökonomischen Studien wird die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in vier Modellen<sup>3, 41, 74, 81, 124</sup> mit unterschiedlichen empirischen antisekretorischen Therapien, in zwei mit empirischen Eradikationstherapien<sup>74, 123</sup> und in vier Modellen<sup>3, 41, 74, 116</sup> mit endoskopiebasierten Verfahren, die ggf. einen invasiven Test einschließen, verglichen.

#### *<sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische antisekretorische Therapie*

Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird in einer Kosten-Nutzwert-Analyse<sup>3</sup> und drei Kosten-Effektivitäts-Analysen<sup>41, 74, 81</sup> mit unterschiedlichen empirischen antisekretorischen Therapien verglichen. Grundsätzlich ergeben die Untersuchungen eine bessere medizinische Effektivität bzw. einen größeren Nutzwert der Atemteststrategie bei höheren Kosten. Im Kosten-Nutzwert-Modell von Barton et al.<sup>3</sup> stiftet allerdings eine empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up einen größeren Nutzwert als das Atemtestverfahren, ist jedoch auch kostenintensiver.

Die Analysen von García-Altés et al.<sup>41</sup> sowie Makris et al.<sup>74</sup> ergeben ein geringeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die empirischen antisekretorischen Therapien, das Modell von Marshall et al.<sup>81</sup> ein geringeres für die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest. Die Untersuchung von Barton et al.<sup>3</sup> deutet vorwiegend auf ein geringeres Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer empirischen antisekretorischen Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren gegenüber dem Atemtestverfahren hin und auf ein höheres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, wenn die antisekretorische Therapie mit einer endoskopischen Strategie als Follow-up verbunden ist.

Tabelle 52: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische antisekretorische Therapien

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Barton et al. <sup>3</sup>	<p><i>Durchschnittswerte pro 30-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up:</u> 4,3541 QALY bei Kosten von 3.656 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3511 QALY bei Kosten von 3.598 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up:</u> 4,3488 QALY bei Kosten von 3.842 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 4,3404 QALY bei Kosten von 3.340 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up:</u> 4,3381 QALY bei Kosten von 3.591 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 4,2203 QALY bei Kosten von 2.897 USD</p> <p><u>Antazidum:</u> 4,2004 QALY bei Kosten von 1.976 USD</p>	<p><i>Kosteneffektiv bei 30-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Antazidum:</u> K. A., da Baseline</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 9.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up:</u> 10.900 USD pro QALY bezogen auf Antazidum 23.100 USD pro QALY bezogen auf Protonenpumpeninhibitoren</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 46.300 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><i>Dominierte Strategien bei 30-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up</u> <u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up</u></p> <p><i>Kosteneffektive Strategien bei 60-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Antazidum:</u> K. A., da Baseline</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 6.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 7.440 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up:</u> 7.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum 37.500 USD pro QALY bezogen auf Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest</p>

Tabelle 52: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische antisekretorische Therapien - Fortsetzung

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Barton et al. <sup>3</sup>	<p><u>Durchschnittswerte pro 60-jährigem Patienten</u></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up:</u> 4,3942 QALY bei Kosten von 4.334 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3876 QALY bei Kosten von 4.087 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3852 QALY bei Kosten von 4.315 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 4,3680 QALY bei Kosten von 4.070 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up:</u> 4,3665 QALY bei Kosten von 4.298 USD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</u> 4,2281 QALY bei Kosten von 4.103 USD</p> <p><u>Antazidum:</u> 4,2031 QALY bei Kosten von 2.842 USD</p>	<p><i>Kosteneffektive Strategien bei 60-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Antazidum:</u> K. A., da Baseline</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 6.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren:</u> 7.440 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie inkl. Biopsie als Follow-up:</u> 7.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum 37.500 USD pro QALY bezogen auf Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest</p> <p><i>Dominierte Strategien bei 60-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie mittels H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</u> <u>Empirische antisekretorische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up</u> <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up</u></p>
García-Altés et al. <sup>41</sup>	<p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 35,3 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 152,91 Euro</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 28,5 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 75,89 Euro</p>	<p><i>Kosteneffektiv</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 266,29 Euro pro asymptomatischem Patienten</p> <p><i>Dominiert</i></p> <p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 433,18 Euro pro asymptomatischem Patienten; inkrementelle Analyse ergibt, dass die Strategie dominiert wird (erweiterte Dominanz)</p>
Makris et al. <sup>74</sup>	<p><i>Bezogen auf 100 unter 45-jährige Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD</p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 27,14 geheilte Patienten bei Kosten von 62.904 CAD</p>	<p><i>Kosteneffektiv</i></p> <p><u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 2.318 CAD pro symptomfreiem Patienten; keine Angabe der inkrementellen Kosten-Effektivität, da Managementstrategie mit den geringsten Kosten und Effekten</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie</p> <p><i>Über 45-Jährige</i></p> <p>Kosteneffektive Strategien (Reihenfolge mit steigenden Kosten und steigender Effektivität): empirische antisekretorische Therapie, <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest</p>

Tabelle 52: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische antisekretorische Therapien - Fortsetzung

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Marshall et al. <sup>81</sup>	<u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 128 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 635 CAD pro Patient <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 53 geheilte Ulkuserkrankungen pro 1.000 Patienten; 598 CAD pro Patient	<u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4.945 CAD pro geheimer Ulkuserkrankung; inkrementelle Kosten-Effektivität von 885 CAD pro geheimer Ulkuserkrankung bezogen auf die Serologie <u>Empirische antisekretorische Therapie:</u> 11.300 CAD pro geheimer Ulkuserkrankung

CAD = Kanadischer Dollar. K. A. = Keine Angabe. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USD = Amerikanischer Dollar.

### <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische Eradikationstherapie

Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird in zwei Kosten-Effektivitäts-Analysen<sup>74, 123</sup> mit der empirischen Eradikationstherapie verglichen. Makris et al.<sup>74</sup> ermitteln in ihrem Modell eine bessere medizinische Effektivität bei höheren Kosten für das Atemtestverfahren. Vakil, Ashorn<sup>123</sup> geben in ihrer Untersuchung keine absoluten medizinischen Effekte an. Die Analyse ergibt, dass die empirische Eradikationstherapie in Finnland kostenintensiver als Test-and-Treat mittels Atemtest und in den USA weniger kostenintensiv ist.

In der Untersuchung von Makris et al.<sup>74</sup> weist die empirische Eradikationstherapie ein geringeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis als die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest auf.

Tabelle 53: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. empirische Eradikationstherapien

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Makris et al. <sup>74</sup>	<i>Bezogen auf 100 unter 45-jährige Patienten</i> <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD <u>Empirische Eradikationstherapie:</u> 32,49 geheilte Patienten bei Kosten von 80.241 CAD	<i>Kosteneffektiv</i> <u>Empirische Eradikationstherapie:</u> 2.470 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 6.419 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die serologische Strategie <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie  <i>Über 45-Jährige</i> Kosteneffektive Strategien (Reihenfolge mit steigenden Kosten und steigender Effektivität): empirische Eradikationstherapie, <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest
Vakil, Ashorn <sup>123</sup>	<u>Empirische antimikrobielle Therapie:</u> 668 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 234 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 899 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 208 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet	<u>Empirische antimikrobielle Therapie:</u> 49 USD pro asymptomischem Patienten bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 86 USD in Finnland <u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 126 USD pro asymptomischem Patient bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 174 USD in Finnland

CAD = Kanadischer Dollar. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

### <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. endoskopiebasierte Strategien

Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest wird in einer Kosten-Nutzwert-Analyse<sup>3</sup>, in drei Kosten-Effektivitäts-Analysen<sup>41, 74, 123</sup> sowie einer Kostenvergleichsanalyse<sup>116</sup> endoskopieba-

sierten Strategien gegenübergestellt. Dabei fallen die Ergebnisse sehr heterogen aus. Die Untersuchung von Barton et al.<sup>3</sup> ermittelt einen höheren Nutzwert bei geringeren Kosten für die Atemteststrategie. Die Analyse von García-Altés et al.<sup>41</sup> ergibt, dass die endoskopiebasierten Strategien (mit Ausnahme einer besonderen Score-and-Scope-Strategie) eine bessere medizinische Effektivität bieten und kostenintensiver sind, wohingegen die Untersuchung von Makris et al.<sup>74</sup> auf eine bessere medizinische Effektivität des Atemtestverfahrens bei höheren Kosten hindeutet<sup>74</sup>. Die Studienergebnisse von Vakil, Ashorn<sup>123</sup> zeigen geringere Kosten für die Endoskopie. Die medizinische Effektivität wird nicht berichtet.

In den Analysen von Barton et al.<sup>3</sup> sowie Makris et al.<sup>74</sup> ergibt sich für Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest ein besseres Kosten-Nutzwert- bzw. Kosten-Effektivitäts-Verhältnis und in der Untersuchung von García-Altés et al.<sup>41</sup> die endoskopiebasierten Verfahren.

In der Kostenvergleichsanalyse von Sreedharan et al.<sup>116</sup> wird indirekt ebenfalls ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für den <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest ermittelt, da von einer gleichen medizinischen Effektivität der Verfahren ausgegangen wird und die Atemteststrategie mit geringeren Kosten verbunden ist als die endoskopiebasierte Methode.

Tabelle 54: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. endoskopiebasierte Strategien

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
Barton et al. <sup>3</sup>	<p><i>Durchschnittswerte pro 30-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3511 QALY bei Kosten von 3.598 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten:</u> 4,3496 QALY bei Kosten von 4.008 USD</p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie als Follow-up:</u> 4,3488 QALY bei Kosten von 3.842 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen:</u> 4,3387 QALY bei Kosten von 3.986 USD</p> <p><i>Durchschnittswerte pro 60-jährigem Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 4,3876 QALY bei Kosten von 4.087 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten:</u> 4,3860 QALY bei Kosten von 4.486 USD</p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie:</u> 4,3852 QALY bei Kosten von 4.315 USD</p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen:</u> 4,3712 QALY bei Kosten von 4.557 USD</p>	<p><i>Kosteneffektiv bei 30-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 10.800 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><i>Dominierte Strategien bei 30-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen</u> <u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten</u> <u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p> <p><i>Kosteneffektiv bei 60-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 6.740 USD pro QALY bezogen auf Antazidum</p> <p><i>Dominiert bei 60-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie bei Ulkuserkrankungen</u> <u>Endoskopie verbunden mit einer Biopsie für alle Patienten</u> <u>Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest, Protonenpumpeninhibitoren und Endoskopie</u></p>



Tabelle 54: <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest vs. endoskopiebasierte Strategien - Fortsetzung

Studie	Absolute Kosten und Effekte je Intervention (sortiert nach abnehmender Effektivität)	Synthese von Kosten und Effekten (sortiert nach zunehmendem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
García-Altés et al. <sup>41</sup>	<p><u>Endoskopie:</u> 38,4 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 157,53 Euro</p> <p><u>Test-and-Scope:</u> 35,5 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 202,82 Euro</p> <p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 35,3 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 152,91 Euro</p> <p><u>Score-and-Scope:</u> 34,7 % der Patienten sind ein Jahr nach der Behandlung asymptomatisch; Gesamtkosten pro Patient liegen bei 105,85 Euro</p>	<p><i>Kosteneffektiv</i></p> <p><u>Score-and-Scope:</u> 305,04 Euro pro asymptomatischem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität von 483,17 Euro pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die empirische Therapie</p> <p><u>Endoskopie:</u> 410,24 pro asymptomatischem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität von 1.396,85 Euro pro asymptomatischem Patienten bezogen auf die Score-and-Scope-Strategie</p> <p><i>Dominiert</i></p> <p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 433,18 Euro pro asymptomatischem Patienten; inkrementelle Analyse ergibt, dass die Strategie dominiert wird (erweiterte Dominanz)</p> <p><u>Test-and-Scope:</u> 571,32 Euro pro asymptomatischem Patienten; inkrementelle Analyse ergibt, dass die Strategie dominiert wird (erweiterte Dominanz)</p>
Makris et al. <sup>74</sup>	<p><i>Bezogen auf 100 unter 45-jährige Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 32,84 geheilte Patienten bei Kosten von 83.891 CAD</p> <p><u>Endoskopie:</u> 30,58 geheilte Patienten bei Kosten von 79.113 CAD</p>	<p><i>Kosteneffektiv bei unter 45-jährigen Patienten</i></p> <p><u>Test-and-Treat Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 2.555 CAD pro symptomfreiem Patienten; inkrementelle Kosten-Effektivität 10.429 CAD pro symptomfreiem Patienten bezogen auf die empirische Eradikationstherapie</p> <p><i>Dominiert unter 45-jährige Patienten</i></p> <p><u>Endoskopie:</u> 2.587 CAD pro symptomfreiem Patienten; absolute Dominanz</p> <p><i>Über 45-Jährige</i> Kosteneffektive Strategien (Reihenfolge mit steigenden Kosten und steigender Effektivität): <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest</p>
Sreedharan et al. <sup>116</sup>	<p>Die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest kostet 38 GBP weniger pro Patient als die endoskopiebasierte Strategie und führt zu einem Rückgang der Überweisung zu „open access endoscopy“ bei Patienten, die jünger als 40 Jahre alt sind, von 33,8 % (1.871) auf 24,7 % (1.555) gemessen an den Gesamtüberweisungen.</p>	<p>Nicht relevant, da für beide Strategien eine gleiche klinische Effektivität angenommen wird.</p>
Vakil, Ashorn <sup>123</sup>	<p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 899 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 208 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet</p> <p><u>Endoskopie:</u> 174 USD pro behandeltem Patienten in den USA und 208 USD in Finnland; absolute Effekte werden nicht berichtet</p>	<p><u>Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest:</u> 126 USD pro asymptomatischem Patient bezogen auf die endoskopische Strategie in den USA und 174 USD in Finnland</p>

CAD = Kanadischer Dollar. GBP = Britisches Pfund. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USD = Amerikanischer Dollar.

### 6.6.2.3 Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts können keine Publikationen identifiziert werden, die sich mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten der Primärdiagnostik einer H. pylori-Infektion beschäftigen. Die Bearbeitung ethischer, sozialer oder juristischer Implikationen diagnostischer Verfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung anhand der Literatur ist deshalb nicht möglich. Dennoch werden in Kapitel 6.7.3.1: Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte wichtige allgemeine und themenspezifische sozialetische Punkte deskriptiv diskutiert.

## 6.7 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

### 6.7.1 Medizinische Aspekte

#### 6.7.1.1 Diskussion

Für den vorliegenden Bericht zu den diagnostischen Gütekriterien des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests in der primären Diagnostik von H. pylori im Vergleich zu anderen invasiven und nichtinvasiven H. pylori-Testverfahren können 30 Studien berücksichtigt werden.

