

**Sonderausbildung in Allgemeinmedizin  
Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin**

**Der Dyspeptische Patient in der Allgemeinmedizin  
eine epidemiologische Studie**

**Abschlussarbeit**

**eingereicht von  
Dr. Margit Battisti Matscher**

**Triennium 2016/2019**

**Meine Abschlußarbeit widme ich meinem wunderbaren Ehemann und unseren großartigen Kindern, sie haben mich während der Zeit der Ausbildung stets unterstützt und motiviert.**

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Abstract

- 1.1 Abstract deutsch
- 1.2 Abstract italienisch

### 2. Hintergrund

- 2.1 Definition
- 2.2 Epidemiologie und Verlauf
- 2.3 Pathogenese der funktionellen Dyspepsie
- 2.4 Therapeutische Prinzipien bei der funktionellen Dyspepsie

### 3. Ziele

### 4. Patienten und Methoden

### 5. Ergebnisse

- 5.1 Soziodemographische und anamnestische Daten
- 5.2 Beginn und Dauer der Beschwerden
- 5.3 Untersuchungen
- 5.4 Alarmsymptome
- 5.5 Symptomenkomplexe:
  - 5.5.1 Symptomenkomplex "epigastrisches Schmerzsyndrom"
  - 5.5.2 Symptomenkomplex "postprandiales Distress Syndrom)
  - 5.5.3 Patientengruppe "ohne prädominante Symptome"
- 5.6 Medikamente

### 6. Diskussion

### 7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

### 8. Anhang: Dyspepsie-Fragebogen

### 9. Referenzen

## 1. Abstract deutsch

### Hintergrund

Der Begriff Dyspepsie beschreibt einen Symptomkomplex unterschiedlicher Ursache, der Oberbauchbeschwerden wie Schmerzen und Brennen im Epigastrium, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Übelkeit, Aufstossen oder Erbrechen umfasst (1).

Dyspeptische Beschwerden sind in der Normalbevölkerung weit verbreitet, ihre Prävalenz liegt bei etwa 20% (3). Aus epidemiologischen Studien lässt sich schließen, daß circa 40% aller Personen mit dyspeptischen Symptomen einen Arzt aufsuchen (2). Insgesamt werden etwa 5% aller Patienten in einer Hausarztpraxis wegen dyspeptischer Beschwerden vorstellig (8, 9). Damit zählen dyspeptische Beschwerden zu den häufigsten Beratungsanlässen in der Allgemeinmedizin. Die meisten dieser Patienten leiden unter einer funktionellen Dyspepsie ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen. Organische Ursachen wie peptische Ulzera, Ösophagitis bei gastroösophagealer Refluxkrankheit sowie gastrointestinale Neoplasien machen einen wesentlich geringeren Anteil aus (38).

### Ziele und Methoden

Obwohl die Dyspepsie ein häufiger Beratungsanlass in der Allgemeinpraxis ist, werden die meisten Studien diesbezüglich in spezialisierten gastroenterologischen Zentren durchgeführt. Folglich gibt es kaum Daten von Dyspepsiepatienten aus der Hausarztpraxis. In diese epidemiologische Beobachtungsstudie wurden Patienten aufgenommen, die sich konsekutiv aufgrund dyspeptischer Beschwerden in zwei Hausarztpraxen in einem Zeitraum von jeweils 4 Wochen vorstellten. Ziel der Studie war, diese Patientengruppe nicht nur soziodemographisch zu charakterisieren, sondern auch ihre klinischen Merkmale sowie die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise der Allgemeinmediziner bei Dyspepsie zu dokumentieren und analysieren. Die Patienten wurden anhand