Sensitivität und Spezifität von 90 % oder höher werden vom  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in 84 % der Studien erreicht. Der Stuhl-Antigen-Test weist in 62 % der Studien Sensitivität und Spezifität von über 90 % auf, der IgG-Test in 56 % bzw. 44 % der Studien und der Urease-Schnelltest in 73 % bzw. 55 % der Studien. Im direkten Vergleich weist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest überwiegend eine bessere Testgüte als die alternativen nichtinvasiven Verfahren IgG und Stuhl-Antigen-Test auf, wohingegen die Vergleiche mit dem Urease-Schnelltest hinsichtlich der Sensitivität uneinheitlich sind. Hinsichtlich der Spezifität zeigt der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in den hier beschriebenen Studien tendenziell höhere Werte als der Urease-Schnelltest. Für die Vergleiche des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit der Histologie, dem  $^{14}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und der PCR liegen nur wenige Ergebnisse vor, aus denen sich keine Tendenzen ableiten lassen.

Inwieweit die beschriebenen Unterschiede der Sensitivität und Spezifität zwischen den alternativen H. pylori-Tests statistisch signifikant sind, wird in der Mehrzahl der Studien nicht berichtet. Tests auf statistische Signifikanz der Unterschiede in Sensitivität und Spezifität werden nur von vier Studien berichtet, zwei weitere Studien nennen die Ergebnisse von Signifikanztests für die Kombination von Sensitivität und Spezifität. Somit können hinsichtlich der Testgütekriterien des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu alternativen Testverfahren lediglich Tendenzen angegeben werden.

Neben den fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz von Unterschieden in den Testgütekriterien weisen die eingeschlossenen Studien weitere wichtige Limitationen auf. Sensitivität und Spezifität werden nur in 13 von 30 Studien mit Konfidenzintervallen angegeben, damit ist eine Beurteilung der Exaktheit der Angaben in den meisten Fällen nicht möglich. Fallzahlschätzungen werden nur von zwei der 30 Studien berichtet<sup>49, 83</sup>. Die Fallzahl der Studien ist zum Teil sehr klein. Die Studie von Day et al. hat den  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest, den IgG-Nachweis und den Stuhl-Antigen-Test an nur 22 Personen verglichen (der Stuhl-Antigen-Test wurde an nur acht Personen durchgeführt). Die in dieser Studie berichteten Testgütekriterien gehören zu den niedrigsten unter den 30 berücksichtigten Studien.

Weiterhin fehlen in einer Reihe von Studien wichtige Angaben zur untersuchten Population oder den genauen Ein- und Ausschlusskriterien. Diesbezügliche Unterschiede können aber die Ergebnisse der H. pylori-Tests beeinflussen. So wird mit Ausnahme des IgG-Nachweises im Blut die Qualität aller H. pylori-Tests durch die Einnahme von Wismut, Antibiotika oder PPI beeinträchtigt. Der überwiegende Teil der Studien hat entsprechende Ausschlusskriterien formuliert, es gibt aber Studien, bei denen eine aktuelle oder kürzlich erfolgte keim-supprimierende Therapie nicht als Ausschlussgrund aufgeführt ist oder keine Ausschlussgründe genannt sind<sup>21, 2, 16, 58, 82, 99, 128</sup>.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien sind heterogen, sowohl hinsichtlich der Angaben zu Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Tests, als auch hinsichtlich der Vergleiche des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest mit den alternativen diagnostischen Verfahren. Mögliche Ursachen hierfür sind Unterschiede in den untersuchten Populationen, den gewählten Referenztests sowie in der Durchführung der H. pylori-Tests.

In den Einschlusskriterien sind keine Vorgaben hinsichtlich der Population gemacht worden. Der Altersbereich in den berücksichtigten Studien reicht von 0,2 bis 96 Jahren, 14 der 30 Studien haben nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Die Testgüte liegt für Kinder/Jugendliche und Erwachsene allerdings in einem vergleichbaren Bereich. Wesentliches Einschlusskriterium in der Mehrzahl der Studien sind klinische Symptome, aufgrund derer eine Gastroskopie durchgeführt werden soll. Drei Studien haben Patienten mit bestehenden Erkrankungen eingeschlossen: Kubota et al. haben die Testkriterien von H. pylori-Tests bei Patienten mit partieller Gastrektomie untersucht, Sanchez-Mette et al. bei Patienten mit Leberzirrhose und Wildner-Christensen et al. bei Patienten mit Magengeschwüren. Sensitivität und Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest liegen in diesen Studien mit 86 bis 96 % bzw. 96 bis 100 % in einem mit den anderen Studien vergleichbaren Bereich. Dahingegen sind bei vorliegender Leberzirrhose Serologie und Urease-Schnelltest sowie bei Blut im Magen der Urease-Schnelltest in ihrer jeweiligen Aussagekraft eingeschränkt<sup>63, 108, 129</sup>.

Es gibt keinen Goldstandard zur Diagnose von H. pylori<sup>70, 105</sup>. Für diesen Bericht sind die biopsiebasierten Testverfahren als einheitliche Referenz festgelegt worden. Dies ist insofern problematisch, als dass aufgrund der uneinheitlichen Besiedlung der Magenschleimhaut Biopsien zu falsch negativen Testergebnissen führen können und der vermeintliche Goldstandard somit ein falsches Ergebnis liefert<sup>100</sup>. Dies würde zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Testgüte des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests führen, würde aber auch die alternativen nichtinvasiven Verfahren betreffen. Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Auswahl der biopsiebasierten Verfahren bzw. ihrer Kombination zum Nachweis einer H. pylori-Infektion. In zehn Studien benutzen die Kombination von Histologie und Mikrobiologie als Referenz, wobei der Nachweis von H. pylori in einem der beiden Verfahren als ausreichend zur gewertet wird<sup>21, 20, 1, 2, 5, 22, 25, 67, 65, 99</sup>. In weiteren sieben Studien wird eines der Verfahren einzeln als Goldstandard eingesetzt<sup>121, 6, 28, 49, 108, 125, 129</sup>. In 13 Studien wird der Urease-Schnelltest als zusätzliche Referenz benutzt in Kombination mit Histologie, Mikrobiologie oder beiden<sup>102, 58, 16, 37, 51, 61, 63, 73, 82, 83, 88, 128, 131</sup>. Die Studien, die eine Kombination von Urease-Schnelltest mit Histologie/Mikrobiologie benutzen, verwenden darüber hinaus unterschiedliche Definitionen welche Tests positiv sein müssen für eine H. pylori-Infektion.

Eine weitere mögliche Quelle von Heterogenität ist die unterschiedliche Durchführung des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests. Es gibt derzeit keine Standardisierung des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests. Unterschiede bestehen bezüglich der Urea-Dosis, der Art des Testmahls, der Dauer bis zur Durchführung des Atemtests, des Messgerätes zur Bestimmung von <sup>13</sup>C in der Atemluft sowie der gewählten Cut-off-Werte.

- Die Urea-Dosierung liegt bei 50, 75 oder 100 mg, eine Studie hat eine Dosierung von 38 mg in Kapselform benutzt<sup>5</sup>. Bei Studien mit Kindern ist die Dosierung in Abhängigkeit vom jeweiligen Körpergewicht berechnet worden. Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest kann mit verschiedenen Urea-Dosierungen durchgeführt werden, allerdings ist vorgeschlagen worden bei niedrigen Dosierungen den Cut-off für den H. pylori-Nachweis herabzusetzen<sup>130</sup>. Die für diese Übersicht berücksichtigten Studien benutzen hingegen in der Mehrzahl Cut-off-Werte von  $\delta$  ‰ 4 oder 5, nur eine Arbeit hat den Cut-off bei niedrigerer Urea-Dosierung auf  $\delta$  ‰ 3 reduziert<sup>121</sup>.
- Das Testmahl im Rahmen des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests dient der Verzögerung der Magenentleerung und der besseren Verteilung der Urea im Magen. Die eingeschlossenen Studien benutzen verschiedene Varianten von Testmahlen, dazu zählen spezielle kommerzielle Produkte wie Ensure oder Meritene und handelsübliche Lebensmittel wie Pudding, Speiseeis, Sandwiches oder Fruchtsäfte. Zwei Studien verzichteten komplett auf ein Testmahl, berichten jedoch hohe Werte für Sensitivität und Spezifität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests<sup>58, 63</sup>.
- Ein zu früh durchgeführter Atemtest, d. h.  $\leq$  zehn Minuten, kann die Sensitivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests reduzieren<sup>102</sup>. Nur wenige Studien haben den Atemtest bereits nach zehn Minuten oder weniger durchgeführt, allerdings sind in diesen Studien weitere Tests zu späteren Zeitpunkten gemacht worden<sup>21, 5, 6, 49, 63, 125</sup>. Unterschiede in der Dauer bis zum <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest sollten demnach keinen relevanten Einfluss auf Unterschiede in den Ergebnissen haben.

- Dies gilt auch für die eingesetzten Messgeräte. In den berücksichtigten Studien kommen zu meist Massenspektrometer zum Einsatz, vier Studien haben ein Infrarotspektrometer benutzt<sup>58, 5, 16, 51</sup>. Die Systeme unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der Kosten und der Praktikabilität, sind hinsichtlich der Testgüte aber gleichwertig<sup>109, 115, 43</sup>.
- Es gibt keinen eindeutig festgelegten Grenzwert für einen positiven Atemtest. Ein häufig benutzter Cut-off ist der von Logan et al. in dem Europäischen Standardprotokoll vorgeschlagene Wert von 5 ‰, der auch in den eingeschlossenen Studien überwiegend eingesetzt wird<sup>73</sup>. Einige Studien haben geringere Cut-offs von 3 bis 3,5 ‰ benutzt. Diese Werte liegen in einem nicht aussagekräftigen Bereich, allerdings befindet sich nur ein kleiner Prozentsatz der tatsächlichen Messwerte in diesem Bereich<sup>44</sup>.

Zu einigen der hier berücksichtigten Testverfahren liegen Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Genauigkeit vor. Ein 2004 veröffentlichter systematischer Review zu den diagnostischen Kriterien des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests gibt dessen Sensitivität und Spezifität mit 90 bis 100 % an<sup>44</sup>. In diesem Bereich liegt auch die Mehrzahl der hier berücksichtigten Studien.

Für den Stuhl-Antigen-Test geben Gisbert und Pajares auf Basis von 89 Studien die Sensitivität und Spezifität mit 91 % bzw. 93 % an<sup>45</sup>. Die Maastrichter Konsensuskonferenz kommt entsprechend zu dem Schluss, dass der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und der Stuhl-Antigen-Test von vergleichbarer Testgüte sind<sup>78</sup>. Von den für diesen Bericht eingeschlossenen Studien berichten zwar die Mehrzahl Testgütekriterien von über 90 % für den Stuhl-Antigen-Test, allerdings liegt auch ein Drittel der Ergebnisse unter 90 % und im direkten Vergleich erreicht der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest meistens höhere Werte als der Stuhl-Antigen-Test.

Die Testgütekriterien der serologischen Tests werden in einem Review von 1998 mit 85 bis 96 % für die Sensitivität und 73 bis 92 % für die Spezifität angegeben<sup>68</sup>. Aktuellere narrative Übersichtsarbeiten geben vergleichbare Bereiche an und damit niedriger als für den <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und den Stuhl-Antigen-Test<sup>105, 53</sup>. Auch dies entspricht den hier berichteten Ergebnissen der direkten Vergleiche. Trotz der niedrigeren Testgüte werden serologische Tests allerdings empfohlen bei Patienten mit blutenden Ulzera, MALT-Lymphomen oder bestehender Medikation mit PPI oder Antibiotika, da unter diesen Bedingungen serologische Tests weniger fehleranfällig sind<sup>78</sup>.

### 6.7.1.2 Beantwortung der Forschungsfragen

**ME1** Wie effektiv ist die Untersuchung auf *H. pylori* mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests in der primären Diagnostik hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu anderen diagnostischen Testverfahren?

Die Ergebnisse der berücksichtigten Studien sind heterogen, sowohl hinsichtlich der Angaben zu Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Tests, als auch hinsichtlich der Vergleiche des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest mit den alternativen diagnostischen Verfahren. Mögliche Ursachen hierfür sind Unterschiede in den untersuchten Populationen, den gewählten Referenztests sowie in der Durchführung der *H. pylori*-Tests.

Zudem macht die Mehrzahl der Studien keine Angaben zur statistischen Signifikanz der beschriebenen Unterschiede der Sensitivität und Spezifität. Somit können basierend auf den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien allenfalls Tendenzen hinsichtlich der Testgüte des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu alternativen Nachweisverfahren auf *H. pylori* angegeben werden.

Im direkten Vergleich weist der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest überwiegend eine bessere Testgüte als der IgG- und der Stuhl-Antigen-Test auf. Die Vergleiche mit dem Urease-Schnelltest sind hinsichtlich der Sensitivität uneinheitlich, hinsichtlich der Spezifität weist der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in den hier beschriebenen Studien tendenziell höhere Werte auf als der Urease-Schnelltest. Für die Vergleiche des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests mit der Histologie, dem <sup>14</sup>C-Harnstoff-Atemtest und der PCR liegen nur wenige Ergebnisse vor, aus denen sich keine Tendenzen ableiten lassen.

## 6.7.2 Ökonomische Aspekte

### 6.7.2.1 Diskussion

#### 6.7.2.1.1 Studienlimitationen

Auf Basis der definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden neun gesundheitsökonomische Studien für den vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt.

Davon beinhalten sieben Studien eine Kosten-Effektivitäts-<sup>17, 29, 41, 74, 81, 123, 124</sup>, eine Studie eine Kosten-Nutzwert-<sup>3</sup> und eine weitere eine Kostenvergleichsanalyse<sup>116</sup>. Dabei weisen alle Studien mehr oder minder gravierende Limitationen auf. Insgesamt gelingt es keiner Studie die Komplexität des Managements von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden angemessen darzustellen. Gründe hierfür liegen insbesondere in den verwendeten Effektivitätsmaßen, der unzureichenden Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups sowie eines zu geringen Zeithorizonts.

Die abschließenden Outcomes Anzahl bzw. Quote symptomfreier Patienten, geheilter Ulkuserkrankungen, vermiedener Endoskopien, vermiedener unnötiger Therapien sowie richtiger Testergebnisse können unterschiedliche Schweregrade (nichttumoröse Dyspepsie, Ulkuserkrankungenkarzinome etc.), den symptomfreien Zeitraum bei wiederkehrenden Beschwerden etc. nicht vollständig erfassen. Zudem ist ein Vergleich zu anderen Gesundheitsinterventionen mit diesen Effektivitätsmaßen nicht möglich. Des Weiteren ist ein Zeithorizont bis maximal ein Jahr nicht geeignet um reale Krankheitsverläufe inkl. Follow-up-Untersuchungen, Management von Non-Respondern, die Vermeidung von Folgeerkrankungen und Resistenzentwicklungen des *H. pylori*-Bakteriums adäquat abzubilden. In einigen Analysen werden bereits die therapeutischen Konsequenzen der Diagnostik nicht mit einbezogen oder das Modell endet bei Non-Respondern, ohne eine Strategie für diesen Zustand zu evaluieren. Nur in der Analyse von Barton et al.<sup>3</sup> wird ein multidimensionales Effektivitätsmaß eingesetzt und ein angemessener Zeithorizont berücksichtigt. Allerdings bleibt die Methodik zur Generierung der Nutzwerte (QALY) unklar.

Eine soziale Perspektive wird ebenfalls nur in der Untersuchung von Barton et al.<sup>3</sup> eingenommen, wobei die Ermittlung der sozialen Kosten unklar bleibt. Die anderen Studien kalkulieren die Kosten und Effekte aus der Sicht der Kostenträger oder machen keine Angaben zur Perspektive. Letzteres führt dazu, dass es nicht möglich ist, zu beurteilen, ob alle relevanten Kosten und Effekte berücksichtigt werden. Vor dem Hintergrund hoher sozialer Kosten, die mit dyspeptischen Beschwerden und den zugrunde liegenden Erkrankungen verbunden sind, ist eine soziale Perspektive notwendig, um ein gesellschaftlich optimales Ergebnis zu ermitteln. Eine Studie von Nryén et al. beziffert die jährlichen in Schweden anfallenden indirekten Kosten durch Arbeitsausfall etc. der nichttumorösen Dyspepsie auf etwa 2,5 Mrd. SEK. Die direkten Krankheitskosten liegen etwa bei 270 Mio. SEK<sup>94</sup>.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Behandlung der Unsicherheit. Modelle zu Dyspepsie werden von vielen unsicheren Faktoren geprägt, z. B. Prävalenz der *H. pylori*-Infektion sowie verschiedener Erkrankungen wie bspw. Ulkus und Karzinome, direkte und soziale Kosten der Diagnostik und Therapie, Effektivität der diagnostischen Tests und insbesondere die Effektivität der Therapie verbunden mit den Langzeitwirkungen sowie der Vorbeugung von Folgeerkrankungen. Uni- und bivariate Sensitivitätsanalysen sind in diesem Zusammenhang nicht ausreichend um die Auswirkungen der Unsicherheiten adäquat abzubilden. Dies ist nur mit komplexen multivariaten und probabilistischen Analysen möglich.

Das Fehlen einer systematischen Literaturrecherche, von Angaben zur Datenbewertung und -synthese, zum Zeithorizont, zum Preisjahr, zur Diskontierung sowie eine unzureichende Ergebnispräsentation, z. B. keine getrennte Angabe von Mengen und Kosten sowie eine unklare Datenherkunft und Modellstruktur, führen zu weiteren Intransparenzen und möglichen Verzerrungen, die Bedenken hinsichtlich einer Verallgemeinerung der Ergebnisse aufwerfen.

Von den einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien ist der Modellansatz von Barton et al.<sup>3</sup> insgesamt am besten geeignet, um die Komplexität des Managements von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden zu erfassen, jedoch mindern Limitationen insbesondere hinsichtlich einer unklaren Generierung der QALY und sozialen Kosten die ansonsten gute Qualität der Analyse.

Als besonders ungeeignet sind die Analysen von Sreedharan et al.<sup>116</sup> anzusehen, die neben zahlreichen anderen Limitationen von einer gleichen medizinischen Effektivität der Test-and-Treat- und der endoskopiebasierten Strategie ausgeht und von Chey et al.<sup>17</sup>, die sehr intransparent ist.

Tabelle 55: Ausgewählte Limitationen der eingeschlossenen ökonomischen Studien

	Barton et al. <sup>3</sup>	Chey et al. <sup>17</sup>	Elwyn et al. <sup>29</sup>	García-Altés et al. <sup>41</sup>	Makris et al. <sup>74</sup>	Marshall et al. <sup>81</sup>	Sreedharan et al. <sup>116</sup>	Vakil, Ashorn <sup>123</sup>	Vakil et al. <sup>124</sup>
Systematische Literaturrecherche									✓
Hinreichende Angaben zur Datenbewertung und -synthese									✓
Modellstruktur nachvollziehbar	✓	.	✓	✓	✓	✓		✓	
Datenherkunft vollständig nachvollziehbar		✓		✓		✓	✓	✓	✓
Keine besonders kritischen Modellannahmen	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Modellierung der QALY und sozialen Kosten nachvollziehbar		Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant
Angabe des Zeithorizonts	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Angabe der Perspektive	✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓
Hinreichende Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups	✓			✓	✓	✓		✓	
Abschließende Effektivitätsmaß kann die unterschiedlichen, im klinischen Alltag vorkommenden Effekte hinreichend erfassen	✓								
Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen möglich	✓								
Getrennte Angabe von Mengen und Preisen				✓	✓	✓			
Angabe des Preisjahres	✓		✓	✓		✓		✓	✓
Zeithorizont hinreichend	✓								
Diskontierung		Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant
Komplexe multivariate und probabilistische Sensitivitätsanalysen	✓							✓	
Hinreichende Darstellung der Ergebnisse	✓		✓	✓	✓	✓			
Allgemein hinreichend Informationen zur methodischen Vorgehensweise	✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓

QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

### 6.7.2.1.2 Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu anderen Test-and-Treat-Strategien

Diskutiert werden lediglich Studienergebnisse, die sich auf unter 45 jährige Patienten beziehen.

In den insgesamt neun einbezogenen ökonomischen Studien wird die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in sechs Modellen<sup>3, 17, 29, 74, 81, 123</sup> mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis der Serologie, in drei<sup>3, 29, 124</sup> mit einem Test-and-Treat-Verfahren auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests gegenüber gestellt (davon werden allerdings nur in einer Studie<sup>29</sup> die Ergebnisse beider Strategien dargestellt). Zusätzlich evaluieren zwei Studien Test-and-Treat-Strategien<sup>3, 74, 124</sup> mit mehreren Tests (als Bestätigung des Befundes).

Aufgrund der genannten Studienlimitationen in Verbindung mit differierenden Modellannahmen und -parametern (z. B. Sensitivität und Spezifität für den <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest: Barton et al.<sup>3</sup>: 95 %, 95 %; Chey et al.<sup>17</sup>: 95 %, 98 %; Elwyn et al.<sup>29</sup>: 97 %, 96 %; Makris et al.<sup>74</sup>: 96 %, 97 %; Marshall et al.<sup>81</sup>: 96 %; 98 %; Vakil et al.<sup>124</sup> 1998: 95 %, 98 %), der Verwendung unterschiedlicher Ergebnismaße, einer divergierenden Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups sowie alternativer Zeithorizonte der Modelle ist ein Vergleich der Studienergebnisse problematisch und eine Verallgemeinerung der Resultate nur eingeschränkt möglich. Da sich die Methodik der verschiedenen Test-and-Treat-Strategien jedoch ähnelt, können Tendenzaussagen getroffen werden.

Die Ergebnisse einer Kosten-Nutzwert-Analyse<sup>3</sup> und fünf Kosten-Effektivitäts-Analysen<sup>17, 29, 74, 81, 123</sup> weisen darauf hin, dass die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest über eine bessere medizinische Effektivität als Test-and-Treat mittels Serologie verfügt, jedoch insgesamt auch kostenintensiver ist. In drei Studien wird ein besseres Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Verhältnis für die Test-and-Treat-Strategie auf Basis der Serologie ermittelt, wobei der Unterschied in den Verhältnissen bei zwei Studien relativ gering ist. Lediglich in der Studie von Elwyn et al.<sup>29</sup> wird ein deutlich schlechteres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest-basierte Methode kalkuliert. Demgegenüber berechnen Marshall et al.<sup>81</sup> sowie Chey et al.<sup>17</sup> ein deutlich besseres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis zugunsten der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest-Prozedur, so dass die Test-and-Treat-Strategie mittels Serologie dominiert wird (erweiterte Dominanz). Anhand der Darstellung der Ergebnisse von Vakil, Ashorn<sup>123</sup> ist es nicht möglich, auf die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der beiden Strategien zu schließen.

Die Abweichung der Ergebnisse von Elwyn et al.<sup>29</sup> sind möglicherweise auf das verwendete Effektivitätsmaß (Anzahl richtiger Testergebnisse) und den sehr kurzen Zeithorizont (drei Monate) zurückzuführen, so dass die Methoden einen Wirkungsgrad von über 90 bzw. 95 % erzielen. In Verbindung mit dem kurzen Zeithorizont führt dies bei der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest zu durchschnittlichen Gesamtkosten von 23,18 GBP bei Atemtestkosten von 20 GBP pro Patienten und bei dem serologisch basierten Verfahren zu durchschnittlichen Gesamtkosten von 16,60 GBP bei Testkosten von 8,50 GBP pro Patienten. Damit besitzt der Preis der diagnostischen Tests im Rahmen der Analyse von Elwyn et al.<sup>29</sup> einen relativ großen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Im Modell von Barton et al.<sup>3</sup> (Zeithorizont: fünf Jahre; Berücksichtigung sozialer Kosten; weitreichende Modellierung therapeutischer Konsequenzen und Follow-ups) ist der Einfluss der Preise der diagnostischen Tests auf das Gesamtergebnis bspw. bedeutend geringer. Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient belaufen sich in der Untersuchung von Barton et al.<sup>3</sup> für die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest auf 3.598 USD bei einem Atemtestpreis von 150 USD. Die Ergebnisse der Studien von Chey et al.<sup>17</sup> sowie Marshall et al.<sup>81</sup> weichen vor allen Dingen hinsichtlich einer bedeutend größeren Differenz der medizinischen Outcomes zwischen beiden Verfahren von den Resultaten der anderen Analysen ab.

Insgesamt liefern die Studienergebnisse einige Hinweise darauf, dass die Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest kosteneffektiv gegenüber dem serologisch basierten Verfahren sein könnte. Neben den Analysen von Chey et al.<sup>17</sup> (geringe bis sehr geringe Studienqualität) sowie Marshall et al.<sup>81</sup>, deren Resultate eine Dominanz der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegenüber dem serologisch basierten Verfahren aufzeigen, liegt auch das auf Basis der Ergebnisse von Barton et al.<sup>3</sup> ermittelte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest bezogen auf das serologisch basierte Verfahren im vertretbaren Bereich (12.143 USD pro zusätzlichem QALY). Da für die in den Studien von Elwyn et al.<sup>29</sup> sowie Makris et al.<sup>74</sup> verwendeten medizinischen Outcomes bisher keine maximalen Zahlungsbereitschaften



ermittelt wurden, kann anhand dieser beiden Analysen nicht darauf geschlossen werden, welches Verfahren kosteneffektiver ist. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von Test-and-Treat auf Basis des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests bezogen auf das Verfahren mittels Serologie liegt in der Untersuchung von Elwyn et al.<sup>29</sup> bei 113,36 GBP pro zusätzlichem richtigem Testergebnis und in der von Makris et al.<sup>74</sup> bei 8.238 CAD pro zusätzlichem symptomfreien Patienten.

Die Ergebnisse der Studie von Elwyn et al.<sup>29</sup> zeigen, dass die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest von Test-and-Treat auf Basis des Stuhl-Antigentests dominiert wird. Die Qualität der Studie ist allerdings moderat bis schlecht und weist zahlreiche Limitationen auf. Zudem reagiert die Studie sehr sensitiv auf Variationen der Modellannahmen. Wird bspw. für den  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest eine Spezifität von 97 % statt 96 % angenommen, dann ist die Test-and-Treat-Strategie mittels Atemtest effektiver als das Verfahren mit dem Stuhl-Antigen-Test und wird nicht mehr von diesem dominiert. Zwar weist der Stuhl-Antigen-Test in der Analyse immer noch ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auf, jedoch muss nun eine Zahlungsbereitschaft pro Effektivitätseinheit ermittelt werden, um die Vorteilhaftigkeit einer Strategie festlegen zu können. Die vorliegende ökonomische Evidenz und die Validität der Ergebnisse sind damit insgesamt zu gering, um auf eine Dominanz der Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test zu schließen.

Eine Übertragung der getroffenen Tendenzaussagen auf Deutschland ist nicht ausgeschlossen. Zwar unterscheiden sich wichtige Parameter (z. B. Preise, H. pylori-Prävalenz, Verfügbarkeit der diagnostischen Tests) im deutschen Kontext im Vergleich zu den getroffenen Modellannahmen der in den HTA eingeschlossenen Analysen, weisen jedoch in eine ähnliche Richtung (z. B. Testgüte, Effektivität der Therapien oder Preisverhältnisse nichtinvasiver Tests untereinander). Trotzdem liefern die Ergebnisse vor dem Hintergrund des heterogenen Studiendesigns und der dargelegten Studienlimitationen nur grobe Anhaltspunkte, die nicht ausreichend sind, um eine generelle Entscheidung zu fällen.

#### **6.7.2.1.3 Test-and-Treat mittels $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu alternativen Strategien beim Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie**

In den insgesamt neun einbezogenen ökonomischen Studien wird die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in vier Modellen<sup>3, 41, 74, 81</sup> mit unterschiedlichen empirischen antisekretorischen Therapien, in zwei<sup>74, 123</sup> mit empirischen Eradikationstherapien und in fünf Modellen<sup>3, 41, 74, 116, 123</sup> mit endoskopiebasierten Verfahren, die ggf. einen invasiven Test einschließen, verglichen.

Die dargestellten Ergebnisse deuten auf eine bessere medizinische Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest sowohl gegenüber der empirischen antisekretorischen Therapie als auch gegenüber der empirischen Eradikationstherapie bei gleichzeitig höheren Kosten hin. Die Analysen von Barton et al.<sup>3</sup>, García-Altés et al.<sup>41</sup> sowie Makris et al.<sup>74</sup> ergeben ein besseres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die empirische antisekretorische Therapie gegenüber der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest, wohingegen in der Untersuchung von Marshall et al.<sup>81</sup> ein deutlich besseres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für das Verfahren auf Basis des Atemtests ermittelt wird. Demnach zeigen die Studienergebnisse von Marshall et al.<sup>81</sup> eine Dominanz (erweiterte Dominanz) von Test-and-Treat mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest gegenüber der empirischen antisekretorischen Therapie. Der mögliche Grund für die signifikant abweichenden Studienergebnisse von Marshall et al.<sup>81</sup> wird bereits im Kapitel 6.7.2.1.2, Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu anderen Test-and-Treat-Strategien diskutiert. Das auf Basis der Studienergebnisse von Barton et al.<sup>3</sup>, berechnete inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis des Test-and-Treat-Verfahrens mittels Atemtest bezogen auf die empirisch antisekretorische Therapie liegt durchaus noch im vertretbaren Bereich (24.112 USD pro zusätzlichem QALY). Die anhand der Untersuchungsergebnisse von García-Altés et al.<sup>41</sup> (1.132 Euro pro zusätzlichem symptomfreien Patienten) und Makris et al.<sup>74</sup> (3.681 CAD pro zusätzlichem symptomfreien Patienten) berechneten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse können aufgrund fehlender Analysen zur Zahlungsbereitschaft hinsichtlich der verwendeten medizinischen Outcomes nicht eingeschätzt werden. Die Untersuchungsergebnisse von Makris et al.<sup>74</sup> zeigen ein besseres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der empirischen Eradikationstherapie im Vergleich zur Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und ein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des atemtestbasierten Verfahrens bezogen auf die empirische Eradikationstherapie von 10.429 CAD pro zusätzlichem symptomfreien Patienten. Anhand der Ergebnispräsentation von Vakil, Ashorn<sup>123</sup> können die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse bzw. die inkre-

mentelle Kosten-Effektivität für die beiden Methoden nicht berechnet werden. Insgesamt ist die ökonomische Evidenz damit zu gering, um eine Tendenzaussage zur Kosten-Effektivität zwischen Test-and-Treat mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und empirischer Eradikationstherapie zu treffen.

Beim Vergleich der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest mit endoskopisch basierten Verfahren spiegelt sich die Heterogenität der eingeschlossenen Analysen am stärksten in den Ergebnissen wieder, da sich die Strategien grundlegend voneinander unterscheiden. Ergebnisse von Barton et al.<sup>3</sup> ergeben eine absolute Dominanz der Atemteststrategie gegenüber endoskopiebasierten Verfahren. Die Analyse von García-Altés et al.<sup>41</sup> ermittelt für die endoskopiebasierten Strategien (mit Ausnahme einer besonderen Score-and-Scope-Strategie) eine bessere medizinische Effektivität bei höheren Kosten sowie ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für alle endoskopiebasierten Strategien mit Ausnahme der Test-and-Scope-Methode, wohingegen die Untersuchung von Makris et al.<sup>74</sup> auf eine bessere medizinische Effektivität des Atemtestverfahrens bei höheren Kosten und günstigerem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis hindeutet<sup>74</sup>. Damit wird die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest bei García-Altés et al.<sup>41</sup> von der endoskopisch basierten Strategie dominiert (erweiterte Dominanz) und in der Untersuchung von Makris et al.<sup>74</sup> das endoskopisch basierte Verfahren von Test-and-Treat mittels Atemtest (erweiterte Dominanz). Sreedharan et al.<sup>116</sup> ermitteln in ihrer Untersuchung ebenfalls eine Dominanz des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests gegenüber dem endoskopischen Verfahren, gehen allerdings von einer gleichen medizinischen Effektivität beider Methoden aus. Diese Annahme ist vor dem Hintergrund anderer Studienergebnisse<sup>3, 41, 74, 123</sup> als besonders kritisch einzustufen. Zudem weist die Studie von Sreedharan et al.<sup>116</sup> weitere bedeutende Limitationen auf, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt ist. Die Ergebnisse der Studie von Vakil, Ashorn<sup>123</sup> zeigen geringere Kosten für die endoskopiebasierte Strategie. Die medizinische Effektivität und die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse werden dabei nicht angegeben. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest gegenüber dem endoskopiebasierten Verfahren geben Vakil, Ashorn<sup>123</sup> mit 126 USD pro zusätzlichem symptomfreien Patienten für die USA an und mit 174 USD pro zusätzlichem symptomfreien Patienten für Finnland. Vor dem Hintergrund der DGVS-Leitlinien und dem spezifischen deutschen Versorgungskontext können auf Basis der heterogenen Untersuchungsergebnisse keine Tendenzaussagen zur Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu endoskopiebasierten Verfahren für Deutschland getroffen werden.

### 6.7.2.2 Beantwortung der Forschungsfragen

Im Folgenden soll versucht werden, darzustellen, inwieweit die Ergebnisse dieser Evaluation zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen beitragen können. Hierzu müssen die Limitationen der einzelnen Publikationen angemessen berücksichtigt werden. Den qualitativ hochwertigeren Studien wird in der Argumentation deshalb ein größeres Gewicht beigelegt.

**ÖK1** Wie ist die Kosten-Effektivität der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

Im gesundheitsökonomischen Kontext muss die Kosten-Effektivität der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden auf Basis von Managementstrategien erfolgen, da eine *H. pylori*-Diagnostik nur dann durchzuführen ist, wenn eindeutige Strategien zum Umgang mit dem Testergebnis vorhanden sind. Um ein gesundheitsökonomisch optimales Verfahren zu ermitteln, sind in diese Betrachtung auch Strategien einzubeziehen, die keinen *H. pylori*-Test beinhalten. Die Ergebnisse der als relevant identifizierten ökonomischen Studien implizieren, dass die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest zum Management von Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie weder von einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis einer Serologie noch von einer empirischen antisekretorischen Therapie oder einer empirischen Eradikationstherapie dominiert wird. Die Ergebnisse der Analysen von Barton et al.<sup>3</sup>, Chey et al.<sup>17</sup> sowie Marshall et al.<sup>81</sup> deuten eine Kosten-Effektivität der Atemteststrategie gegenüber dem serologischen Verfahren an. Des Weiteren weisen die Studienergebnisse von Barton et al.<sup>3</sup> und Marshall et al.<sup>81</sup> auf eine mögliche Kosten-Effektivität des Atemtestverfahrens gegenüber der empirischen antisekretorischen Therapie hin. Die Resultate der

Untersuchung von Elwyn et al.<sup>29</sup> zeigen eine Dominanz der Test-and-Treat-Strategie auf Basis des Stuhl-Antigen-Tests. Allerdings sind die ökonomische Evidenz und die Validität der Ergebnisse aufgrund der unterdurchschnittlichen Qualität der Studie nicht ausreichend, um eine generelle Aussage zur Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegenüber der Stuhl-Antigen-Test-basierten Methode. Hinsichtlich eines Kosten-Effektivitäts-Vergleichs zwischen der Atemteststrategie und der empirischen Eradikationstherapie mangelt es ebenfalls an ökonomischer Evidenz, um diesbezüglich eine Bewertung vorzunehmen. Für das von Makris et al.<sup>74</sup> verwendete medizinische Outcome liegen in der Fachliteratur keine Analysen zu Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Outcomeeinheiten vor, so dass das ermittelte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis nicht beurteilt werden kann. Aufgrund der heterogenen Studienergebnisse können keine belastbaren Aussagen zur Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu endoskopiebasierten Verfahren getroffen werden.

Es gilt zu berücksichtigen, dass ein Kosten-Effektivitäts-Vergleich der einzelnen Managementstrategien bei mehreren Studien nur eingeschränkt möglich ist. In der Mehrzahl der eingeschlossenen Untersuchungen werden spezielle krankheitsspezifische Effektivitätsmaße verwendet, für die in der Literatur keine Analysen zu Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Outcomeeinheiten vorliegen, so dass das entsprechende inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis nicht bewertet werden kann. In diesem Zusammenhang können Aussagen zur Kosten-Effektivität der Atemteststrategie im Vergleich zu anderen Verfahren nur dann getroffen werden, wenn Dominanzen bestehen.

Insgesamt deuten die Resultate einiger qualitativ hochwertiger Studien eine Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegenüber einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis der Serologie und der empirisch antisekretorischen Therapie an. Bezüglich eines Vergleiches zwischen der Atemteststrategie und der Test-and-Treat-Strategie mittels Stuhl-Antigen-Test sowie der empirischen Eradikationstherapie mangelt es an an validen Ergebnissen bzw. ökonomischer Evidenz, um auf die Vorteilhaftigkeit eines der Verfahren zu schließen. Um auf eine Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest gegenüber endoskopiebasierten Verfahren anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu schließen, fallen diese zu heterogen aus. Eine abschließende Beurteilung vor dem Hintergrund der deutschen Versorgungslandschaft ist nicht möglich, da die Anzahl, Qualität sowie Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu gering und darüberhinaus in einigen Bereichen zu heterogen ist.

**ÖK2** Welche Kriterien und Parameter sollten in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien zur Kosten-Effektivität des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden, damit die Ergebnisse als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der kosteneffektivsten therapieorientierten Diagnostik im Einzelfall dienlich sind?

Die Antwort zur kosteneffektivsten therapieorientierten Diagnostik wird sich analog zur Beantwortung der ersten Frage auf alternative Managementstrategien für Patienten mit nichtuntersuchten dyspeptischen Beschwerden bezogen.

Um eine generelle Entscheidung zur kosteneffektivsten Managementstrategie für Patienten mit nichtuntersuchter Dyspepsie treffen zu können, sind qualitativ hochwertige Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen, explizit für die deutsche Versorgungslandschaft unverzichtbar. Ist auf Basis der Ergebnisse solcher Studien keine dominante Strategie zu ermitteln, müssen entsprechende Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Outcomeeinheiten kalkuliert werden.

**ÖK3** Welche gesundheitspolitischen Schlussfolgerungen, insbesondere hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests, ergeben sich aus den vorliegenden gesundheitsökonomischen Informationen zur Kosten-Effektivität des Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden?

Insgesamt deuten die Resultate einiger qualitativ hochwertigeren Studien auf eine Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest gegenüber einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis der Serologie an. Dies muss anhand qualitativ hochwertiger Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen, explizit für die deutsche Versorgungslandschaft überprüft werden. Um eine generelle Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests in der Primärdiagnostik zu treffen, müssen in diesen Studien alle relevanten Managementstrategien berücksichtigt werden.

**ÖK4** Wo besteht weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf?

Im Rahmen des hier vorliegenden HTA-Berichts kann keine Studie identifiziert werden, die explizit für den deutschen Versorgungsraum die Kosten-Effektivität von alternativen Managementstrategien für Patienten mit nichtuntersuchten dyspeptischen Beschwerden untereinander untersucht. Die Übertragbarkeit der individuellen Studienergebnisse aus anderen Publikationen auf Deutschland ist eingeschränkt. Um die Verlässlichkeit der Resultate und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum bewerten zu können, sind qualitativ hochwertige Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen und explizit für die deutsche Versorgungslandschaft durchgeführt werden, aufgrund der Public-health-Relevanz unverzichtbar. Zudem fehlt es an Analysen zur Zahlungsbereitschaft hinsichtlich möglicher medizinischer Outcomes (bspw. Anzahl der symptomfreien Tage), um Entscheidungen zur Kosten-Effektivität der einzelnen Verfahren zu treffen.

Aus den vorhandenen Studien können keine belastbaren ökonomischen Aussagen für die deutsche Versorgungslandschaft gewonnen werden. Es fehlen qualitativ hochwertige Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen, sich auf den deutschen Versorgungsraum beziehen und alle relevanten Strategien berücksichtigen. Zudem gibt es keine Analysen zur Zahlungsbereitschaft hinsichtlich möglicher medizinischer Outcomes (bspw. Anzahl der symptomfreien Tage), um differenziertere Aussagen zur Kosten-Effektivität der einzelnen Verfahren zu treffen.

### **6.7.3 Ethische Aspekte**

#### **6.7.3.1 Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte**

Für den ethischen/rechtlichen/sozialen Teil konnten keine Studien identifiziert werden. Deshalb werden an dieser Stelle wichtige allgemeine und themenspezifische sozialetische Punkte diskutiert.

Insgesamt verfügt jede Gesellschaft über knappe Ressourcen (Arbeit, Boden, Kapital). Aus diesem Grund muss langfristig entschieden werden, wie viele dieser Ressourcen in das Gesundheitssystem gelenkt werden. Folglich stehen dem Gesundheitswesen nur begrenzte Mittel zur Verfügung. Eine Rationierung der Leistungen ist somit unvermeidbar. Rationierungen können primär als Entscheidungsproblem charakterisiert werden, dessen Lösungen nach Gerechtigkeitskriterien verglichen werden können<sup>14</sup>.

Für die folgende Argumentation werden zwei Optionen der Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen kurz vorgestellt:

*Utilitaristisches Konzept:*

Prägend für das utilitaristische Konzept ist das Ziel der Nutzenmaximierung. Hierdurch soll das „größtmögliche Wohlergehen für die größtmögliche Zahl einer Bevölkerung“<sup>40</sup> realisiert werden. Nach dem utilitaristischen Konzept führt eine Verteilung nach Effizienzkriterien zu einer gerechten Verteilung der Ressourcen. Insgesamt ist der utilitaristische Ansatz als Grundkonzept für ein Gesundheitssystem mit einigen Problemen verbunden. Es besteht bspw. die Gefahr, dass Minderheiten sowie Rechte und Präferenzen des Individuums benachteiligt werden. Trotzdem liefert das utilitaristische Konzept zumindest wichtige Instrumente (z. B. Kosten-Effektivitäts-Analysen), mit denen ein rationaler Ressourceneinsatz, der aus sozialetischer Sicht zu fordern ist, ermöglicht werden kann<sup>62</sup>.

*Egalitaristisches Konzept:*

Vertreter egalitaristischer Verteilungstheorien im Gesundheitswesen lehnen ein rein utilitaristisches Nutzenmaximierungsprinzip zur Allokation von Gesundheitsleistungen grundsätzlich ab. Aus der Sicht des Egalitarismus soll eine Gleichheit zwischen Personen aus unterschiedlichen sozialen Schichten und mit unterschiedlichen Gesundheitszuständen geschaffen werden, indem allen Mitgliedern Gesundheitsleistungen gewährt werden. Dabei entsteht durch die Individualität der Gesundheit ein differierender Bedarf an Leistungen. In einem egalitaristischen Modell sind Personen mit gleichem Bedarf auch gleich zu behandeln, wohingegen Personen mit ungleichem Bedarf auch ungleich zu behandeln sind. Problematisch bei dieser Betrachtung ist insbesondere, mit welcher Methode die subjektiven Einschätzungen der Gesundheitsbedürfnisse objektiviert werden können<sup>62</sup>.

Aus utilitaristischer Sicht ist die aktuelle Situation der Untersuchung auf H. pylori-Infektion in Deutschland wahrscheinlich nicht gerecht, da keine qualitativ hochwertigen Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzen-Analysen für die deutsche Versorgungslandschaft in diesem Bereich vorliegen, ist es fraglich, ob die gegenwärtige Situation zur Nutzenmaximierung der Gesellschaft beiträgt. Auch aus egalitaristischer Sicht gibt es einige Einwände. Bspw. werden nichtinvasive Verfahren wie der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest von den privaten Krankenkassen als Primärdiagnostik erstattet, von der GKV jedoch nur in Ausnahmefällen. Folglich besteht die Möglichkeit, dass Personen, die den gleichen Bedarf haben, nicht die gleiche Behandlung erfahren.

Eine der medizinisch und ökonomisch wichtigsten Fragen bei dem Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden (ohne Alarmsymptome und mit einem Alter unter 45 Jahren) ist, ob eine Test-and-Treat-Strategie eingesetzt werden sollte oder nicht. Aus utilitaristischer Perspektive stellt sich die Antwort als relativ einfach dar. Es ist die Methode einzusetzen, die der Gesellschaft den größeren Nutzen stiftet. Hierbei wird allerdings davon ausgegangen, dass in gänzlich anderen Bereichen keine nützlicheren Technologien bestehen, so dass möglicherweise weder Test-and-Treat-Strategien noch endoskopiebasierte Verfahren zum Einsatz kommen. Die Ermittlung des nutzenmaximierenden Verfahrens ist hingegen nicht unbedingt trivial, wie bspw. die heterogenen Studienergebnisse bezüglich des Vergleiches zwischen Test-and-Treat mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und endoskopiebasierten Strategien zeigen. Aus der Sicht des Egalitarismus ist die theoretische Beantwortung der Frage schon um einiges schwieriger, da der tatsächliche Bedarf an medizinischen Leistungen erst nach der Primärdiagnostik oder bei einer Follow-up-Untersuchung offenkundig wird. Es könnte nun argumentiert werden, dass der unterschiedliche Bedarf an Leistungen bereits vor der Diagnose bestand. Dieser Aspekt ist im Zusammenhang mit dem Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden besonders brisant, da die Diagnostik mit der Therapie derart eng verknüpft ist, dass bereits im Vorfeld die Entscheidung hinsichtlich einer Managementstrategie getroffen werden muss. Dies hat zur Folge, dass Personen, die unterschiedlicher Leistungen bedürfen, zunächst gleiche Gesundheitsleistungen erhalten. Dies kann zur Diskriminierung bestimmter Subpopulationen führen, z. B. Patienten mit Magenkarzinom. In der Literatur finden sich durchaus Hinweise darauf, dass das Alter und die Abwesenheit von Alarmsymptomen keine hinreichenden Prädiktoren für die Ausbildung von Magenkarzinomen oder anderen Erkrankungen sind<sup>42, 127</sup>. Trotzdem wird in verschiedenen Leitlinien<sup>18, 78</sup> die Test-and-Treat-Strategie empfohlen, mit der ein derartiger Befund nicht nachgewiesen werden kann. Dies führt zu einer Benachteiligung der Patienten, die eine entsprechende Erkrankung aufweisen. Demgegenüber werden bei einer Anwendung endoskopiebasierter Verfahren beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden all jene benachteiligt, die von diesen Krankheiten eben gerade nicht betroffen sind, da diese Methoden mit signifikanten Unannehmlichkeiten verbunden sind und mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit zu schwerwiegenden Komplikationen führen können. Aus egalitaristischer

Sicht wäre insgesamt eventuell eine endoskopiebasierte Strategie leicht zu präferieren, da bei dieser Strategie mehr Möglichkeiten bestehen, verschiedenen Bedarf an Gesundheitsleistungen abzudecken und die abschließenden Ergebnisse womöglich weniger stark voneinander abweichen.

Zu den Ausführungen muss allerdings angemerkt werden, dass ex ante unklar ist, welcher Patientengruppe man angehört. Entgegen der oben getroffenen Annahme, dass zu diesem Zeitpunkt bereits ein unterschiedlicher Bedarf besteht, der bloß noch nicht offenkundig ist, führt der „Schleier der Unwissenheit“ nach Rawls dazu, dass alle Menschen in diesem Zustand gleich sind<sup>104</sup>. Unter diesen Umständen würde die Gesellschaft dann zu einer gerechten Entscheidung gelangen, da sie nicht über auf- und gegeneinander gerichtete Interessen verfügen und ihr Urteil auf Basis unverfälschter Gerechtigkeitsprinzipien fällen<sup>104</sup>. Um den Zustand der völligen Gleichheit zu erreichen abstrahiert Rawls allerdings von verschiedenen Faktoren des Menschen und des menschlichen Lebens (z. B. geistige und physische Fähigkeiten, besondere psychologische Neigungen). Da der Zustand der völligen Gleichheit unrealistisch ist, kann davon ausgegangen werden, dass eine Abstimmung in der Gesellschaft über die Vorgehensweise bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden nicht zwingend zu einer gerechten Entscheidung führt. In der Realität wird die Risikoeinschätzung an einem Magenkarzinom zu erkranken bspw. vom Alter und den Lebensgewohnheiten abhängen, so dass hier durchaus entgegen gerichtete Interessen bestehen. Zudem müssten alle aktuell Betroffenen von der Abstimmung ausgeschlossen werden, was weitere Verzerrungen bedingt. Darüber hinaus wären systematische Fehler bei der Schätzung des Risikos denkbar, so dass insgesamt ein suboptimales Ergebnis erzielt wird, das unter Budgetrestriktionen Rationierungen in anderen Bereichen zur Folge haben kann.

Ein weiterer Aspekt, der aus ethischer Sicht diskutabel ist, sind die derzeitigen Erstattungsregulierungen in der GKV. Patienten, die aus triftigen Gründen eine Endoskopie ablehnen, bekommen in der Primärdiagnostik von den gesetzlichen Krankenkassen nur einen IgG-Test erstattet, der nachweislich weniger effektiv ist als der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und verschiedene invasive Verfahren. Folglich werden Personen, die einen gleichen Bedarf haben, in einem unnötigen Maß ungleich behandelt. Dieser Sachverhalt gewinnt vor dem Hintergrund einer zunehmenden H. pylori-Prävalenz in sozialschwächeren Schichten zusätzlich an Bedeutung.

### 6.7.3.2 Beantwortung der Forschungsfragen

**ETH1** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests zu berücksichtigen?

Da qualitativ hochwertige gesundheitsökonomische Evaluationen bezüglich einer Test-and-Treat-Strategie auf Basis des <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu entsprechenden alternativen Verfahren für die deutsche Versorgungslandschaft fehlen, besteht die Möglichkeit, dass ein rationaler Ressourceneinsatz, der aus sozialetischer Sicht zu fordern ist, beeinträchtigt wird.

Patienten, die aus triftigen Gründen eine Endoskopie ablehnen, bekommen in der Primärdiagnostik von den gesetzlichen Krankenkassen nur einen IgG-Test erstattet, der nachweislich weniger effektiv ist als der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und verschiedene invasive Verfahren. Folglich werden Personen, die einen gleichen Bedarf haben, in einem unnötigen Maß ungleich behandelt. Dieser Sachverhalt gewinnt vor dem Hintergrund einer zunehmenden H. pylori-Prävalenz in sozialschwächeren Schichten zusätzlich an Bedeutung.

**ETH2** Welche ethischen Aspekte sind hinsichtlich einer Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest beim Management der Dyspepsie zu berücksichtigen?

Aus sozialetischer Sicht ist eine rationale Ressourcenallokation zu fordern, da diese Rationierungen sowie Über-, Unter- und Fehlversorgungen in gewissem Maß vorbeugen kann. Aus diesem Grund besteht nicht nur aus ökonomischer sondern auch aus ethischer Sicht ein Bedarf an qualitativ hochwertigen gesundheitsökonomischen Studien, die die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests mit entsprechenden alternativen Verfahren explizit für den deutschen Versorgungskontext vergleichen.

Mit Test-and-Treat-Strategien ist es nicht möglich Magenkarzinome oder Ulkuserkrankungen direkt zu identifizieren. Deshalb werden hiervon betroffene Patienten nicht entsprechend ihres Bedarfs an Gesundheitsleistungen versorgt.

**ETH3** Welche ethischen Aspekte sind im Zusammenhang mit invasiven Diagnoseverfahren zur Untersuchung auf H. pylori-Besiedlung zu berücksichtigen?

Bei einer Anwendung endoskopiebasierter Verfahren beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden werden jene Patienten benachteiligt, die von Magenkarzinomen, Ulkuserkrankungen etc. nicht betroffen sind benachteiligt, da diese Methoden mit signifikanten Unannehmlichkeiten verbunden sind und mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit zu schwerwiegenden Komplikationen führen können.

## 7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienlage zur medizinischen und ökonomischen Beurteilung des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nicht ausreichend ist, um den Atemtest als primärdiagnostisches Standardverfahren im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie beim Management von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden für die deutsche Versorgungslandschaft insbesondere vor dem Hintergrund der DGVS-Leitlinien anstelle einer endoskopiebasierten Methode zu empfehlen.

Hinsichtlich der Testgüte des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests ergeben sich im Vergleich zu invasiven Verfahren uneinheitliche Ergebnisse, bzw. liegen zu wenig Ergebnisse für eine Beurteilung vor. Auch im gesundheitsökonomischen Kontext sind die Datenlage zu gering und die Ergebnisse zu heterogen, um valide Aussagen zur Kosten-Effektivität der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Vergleich zu endoskopiebasierten Strategien zu treffen. Zudem ist die Übertragbarkeit der gesundheitsökonomischen Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsraum eingeschränkt.

Darüber hinaus ist unklar, ob Test-and-Treat auf Basis des  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests überhaupt eine kosteneffektive Test-and-Treat-Strategie ist. Zwar weist der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest höhere Testgütekriterien als die alternativen nichtinvasiven Testverfahren auf, jedoch ist das Verfahren auch kostenintensiver. Die Resultate einer ökonomischen Studie deuten auf eine Dominanz des Stuhl-Antigen-Tests im Vergleich zum  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest im Rahmen einer Test-and-Treat-Strategie hin. Die Studie ist allerdings von minderer Qualität und die einzige, die einen ökonomischen Vergleich zwischen diesen beiden Tests durchführt. Einige höherwertigere gesundheitsökonomische Studien weisen hingegen darauf hin, dass die Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest möglicherweise kosteneffektiv gegenüber dem serologisch basierten Verfahren ist. Aufgrund fehlender Evidenz hinsichtlich der Zahlungsbereitschaften für zusätzliche Einheiten häufig verwendeter medizinischer Outcomes ist es allerdings bei einigen anderen Studien nicht möglich anhand der Ergebnisse die kosteneffektivste Strategie zu bestimmen. Auch gegenüber empirischen Therapieverfahren ist eine Überlegenheit der Test-and-Treat-Strategie mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in Anbetracht der aktuellen Studienlage nicht gesichert. Zwar deuten die Resultate von zwei Studien auf eine Kosten-Effektivität der atemtestbasierten Methode gegenüber der empirischen antisekretorischen Therapie hin, jedoch können die Ergebnisse zweier weiterer Untersuchungen aufgrund fehlender Evidenz zur Zahlungsbereitschaft für zusätzliche Outcomeeinheiten nicht beurteilt werden. Letzteres gilt auch für die Ergebnisse der beiden Studien, in denen Test-and-Treat auf Basis des Atemtests mit einer empirischen Eradikationstherapie verglichen wird.

Aufgrund der Public-health-Relevanz der Thematik werden deshalb qualitativ hochwertige ökonomische und medizinische Studien, die der Komplexität einer therapieorientierten Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Rechnung tragen, für die deutsche Versorgungslandschaft benötigt, um den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden und Managementstrategien zu bewerten. Neben einem Vergleich Test-and-Treat gegen endoskopiebasierte Strategie sollte in Anbetracht der derzeitigen Erstattungsregelungen unbedingt geprüft werden, ob die Serologie im Vergleich zum  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest und zum Stuhl-Antigen-Test aus gesellschaftlicher Perspektive ein kosteneffektiveres Verfahren ist.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Adamek RJ, Freitag M, Labenz J, Opferkuch W, Ruehl GH, Aygen S, Hennemann O, Wegener M. Modifizierter 13C-Harnstoff-Atemtest in der Diagnostik der Helicobacter-pylori-Besiedlung der gastralen Mucosa. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 1994; 119(46): 1569.
2. Andersen LP, Kiillerick S, Pedersen G, Thoreson AC, Jorgensen F, Rath J, Larsen NE, Borup O, Krogfelt K, Scheibel J, Rune S. An analysis of seven different methods to diagnose Helicobacter pylori infections. Scandinavian journal of gastroenterology 1998; 33(1): 24.
3. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. Medical Decision Making 2008; 28(1): 44-55.
4. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Auflage, Berlin 2008.
5. Bielanski W, Konturek SJ. New approach to 13C-urea breath test: capsule-based modification with low-dose of 13C-urea in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society 1996; 47(3): 545.
6. Bilal R, Khaar B, Qureshi TZ, Mirza SA, Ahmad T, Latif Z, Jaffery I, Omar M. Accuracy of non-invasive 13C-Urea Breath Test compared to invasive tests for Helicobacter pylori detection. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP 2007; 17(2): 84.
7. Bohr URM, Malfertheiner P. Indikationen zur Helicobacter-pylori-Eradikation. Was ist gesichert? Der Gastroenterologe 2006; 1.2006(4): 259-265.
8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 2003; 326(7379): 41-44.
9. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for 13CO2/12CO2-measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. Zeitschrift für Gastroenterologie 1999; 37(6): 477-481.
10. Brenner G, Koch H, Kerek-Bodden H, Heuer J, Lang A, Franke A. Diagnosen als Gegenstand der Versorgungsforschung zur Analyse der Morbidität ambulanter Patienten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2007; 50(8): 1021-1027.
11. Brenner H, Berg G, Lappus N, Kliebsch U, Bode G, Boeing H. Alcohol Consumption and Helicobacter pylori Infection. Results from the German National Health and Nutrition Survey. Epidemiology 1999; 10(3): 214-218.
12. Brenner H, Rothenbacher D. Helicobacter-pylori-Infektion und Magenkrebs. Eine unterschätzte Beziehung. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102(24): 1740-1743.
13. Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection in the western part of Germany. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1996; 8(1): 47-52.
14. Breyer F. Ökonomische Grundlagen der Finanzierungsprobleme im Gesundheitswesen: Status quo und Lösungsmöglichkeiten. In: Aufderheide D, Dabrowski M (Hrsg.). Gesundheit - Ethik - Ökonomik: Wirtschaftsethische und moralökonomische Perspektiven des Gesundheitswesens. Berlin 2002: 11-27.
15. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiologic reviews 2000; 22(2): 283-297.

16. Cardinali Lde CC, Rocha GA, Rocha AMC, Moura SB, Soares Td, Esteves AMB, Nogueira AMMF, Cabral MMDA, Carvalho AST, Bitencourt P, Ferreira A, Queiroz DMM. Evaluation of [13C]urea breath test and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(7): 3334.
17. Chey WD, Fendrick AM. Noninvasive Helicobacter pylori testing for the "test-and-treat" strategy: a decision analysis to assess the effect of past infection on test choice. *Archives of internal medicine* 2001; 161(17): 2129-2132.
18. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102(8): 1808-1825.
19. Coca V, Nink K. Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2008*. 2009: 963-1072.
20. Cohen H, Rose S, Lewin DN, Retama B, Naritoku W, Johnson C, Bautista L, Crowe H, Pronovost A. Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests and a commercially available 13C urea breath test, for diagnosis of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 1999; 4(1): 49.
21. Corvaglia L, Bontems P, Devaster JM, Heimann P, Glupczynski Y, Keppens E, Cadranet S. Accuracy of serology and 13C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori in children. *The Pediatric infectious disease journal* 1999; 18(11): 976.
22. Day AS, Zanten Sv, Otley AR, Best L, Griffiths A, Sherman PM. Use of LARA-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children and adolescents: a preliminary study. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2003; 17(12): 701.
23. deMartel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(12): 2292-2301.
24. Deutsches Krebsforschungszentrum. Säkulare Entwicklung der Mortalität/Secular mortality trend: Magen/Stomach. [www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/151\\_graph.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/151_graph.html) (07.11.2008).
25. Dondi E, Rapa A, Boldorini R, Fonio P, Zanetta S, Oderda G. High accuracy of noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection in very young children. *The Journal of pediatrics* 2006; 149(6): 817.
26. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3. Auflage, Oxford 2005.
27. El-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. *Gastroenterology clinics of North America* 2000; 29(4): 863-869.
28. Eltumi M, Brueton MJ, Francis N. Diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in children using the 13C urea breath test. *Journal of clinical gastroenterology* 1999; 28(3): 238.
29. Elwyn G, Taubert M, Davies S, Brown G, Allison M, Phillips C. Which test is best for Helicobacter pylori? A cost-effectiveness model using decision analysis. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* 2007; 57(538): 401-403.
30. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World journal of gastroenterology* 2006; 12(19): 2991-2999.
31. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut: the journal of the British Society of Gastroenterology* 1997; 41(1): 8-13.
32. Fischbach W. Malt-Lymphom. Mit einer Helicobacter-pylori-Eradikation heilbar? *Der Gastroenterologe* 2006; 1(4): 279-282.

33. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiß J, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. 2008.
34. Fleßa S. Gesundheitsökonomik: Eine Einführung in das wirtschaftliche Denken für Mediziner. 2. Auflage, Berlin Heidelberg 2007.
35. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD003840.
36. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, McColl KE, Myres P, Delaney BC. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. Gastroenterology 2005; 128(7): 1838-1844.
37. Frenck RW J, Fathy HM, Sherif M, Mohran Z, El Mohammady H, Francis W, Rockabrand D, Mounir BI, Rozmajzl P, Frierson HF. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of Helicobacter pylori in Egyptian children. Pediatrics 2006; 118(4): 1195.
38. Frey I, Lübke-Schmid L, Wenzel W. Krankenpflegehilfe. 11. Auflage, Stuttgart 2002.
39. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection. BMJ 2008; 337: a1454.
40. Furger F. Christliche Sozialethik: Grundlagen und Zielsetzungen. Auflage, Stuttgart Berlin Köln 1991.
41. García-Altés A, Rota R, Barenys M, Abad A, Moreno V, Pons JM, Piqué JM. Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005; 17(7): 709-719.
42. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? The American journal of gastroenterology 1999; 94(8): 2329-2330.
43. Gisbert JP, Gomollon F, Dominguez-Munoz JE, Borda F, Jimenez I, Vazquez MA, Gallego S, Iglesias J, Pastor G, Pajares JM. Comparación entre dos pruebas del aliento con 13C-urea para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori: espectrometría de masas frente a infrarrojos. Gastroenterología y hepatología 2003; 26(3): 141-146.
44. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. Alimentary pharmacology & therapeutics 2004; 20(10): 1001-1017.
45. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. Helicobacter 2004; 9(4): 347-368.
46. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Alimentary pharmacology & therapeutics 2005; 21(7): 795-804.
47. Greiner W. Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Gvd (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg 2007: 49-63.
48. Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Schulenburg JM Gvd (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg 2007: 167-191.
49. Hafeez A, Bilal R, Haseeb HA, Khan UF, Latif Z, Hassan M. Comparison of diagnostic accuracy of non-invasive tests for Helicobacter pylori infection in children. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP 2007; 17(5): 261.

50. Hess R, Klakow-Franck R. Kommentar zur Gebührenordnung für Ärzte - Band 2. 3. Auflage, Köln 2007.
51. Hino B, Eliakim R, Levine A, Sprecher H, Berkowitz D, Hartman C, Eshach-Adiv O, Shamir R. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of Helicobacter pylori infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 39(5): 519.
52. Hirschl AM. Die Diagnose der Helicobacter pylori-Infektion. *Acta Medica Austriaca* 2000; 27(4): 112-116.
53. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect Helicobacter pylori: from culture to molecular biology. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl. 2): 6-11.
54. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359(9300): 14-22.
55. IARC Working Group on the Evaluation of Cacinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori. Auflage, Lyon 1994.
56. Irvin J, Hunt R. Evidence-Based Gastroenterology. Auflage, Hamilton, Ontario 2001.
57. Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.). EBM 2009. 2009.
58. Kato S, Nakayama K, Minoura T, Konno M, Tajiri H, Matsuhisa T, Iinuma K. Comparison between the (13)C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection. *Journal of Gastroenterology - Official Journal of the Japanese Society of Gastroenterology* 2004; 39(11): 1045.
59. Kist M, Glocker E. Zur Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Helicobacter pylori. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 2005(24): 203-206.
60. Kist M, Glocker E, Suerbaum S. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48(6): 669-678.
61. Konstantopoulos N, Ruessmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96(3): 677.
62. Kostka U. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen - eine sozioethische Analyse. In: Aufderheide D, Dabrowski M (Hrsg.). *Gesundheit - Ethik - Ökonomik: wirtschaftsethische und moralökonomische Perspektiven des Gesundheitswesens*. Berlin 2002: 145-168.
63. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, Noguchi C, Mafune K-I, Kaminishi M, Tange T. Studies of sup1 sup3 C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002; 65(2): 82.
64. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *Journal of clinical gastroenterology* 1997; 24(1): 2-17.
65. Labenz J, Baersch G, Peitz U, Aygen S, Hennemann O, Tillenburg B, Becker T, Stolte M. Validity of a novel biopsy urease test (HUT) and a simplified 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection and estimation of the severity of gastritis. *Digestion* 1996; 57(6): 391.
66. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1442-1447.
67. Labenz J, Stolte M, Aygen S, Hennemann O, Bertrams J, Boersch G. Qualitative und semiquantitative invasive und nicht-invasive Diagnostik der Helicobacter pylori-Kolonisation der gastralen Mukosa. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1993; 31(7-8): 437.

68. Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available Helicobacter pylori serology kits: a review. *Journal of clinical microbiology* 1998; 36(10): 2803-2809.
69. Lai LH, Sung JJ. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease. *Best practice & research/Clinical gastroenterology* 2007; 21(2): 261-279.
70. Leodolter A, Labenz J. Diagnostik der Helicobacter-pylori Infektion. Wer die Wahl hat, hat die Qual. *Der Gastroenterologe* 2006; 1(4): 253-258.
71. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best practice & research/Clinical gastroenterology* 2007; 21(2): 281-297.
72. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2001; 323(7318): 920-922.
73. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummert PA, Good D, Mossi S. The European sup1 sup3 C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1991; 3(12): 915.
74. Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia (Structured abstract). *International journal of technology assessment in health care* 2003; 19(3): 446-464.
75. Malfertheiner P, Belutti M. Ulkuserkrankheit. Klinische Bewertung 2006. *Der Internist* 2006; 47(6): 588-595.
76. Malfertheiner P, Blum AL. Helicobacter-pylori-Infektion und Ulcuskrankheit. *Der Chirurg* 1998; 69(3): 239-248.
77. Malfertheiner P, Bornschein J. Magenkarzinom. Früherkennung und Prävention. *Der Gastroenterologe* 2007; 2(5): 330-338.
78. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakili N, Kuipers EJ, European Helicobacter Study Group. Current Concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut: the journal of the British Society of Gastroenterology* 2007; 56(6): 772-781.
79. Malfertheiner PH. Helicobacter pylori - Von der Grundlage zur Therapie. Stuttgart, New York 1996.
80. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackburn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 2(8626-8627): 1437-1442.
81. Marshall JK, Armstrong D, O'Brien BJ. Test and treat strategies for Helicobacter pylori in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis. *Canadian journal of gastroenterology* 2000; 14(5): 379-388.
82. McNamara D, Whelan H, Hamilton H, Beattie S, O'Morain C. HpSA: assessment of a new non-invasive diagnostic assay for Helicobacter pylori infection in an Irish population. *Irish journal of medical science* 1999; 168(2): 111.
83. Megraud F, European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *The Journal of pediatrics* 2005; 146(2): 198.
84. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339(8798): 896-897.
85. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. *Leeds HELP Study Group. Lancet* 2000; 355(9216): 1665-1669.
86. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000; 321(7262): 659-664.

87. Mönkemüller K, Fry L, Malfertheiner P. Magenkarzinom. Eine Infektionskrankheit. *Der Gastroenterologe* 2006; 1(4): 272-278.
88. Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D, Shouler L, Goldfain D, Lamouliatte H, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96(2): 353.
89. N. N. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Zuletzt geändert durch Art. 6 Nr. 1 G v. 21.12.2008 I 2940.
90. N. N. 13C-Urea Breath Test. [193.206.95.3/html/Web%20breath%20test/Urea%20Breath%20Test.htm](http://193.206.95.3/html/Web%20breath%20test/Urea%20Breath%20Test.htm) (07.11.2008).
91. N. N. Das 12/13CO<sub>2</sub>-Atemtestgerät FANci2. [www.fan-gmbh.de/fanci2.htm](http://www.fan-gmbh.de/fanci2.htm) (07.11.2008).
92. N. N. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (07.11.2008).
93. Neil GA, Suchower LJ, Johnson E, Ronca PD, Skoglund ML. *Helicobacter pylori* eradication as a surrogate marker for the reduction of duodenal ulcer recurrence. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998; 12(7): 619-633.
94. Nyren O, Adami HO, Gustavsson S, Loof L, Nyberg A. Social and economic effects of non-ulcer dyspepsia. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1985; 109: 41-47.
95. Oberender P. Behandlungsmöglichkeiten des *Helicobacter pylori*: Kausaltherapie aus wirtschaftlicher Sicht. *Leber, Magen, Darm* 1997; 27(1): 30-34.
96. Oberender P, Heissel A. Die Gesundheitsökonomie im Jahre 2001 am Beispiel des *Helicobacter pylori*. *Internist (Berl)* 2001; 42(4): 465-2.
97. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wortmann AC, Theil AL, Somm G, Cartell A, Rivero LF, Uchoa DM, Francesconi CF, Prolla JC. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 21(10): 1231-1239.
98. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4(2): 130-142.
99. Parejo Carranza R, Olivares Miguel F, Escobar Castro H, Jimenez Alonso I, de Rafael Nerpell L, Camarero Salces C. Analisis comparativo de los metodos diagnosticos de la infeccion por *Helicobacter pylori* en el nino. *Anales espanoles de pediatria* 1998; 49(3): 257.
100. Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Methodological problems and pitfalls of urea breath test. *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 1998; 30(Suppl. 3): 315-319.
101. Peura DA. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *UpToDate* 2008.
102. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Rasso M, Zagari RM, Bozzola L, Furlan F, Bazzoli F, Di Mario F, Valerio G. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in older subjects: comparison of the 13C-urea breath test with serology. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2000; 55(3): 163.
103. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 20(7): 733-744.
104. Rawls J. *Eine Theorie der Gerechtigkeit*. 14. Auflage, Frankfurt am Main 2005.
105. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best practice & research/Clinical gastroenterology* 2007; 21(2): 299-313.

106. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin 2008.
107. Roeder N, Bergmann KO. Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege. Köln 2009.
108. Sanchez-Mete L, Zullo A, Hassan C, Rinaldi V, Magno MS, Festuccia F, Morini S, Attili AF. Helicobacter pylori diagnosis in patients with liver cirrhosis. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2003; 35(8): 566.
109. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Bisso G, Pivari M, Mansi C, Mele MR, Bilardi C, Vigneri S, Celle G. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for <sup>13</sup>C-urea breath test. The American journal of gastroenterology 1999; 94(5): 1203-1208.
110. Schöffski O. Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Gvd (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg 2007: 65-94.
111. Schulenburg JM Gvd, Greiner W. Gesundheitsökonomik. 2. Auflage, Tübingen 2007.
112. Schulenburg JM Gvd, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C, Mitglieder des Hannoveraner Konsens. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2007; 12(5): 285-290.
113. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357(9270): 1738-1742.
114. Seher C, Thierfelder W, Dortschy R. Helicobacter pylori. Prävalenz in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitswesen 2000; 62(11): 598-603.
115. Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu HW, Wu CS, Lin XZ, Wu JJ. Lower-dose (<sup>13</sup>C)-urea breath test to detect Helicobacter pylori infection-comparison between infrared spectrometer and mass spectrometry analysis. Alimentary pharmacology & therapeutics 2000; 14(10): 1359-1363.
116. Sreedharan A, Clough M, Hemingbrough E, Gatta L, Chalmers DM, Axon AT, Moayyedi P. Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2004; 16(10): 981-986.
117. Stettin D, Waldmann A, Wolters M, Trunz B, Schauder P, Hahn A. Infektion mit Helicobacter pylori. Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2007; 132(50): 2677-2682.
118. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. The New England journal of medicine 2002; 347(15): 1175-1186.
119. Suerbaum S, Vogt K. Helicobacter. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg.). Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin Heidelberg 2005: 291-295.
120. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, Malaty HM. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2007; 45(4): 428-432.
121. Toporowska-Kowalska E, Wasowska-Krolikowska K, Kurnatowski M, Gebora-Kowalska B. Wartość kliniczna testów nieinwazyjnych (antygen w kale - HpSA, mocznikowy test oddechowy - UBT) w ocenie zakażenia Helicobacter pylori u dzieci. Pediatria Współczesna 2005; 7(3): 177-179.

122. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *The New England journal of medicine*; 345(11): 784-789.
123. Vakil N, Ashorn M. Cost-effectiveness of noninvasive testing and treatment strategies for H. pylori infection in children with dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 1998; 93(4): 562-568.
124. Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for Helicobacter pylori. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 1691-1698.
125. Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, Keppens E, Nijs J, Cadranet S, Pipeleers-Marichal M, Goossens A, Lauwers S. Contribution of the 13C-urea breath test to the detection of Helicobacter pylori gastritis in children. *Pediatrics* 1992; 90(4): 608-611.
126. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 21(12): 1411-1418.
127. Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, Nickl NJ, Schutz SM, Leung JW, Cotton PB. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut: the journal of the British Society of Gastroenterology* 2001; 49(1): 29-34.
128. Weijnen CF, De Wit NJ, Numans ME, Kuipers EJ, Hoes AW, Verheij TJ. Helicobacter pylori testing in the primary care setting: which diagnostic test should be used? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001; 15(8): 1205.
129. Wildner-Christensen M, Lassen AT, Lindebjerg J, Muckadell OBS. Diagnosis of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests. *Digestion* 2002; 66(1): 9.
130. Wong WM, Wong BC, Li TM, Wong KW, Cheung KL, Fung FM, Xia HH, Lam SK. Twenty-minute 50 mg 13C-urea breath test without test meal for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in Chinese. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001; 15(9): 1499-1504.
131. Wu IC, Wang SW, Yang YC, Yu FJ, Kuo CH, Chuang CH, Lee YC, Ke HL, Kuo FC, Chang LL, Wang WM, Jan CM, Wu DC. Comparison of a new office-based stool immunoassay and (13)C-UBT in the diagnosis of current Helicobacter pylori infection. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2006; 147(3): 145.
132. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Hui Y, Leong R, Chung SC, Sung JJ. Effect of Helicobacter pylori eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut: the journal of the British Society of Gastroenterology* 2004; 53(2): 174-179.
133. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 22(3): 243-249.



## 9 Anhang

### 9.1 Suchbegriffe

Die dem HTA-Bericht zugrunde liegende Literaturrecherche wurde mit nachfolgenden Suchbegriffen durchgeführt:

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>
Helicobacter pylori Helicobacter H. pylori	Breath test Urea breath test 13C urea breath test C13 urea breath test Atemtest Harnstoff Atemtest 13C Harnstoff Atemtest C13 Harnstoff Atemtest	Sensitivity Specificity Sensitivität Spezifität	Cost Cost Analysis Cost Control Costeffectiv Costeffic Cost-benefit Cost-Utility-Analysis Efficienc? efficiency Effectiveness Kosten Kosten-Nutzen Kosten?analyse Kostennutzwert Kosteneff? Wirksam utility Economic Evaluation Oekonom Ökonom Econom Gesundheitsökonomie Quality adjusted life years	Ethic Ethik Ethisch	Recht Jur* Legal Law

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte sollen jeweils mit ODER verknüpft werden; die Spalten untereinander mit UND.

Vier getrennte Recherchen gemäß folgenden Verknüpfungen:

- i) A und B und C (medizinischer Teil)
- ii) A und B und C und D (ökonomischer Teil)
- iii) A und B und C und E (ethischer Teil)
- iv) A und B und C und F (juristischer Teil)

Bei der Suche gab es hinsichtlich der Sprache und des Zeitraums keine Einschränkungen.

## 9.2 Recherchestrategie

Um den medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Untersuchung auf *H. pylori*-Besiedlung mittels <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nicht-invasiven diagnostischen Verfahren beurteilen zu können, wurde vom DIMDI am 03.09.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden 28 Datenbanken durchgeführt:

Deutsches Ärzteblatt (AR96); CCMed (CC00); NHS-CRD-DARE (CDAR94); DAHTA-Datenbank (DAHTA); gms Meetings (GM03); Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05); NHS-CRD-HTA (INAHTA); Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97); Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank (KP05); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); MEDIKAT (MK77); SOMED (SM78); Springer-Verlagsdatenbank (SP97); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Cochrane Library – Central (CCTR93); MEDLINE (ME60); CAB Abstracts (CV72); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); GLOBAL Health (AZ72); AMED (CB85); IPA (IA70); Derwent Drug Backfile (DH64); EMBASE (EM74); EMBASE Alert (EA08); Derwent Drug File (DD83); ISTEP + ISTEP/ISSHP (II78); SciSearch (IS74); BIOSIS Previews (BA26).

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI folgende Suche durchgeführt:

	Nr	Hits	Suchformulierung
C =	1	98054718	AR96; CC00; CDAR94; DAHTA; GM03; HG05; INAHTA; KL97; KP05; KR03; MK77; SM78; SP97; TV01; CCTR93; ME60; CV72; NHSEED; AZ72; CB85; IA70; DH64; EM74; EA08; DD83; II78; IS74; BA26
S =	2	87571	CT=HELICOBACTER PYLORI
	3	13095	CT=HELICOBACTER PYLORI INFECTION#
	4	155319	HELICOBACTER?
	5	76035	H PYLORI
	6	159737	2 TO 5
	7	1545	CT=UREA BREATH TEST###
	8	15126	CT=BREATH TEST#
	9	11	CT=13C UREA? OR CT=13C-UREA?
	10	10738	UREA BREATH TEST###
	11	2879	UREA BREATH SCREENING? OR UBT
	12	339	?ATEM###TEST?
	13	211884	13C OR 13 C OR C13 OR C 13
	14	11463	10 OR 11 OR 12
	15	5769	13 AND 14
	16	21387	7 OR 8 OR 9 OR 15
	17	75887	CT=CARBON ISOTOP?
	18	69247	CARBON ISOTOP?
	19	48760	KOHLNSTOFF ISOTOP## OR KOHLNSTOFFISOTOP##
	20	94624	17 TO 19
	21	313120	CT D SENSITIVITY "AND" SPECIFICITY
	25	2142755	SENSITIVIT?

	<b>Nr</b>	<b>Hits</b>	<b>Suchformulierung</b>
	26	1485603	SPECIFICIT?
	27	2143161	SENSITIVI?
	28	220096	SPEZIFI?
	29	3190894	21 TO 28
	30	8882	6 AND 16
	31	387	6 AND 20
	32	8911	30 OR 31
	33	2244	32 AND 29
	34	1050	check duplicates: unique in s=33
	35	1050	S=34
	36	31	35 AND CT D ECONOMICS
	37	21	35 AND CTG D ÖKONOMIE
	38	1	35 AND CT D SOCIOECONOMICS
	39	4	35 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	40	35	35 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	41	32	35 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	42	32	35 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	43	69	35 AND CT D COST?
	44	21	35 AND CTG D KOSTEN?
	45	1	35 AND CT D EFFICIENCY?
	46	35	35 AND CT D COST ANALYSIS
	47	68	35 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	48	0	35 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	49	11	35 AND EFFICIENC?
	50	11	35 AND ECONOMIC EVALUATION?
	51	0	35 AND HEALTH CARE FINANCING?
	52	40	35 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	53	2	35 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	54	55	35 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	55	15	35 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	56	3	35 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

	<b>Nr</b>	<b>Hits</b>	<b>Suchformulierung</b>
	57	20	35 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	58	4	35 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	59	2	35 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	60	60	35 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	61	21	35 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	62	0	35 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	63	2	35 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	64	0	35 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	65	0	35 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	66	7	35 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	67	117	36 TO 66
	68	0	35 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	69	10	35 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	70	117	67 TO 69
	176	1050	S=35
	177	0	176 AND CT D ETHICS
	178	0	176 AND CT D MORALS
	179	0	176 AND CT D INFORMED CONSENT
	180	0	176 AND CT=MORALITY
	181	0	176 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	182	0	176 AND CT=JUSTICE
	183	0	176 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	184	0	176 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	185	0	176 AND CT=FREEDOM
	186	0	176 AND CT=ALTRUISM
	187	0	176 AND CT=HUMAN RIGHTS
	188	1	176 AND ETHIC?
	189	0	176 AND BIOETHIC
	190	0	176 AND HUMAN RIGHTS
	191	0	176 AND MORAL?
	192	0	176 AND JUSTICE

	<b>Nr</b>	<b>Hits</b>	<b>Suchformulierung</b>
	193	0	176 AND AUTONOMY
	194	0	176 AND BENEFICENC?
	195	0	176 AND ETHIK?
	196	0	176 AND ETHISCH?
	197	0	176 AND MENSCHENRECHTE
	198	1	177 TO 197

## 9.3 Ausgeschlossene Literatur

### 9.3.1 Ausgeschlossene medizinische Literatur

1. Alcalde M, Perez Garcia JI, Sanchez P, Lancho A, Carpintero P, Pajares JM. Utilidad del test del aliento con urea-13C en el diagnostico de la infeccion por Helicobacter pylori Usefulness of the breath test with urea-13C in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Medicina clinica* 1994; 103(10): 371-373.
2. Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for Helicobacter pylori. *Gut* 1994; 35(6): 723-725.
3. Bazzoli F, Zagari M, Fossi S, Pozzato P, Ricciardiello L, Mwangemi C, Roda A, Roda E. Urea breath tests for the detection of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 1997; 2(Suppl. 1): 34-37.
4. Bermejo San Jose F, Boixeda de Miguel D, Gisbert JP, Martin de Argila de Prados, Sanz Sacristan JM, farges Pons V, Moreno Almazan L, Garcia Plaza Plaza A. Eficacia de cuatro tecnicas de amplio uso para el diagnostico de la infeccion por Helicobacter pylori en la enfermedad ulcerosa gastrica. *Revista clinica espanola* 2000; 200(9): 475-479.
5. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Canton R, Defarges V, Martin-de-Argila C. Concordance between noninvasive tests in detecting Helicobacter pylori and potential use of serology for monitoring eradication in gastric ulcer. *Journal of clinical gastroenterology* 2000; 31(2): 137-141.
6. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Sanz JM, Redondo C, Martini de Argila C, Garcia Plaza A. Rapid urease test utility for Helicobacter pylori infection diagnosis in gastric ulcer disease. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49(44): 572-575.
7. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in adults and children by using the Malakit Helicobacter pylori, a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of clinical microbiology* 1993; 31(7): 1770-1773.
8. Bode G, Marchildon P, Peacock J, Brenner H, Rothenbacher D. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: comparison of a salivary immunoglobulin G antibody test with the [(13)C]urea breath test. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2002; 9(2): 493-495.
9. Braden B, Teuber G, Dietrich CF, Caspary WF, Lembcke B. Comparison of new faecal antigen test with 13C-urea breath test for detecting Helicobacter pylori infection and monitoring eradication treatment: Prospective clinical evaluation. *BMJ* 2001; 320(7228): 148.
10. Calvet X, Sanfeliu I, Musulen E, Mas P, Dalmau B, Gil M, Bella MR, Campo R, Brullet E, Valero C, Puig J. Evaluation of Helicobacter pylori diagnostic methods in patients with liver cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2002; 16(7): 1283-1289.
11. Castro APW, Gomes ATB, Padovan GJ, Oliveira RB, Marchini JS. Urea breath test for the detection of Helicobacter pylori using a stable isotope (13C). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2004; 40(2): 63-67.
12. Centre for Reviews and Dissemination, Gisbert JP, Abreira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2007; ([2008 Issue 3]): 20061700.
13. Chen X, Li J. Comparison on methods for detection Helicobacter pylori. *Zhongguo Bingyuan Shengwuxue Zazhi/Journal of Pathogen Biology* 2007; 2(6): 1.
14. Chung IK, Hong SJ, Kim EJ, Cho JY, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Shim CS. What is the best method to diagnose Helicobacter infection in bleeding peptic ulcers? A prospective trial. *The Korean journal of internal medicine* 2001; 16(3): 147-152.

15. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109(1): 136-141.
16. de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo Soares T, Esteves AM, Nogueira AM, Cabral MM, de Carvalho AS, Bitencourt P, Ferreira A, Queiroz DM. Evaluation of [<sup>13</sup>C]urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from a developing country. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(7): 3334-3335.
17. Dowlatshahi S, Dowlatshahi S. Effect of gastrointestinal bleeding on the sensitivity of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Archives of Iranian Medicine* 2002; 5(3): 201.
18. el-Zaatari FA, Nguyen AM, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Determination of *Helicobacter pylori* status by reverse transcription-polymerase chain reaction. Comparison with urea breath test. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40(1): 109-113.
19. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Digestive Diseases and Sciences* 1996; 41(4): 740-748.
20. Fry LC, Curioso WH, Rickes S, Horton G, Hirschowitz BI, Moenkemuller K. Comparison of <sup>13</sup>C- urea blood test to <sup>13</sup>C-breath test and rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Acta gastroenterologica Latinoamericana* 2005; 35(4): 225-229.
21. Gatta L, Ricci C, Tampieri A. Noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Current gastroenterology reports* 2003; 5(5): 351-352.
22. Gatta L, Vakil N, Tampieri A, Ricci C, Perna F, Miglioli M, Vaira DGatta L, Vakil N, Tampieri A, Ricci C, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effects of proton pump inhibitor therapy (PPI) on <sup>13</sup>C breath test (UBT) & stool antigen test (ST) in *H pylori* (HP): Effects of citric acid & orange juice. *Digestive Disease Week Abstracts and Itinerary Planner* 2003; 2003: 451.
23. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on <sup>13</sup>C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99(5): 823-829.
24. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101(4): 848-863.
25. Gomollon F, Ducons J, Santolaria S, Lera I, Simon MAGomollon F, Ducons J, Santolaria S, Lera I, Simon MA. Urea breath test is an excellent test in real practice: Results of a prospective, comparative study. *Gastroenterology* 2002; 122(4, Suppl. 1): 208.
26. Gomollon F, Ducons JA, Santolaria S, Lera Omiste I, Guirao R, Ferrero M, Montoro M. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2003; 35(9): 612-618.
27. Grino P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Saez J, Grino E, Palazon JM, Carnicer F, Perez-Mateo M. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2001; 36(12): 1254-1258.
28. Grino P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Saez J, Aparicio JR, Grino E, Company L, Laveda R, Perez-Mateo M. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper-gastrointestinal bleeding of peptic origin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003; 15(5): 525-529.

29. Hahn M, Fennerty MB, Corless CL, Magaret N, Lieberman DA, Faigel DO. Noninvasive tests as a substitute for histology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 52(1): 20-26.
30. Hanvivatvong O, Thong-Ngam D, Kuakarn S, Mahachai V. Evaluation of *Helicobacter pylori* stool antigen test in Thai patients with upper gastrointestinal bleeding. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006; 89(Suppl. 3): 98-103.
31. Ho AS, Young TH, Shyu RY, Yeh C, Tseng HH, Lee SC, Lee MS, Hsu CT. The accuracy of the rapid urease test and <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Zhonghua yi xue za zhi*; 58(6): 400-406.
32. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Clyne M, Drumm B, Imrie C, Rowland M, Bourke B, Clyne M, Drumm B. <sup>13</sup>C urea breath test has low specificity in young children. *JPGN* 2000; 31(Suppl. 2): 285.
33. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *The Journal of pediatrics* 2001; 139(5): 734-737.
34. Jolley CD, Wagner DA. Comparison of the <sup>13</sup>C-urea blood test to histology and rapid urease testing in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007; 44(1): 68-70.
35. Juhasz M, Pronai L, Zagoni T, Nemeth A, Herszenyi L, Schandl L, Tulassay Z. A *Helicobacter pylori*-ferozest kimutato eljarasok oesszehasonlitasa. *Orvosi hetilap* 2000; 141(17): 911-914.
36. Kasho VN, Cheng S, Jensen DM, Ajie H, Lee WN, Faller LD. Feasibility of analysing [<sup>13</sup>C]urea breath tests for *Helicobacter pylori* by gas chromatography-mass spectrometry in the selected ion monitoring mode. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1996; 10(6): 985-995.
37. Lahner E, Vaira D, Figura N, Perna F, D'Ambra G, Pasquali A, le Fave G, Annibale B, Lahner E, Vaira D, Figura N, Perna F, D'Ambra G, Pasquali A, le Fave G, Annibale B. Role of non-invasive diagnostic methods for *Helicobacter pylori* (HP) infection in patients with atrophic body gastritis (ABG). *Gastroenterology* 2004; 126(4, Suppl. 2): 186.
38. Leodolter A, Amani O, Zielinski D, Vieth M, Labenz J, Leodolter A, Amani O, Zielinski D, Vieth M, Labenz J. Evaluation and comparison of different non-invasive new and well established diagnostic tests for diagnosis of H-pylori infection: How reliable are they in clinical practice? *Gastroenterology* 2007; 132(4, Suppl. 2): 290.
39. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, Haug JB, Ragnhildstveit E, Berge T, Bjorneklett A. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on test results. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1998; 33(4): 364-369.
40. Liao CC, Lee CL, Lai YC, Huang SH, Lee SC, Wu CH, Tu TC, Chen TK, Bai CH. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chinese medical journal* 2003; 116(12): 1821-1826.
41. Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, Johnson P, Wadsworth J, Walker MM, Baron JH. Simplified single sample <sup>13</sup>Carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32(12): 1461-1464.
42. Lopez T, Quesada M, Almirall J, Sanfeliu I, Segura F, Calvet X. Usefulness of non-invasive tests for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing dialysis for chronic renal failure. *Helicobacter* 2004; 9(6): 674-680.
43. Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *The Journal of pediatrics* 2000; 136(6): 823-827.



44. Ogata SK, Kawakami E, Patricio FR, Pedroso MZ, Santos AM. Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in symptomatic children and adolescents. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina 2001; 119(2): 67-71.
45. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T, Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. Studies of sup1 sup3 C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Japan. Journal of Gastroenterology 1998; 33(1): 6-13.
46. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yucece A, Guerakan F. Helicobacter pylori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. Helicobacter 2004; 9(3): 242-248.
47. Peitz U, Leodolter A, Wex T, Schuetze D, Wolle K, Welte T, Guenther T, Schmidt U, Malfertheiner P. Diagnostics of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding. Zeitschrift fuer Gastroenterologie 2004; 42(2): 141-146.
48. Peng NJ, Lai KH, Liu RS, Lee SC, Tsay DG, Lo CC, Tseng HH, Huang WK, Lo GH, Hsu PI. Endoscopic 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2003; 35(2): 73-77.
49. Peng NJ, Lai KH, Liu RS, Lee SC, Tsay DG, Lo CC, Tseng HH, Huang WK, Lo GH, Hsu PI. Capsule 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. World journal of gastroenterology: WJG 2005; 11(9): 1361-1364.
50. Reilly TG, Poxon V, Sanders DS, Elliott TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for Helicobacter pylori and their validation against endoscopy based tests. Gut 1997; 40(4): 454-458.
51. Rothenbacher D, Marchildon P, Peacock J, Bode G, Brenner H. Diagnosis of H. pylori infection in children: Comparison of a salivary IgG antibody test with 13C-urea breath test. Gut 2000; 47(Suppl. 1): 116.
52. Salles-Montaudon N, Broutet N, Monteiro L, Gras N, De Mascarel A, Emeriau JP, Megraud F. Performance of 4 tests for diagnosis of Helicobacter pylori infection in the elderly. Gut 2000; 47(Suppl. 1): 115.
53. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Monteiro L, Gras N, Pereira E, De Mascarel A, Megraud F, Rainfray M, Emeriau JP. Comment determiner le diagnostic de l'infection a Helicobacter pylori chez la personne agee? La Revue de medecine interne/fondée par la Societe nationale francaise de medecine interne 2001; 22(4): 339-347.
54. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Gras N, Monteiro L, De Mascarel A, Megraud F, Emeriau JP. Detecting Helicobacter pylori infection in hospitalized frail older patients: the challenge. Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50(10): 1674-1680.
55. SanJose FB, deMiguel DB, Gisbert JP, dePrados CMD, Sacristan JMS, Pons VD, Almazan LM, Plaza AGP. Efficacy of four widely used techniques for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in gastric ulcer disease. Revista clinica espanola 2000; 200: 475-479.
56. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, Sulliga M, Stolte M, Riemann JF, Labenz J. Diagnostic Accuracy of 13C-Urea Breath Test in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Patients with Partial Gastric Resection due to Peptic Ulcer Disease - A Prospective Multicenter Study. Digestion - International Journal of Gastroenterology 2001; 63(1): 8-13.
57. Sheu BS, Lee SC, Lin PW, Wang ST, Chang YC, Yang HB, Chuang CH, Lin XZ. Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect Helicobacter pylori after gastrectomy. Gastrointestinal Endoscopy 2000; 51(6): 670-675.

58. Shirin H, Shevah O, Kenet G, Wardi Y, Shahmurov M, Bruck R, Moss SF, Avni Y, Shirin H, Shevah O, Kenet G, Wardi Y, Shahmurov M, Bruck R, Moss SF, Avni Y. Evaluation of a novel continuous real time 13C urea breath analyser. Comparison to urease test and histopathological detection of H. pylori. *Gut* 2000; 47(Suppl. 1): 116.
59. Snyder JD, Czinn SJ, Gold BD, Chen Y, Guarner J, Snyder JD, Czinn SJ, Gold BD, Chen Y, Guarner J. Sensitivity, specificity and predictive values for urea breath and stool antigen tests for Helicobacter pylori (HP) in children. *Gastroenterology* 2007; 132(4, Suppl. 2): 111.
60. Suetoe G, Vincze A, Pakodi F, Hunyady B, Karadi O, Garamszegi M, Laszlo T, Mozsik G. 13C-Urea breath test is superior in sensitivity to detect Helicobacter pylori infection than either antral histology or rapid urease test. *Journal of physiology - Paris* 2000; 94(2): 153-156.
61. Tanaka A, Watanabe K, Tokunaga K, Hoshiya S, Imase K, Sugano H, Shingaki M, Kai A, Itoh T, Ishida H, Takahashi S. Evaluation of Helicobacter pylori stool antigen test before and after eradication therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003; 18(6): 732-738.
62. Thijs JC, Zwet Av, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, Luijt DS, Meyer BC, Kleibeuker JH. Diagnostic tests for Helicobacter pylori: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *American Journal of Gastroenterology* 1996; 91(10): 2125-2129.
63. Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH, Lee MS SC. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49(3 Pt 1): 302-306.
64. Wallace RA, Schluter PJ, Forgan-Smith R, Wood R, Webb PM. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in adults with intellectual disability. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(10): 4700-4704.
65. Wong BC, Wong WM, Wang WH, Tang VS, Young J, Lai KC, Yuen ST, Leung SY, Hu WH, Chan CK, Hui WM, Lam SK. An evaluation of invasive and non-invasive tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in Chinese. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001; 15(4): 505-511.
66. Yanez P, la Garza AM, Perez-Perez G, Cabrera L, Munoz O, Torres J. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Archives of medical research* 2000; 31(4): 415-421.
67. Yuasa N, Miyachi M, Yasui A, Hayakawa N, Hattori T, Yoneyama F, Hirabayashi N, Nimura Y. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96(2): 353-358.
68. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Mazza S, Razetti M, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Rugge M, Plebani M. Non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection: simplified 13C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting? *Clinical biochemistry* 2004; 37(4): 261-267.
69. Zhang B, Lai F, Xin P. Evaluation of 5 detection methods for Hp infection. *Journal of Tropical Medicine (Guangzhou)* 2006; 6(1): 39.

### 9.3.2 Ausgeschlossene ökonomische Literatur

Autor/Journal	Titel	Ausschlussgründe
Bozzani A, Sturkenboom MCJM, Ravasio R, Nicolosi A. European Journal of General Practice 2001; 148-153.	Diagnostic work-up and management of young patients with ulcer-like dyspepsia: A cost-minimisation study.	Studiendesign (keine gesundheitsökonomische Evaluation, reine Kostenstudie)
Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P. Zeitschrift für Gastroenterologie 1994; 32(12): 675-678.	Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{C}$ CO <sub>2</sub> / $^{12}\text{C}$ CO <sub>2</sub> -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Zeitschrift für Gastroenterologie 1999; 37(6): 477-481.	Nondispersive infrared spectrometry for $^{13}\text{C}$ CO <sub>2</sub> / $^{12}\text{C}$ CO <sub>2</sub> -measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Braden B, Yeuber G, Dietrich C, Caspary W, Lembcke B. Canadian Medical Association Journal 2000; 83.	Detecting Helicobacter pylori infection.	Keine Ökonomie
Burette A. Acta gastro-enterologica Belgica 1998; 61(3): 336-343.	How (who?) and when to test or retest for H. pylori.	Keine Ökonomie
Cutler AF. The Yale journal of biology and medicine 1998; 71(2): 75-79.	Accuracy and economics of Helicobacter pylori diagnosis.	Keine Ökonomie zur Primärdiagnostik
Hahn M, Fennerty MB, Corless CL, Magaret N, Lieberman DA, Faigel DO. Gastrointestinal endoscopy 2000; 52(1): 20-26.	Noninvasive tests as a substitute for histology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection.	Keine Ökonomie zur Primärdiagnostik
Hartmann D, Schilling D, Riemann JF. Deutsche medizinische Wochenschrift 2003; 128(31/32): 1645-1648.	Neues Nichtdispersives Infrarotspektrometer in $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Hooton C, Keohane J, Clair J, Azam M, O'Mahony S, Crosbie O, Lucey B. European journal of gastroenterology & hepatology 2006; 18(6): 595-599.	Comparison of three stool antigen assays with the $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the primary diagnosis of Helicobacter pylori infection and monitoring treatment outcome.	Keine Ökonomie
Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smaill F, Veldhuyzen Zanten S van, Hunt R, Thomson A. Canadian Journal of Gastroenterology 2005; 399-408.	Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents - An evidence-based evaluation.	Keine Ökonomie
Leodolter A, Hackelsberger A, Malfertheiner P. Verdauungskrankheiten 1998; 84-92.	Diagnoseverfahren in Praxis und spezialisierten Zentren zum Nachweis der Helicobacter-pylori-Infektion.	Keine Ökonomie
Liao CC, Lee CL, Chiang TC, Lee SC, Huang SH, Tu TC, Chen TK, Wu CH. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2002; 787-792.	The $^{13}\text{C}$ -urea breath test to detect Helicobacter pylori infection: A validated simple methodology with 50 mg $^{13}\text{C}$ -urea.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests

Autor/Journal	Titel	Ausschlussgründe
Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, Johnson P, Wadsworth J, Walker MM, Baron JH. Gut 1991; 32(12): 1461-1464.	Simplified single sample 13Carbon urea breath test for Helicobacter pylori: comparison with histology, culture, and ELISA serology.	Keine Ökonomie
McNulty C, Teare L, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K, McNulty C, Teare L, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K. BMJ 2005; 330(7483): 105-106.	Test and treat for dyspepsia - But which test?	Keine Ökonomie
Mousavi S, Moghadas F, Semnani V, Irajian GR, Babaei M, Toussy J, Malek F. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research 2006; 12(3): 115-118.	Prospective evaluation of a new "paper urease test" for ultra-rapid detection of Helicobacter pylori.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests ( <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest nur als Kontrolltest)
N. N. Drug and Therapeutics Bulletin 2004; 57(538): 71-72.	Which test for helicobacter pylori in primary care?	Keine Ökonomie
Osborne NG. Journal of Gynecologic Surgery 2005; 99-101.	Infection with Helicobacter pylori: Pathogenesis, diagnosis, and management.	Keine Ökonomie
Perri F, Perri F. Digestive and Liver Disease 2000; 32(Suppl. 3): 196-198.	Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Which is the best test? The urea breath test.	Keine Ökonomie
Perri F, Perri F. Digestive and Liver Disease 2003; 35(2): 71-72.	Helicobacter pylori infection: The diagnostic dilemma is still going on!	Keine Ökonomie
Pu XH, Guo XQ, Shi YL, An T, Qiu M, Qiu XX. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics 2005; 426-428.	Values of Helicobacter pylori stool antigen test in the etiological diagnosis of recurrent abdominal pain in children.	Keine Ökonomie
Ricci C, Gatta L, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Gastroenterology 2004; 126(4, Suppl. 2): A186.	Accuracy of a low dosage of 13C urea for diagnosis and monitoring Helicobacter pylori (HP).	Keine Ökonomie
Ricci C, Holton J, Vaira D. Best practice & research Clinical gastroenterology 2007; 21(2): 299-313.	Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests.	Keine Ökonomie
Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu HW, Wu CS, Lin XZ, Wu JJ. Alimentary pharmacology & therapeutics 2000; 14(10): 1359-1363.	Lower-dose (13)C-urea breath test to detect Helicobacter pylori infection-comparison between infrared spectrometer and mass spectrometry analysis.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Taniguchi Y, Kimura K, Sohara H, Shirasaki A, Kawada H, Satoh K, Kihira K, Wang XM, Takimoto T, Goto Y, Takatori K, Iida K, Kajiwara M. Journal of gastroenterology 1996; 31(Suppl. 9): 37-40.	Simple 13C-urea breath test with infra-red spectrophotometer.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Treiber G, Malfertheiner P. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2001; 145-151.	Ökonomische Aspekte der Helicobacter-pylori-eradikation - Eine Standortbestimmung.	Keine hinreichende Ökonomie (beschreibt sehr knapp eine bereits eingeschlossene Studie)
Vaira D, Vakil N. Gut 2001; 48(3): 287-289.	Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori.	Keine Ökonomie

<b>Autor/Journal</b>	<b>Titel</b>	<b>Ausschlussgründe</b>
Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Suppl. 2002; 16-23.	Review article: Diagnosis of Helicobacter pylori infection.	Keine Ökonomie
Vakil N. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Suppl. 2001; 10-15.	Review article: The cost of diagnosing Helicobacter pylori infection.	Keine hinreichende Ökonomie (beschreibt sehr knapp eine bereits eingeschlossene Studie)
Vakil N, Vaira D. Reviews in gastroenterological disorders 2004; 4(1): 1-6.	Non-invasive tests for the diagnosis of H. pylori infection.	Keine Ökonomie
Vakil N, Fendrick AM. Cleveland Clinic journal of medicine 2005; 72 Suppl. 2: S8-13.	How to test for Helicobacter pylori in 2005.	Keine Ökonomie
Wong WM, Wong BC, Li TM, Wong KW, Cheung KL, Fung FM, Xia HH, Lam SK. Alimentary pharmacology & therapeutics 2001; 15(9): 1499-1504.	Twenty-minute 50 mg 13C-urea breath test without test meal for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in Chinese.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Yang X, Hisashige A. Shikoku Acta Medica 2000; 56(4): 115-126.	Efficacy and costs of diagnostic tests for Helicobacter pylori infection.	In japanischer Sprache
Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Wu JJ. Journal of gastroenterology and hepatology 2007; 22(3): 335-339.	More economic 25 mg 13C-urea breath test can be effective in detecting primary Helicobacter pylori infection in children.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests
Yong CS, Kim YI, Park SM, Kwon R, Han HH, Park JG, Yang CY, Kim JA, Yoo BK, Rhee JD, Choi HG. Archives of pharmacal research 2006; 29(10): 879-883.	Trials of novel 13C-urea-containing capsule for more economic and sensitive diagnosis of Helicobacter pylori infection in human subjects.	Keine Ökonomie, kein aktiver Vergleich des <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtests zu anderen diagnostischen Tests

### 9.3.3 „Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy“-Checkliste

Section and Topic	Item		On page
TITLE/ABSTRACT/ KEYWORDS	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity')	
INTRODUCTION	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups	
METHODS			
Participants	3	Describe the study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where the data were collected	
	4	Describe participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the (evaluated) index tests or the (golden) reference standard?	
	5	Describe participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in items 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	
	6	Describe data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	
Test methods	7	Describe the reference standard and its rationale.	
	8	Describe technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	
	9	Describe definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	
	10	Describe the number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	
	11	Describe whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	
Statistical methods	12	Describe methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e. g. 95 % confidence intervals).	
	13	Describe methods for calculating test reproducibility, if done.	
RESULTS			
Participants	14	Report when study was done, including beginning and ending dates of recruitment.	
	15	Report clinical and demographic characteristics of the study population (e. g. age, sex, spectrum of presenting symptoms, co morbidity, current treatments, recruitment centers).	
	16	Report the number of participants satisfying the criteria for inclusion that did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to receive either test (a flow diagram is strongly recommended).	
Test results	17	Report time interval from the index tests to the reference standard, and any treatment administered between.	

Section and Topic	Item		On page
	18	Report distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	
	19	Report a cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	
	20	Report any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	
Estimates	21	Report estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e. g. 95 % confidence intervals).	
	22	Report how indeterminate results, missing responses and outliers of the index tests were handled.	
	23	Report estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	

MeSH = Medical Subject Heading.





Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.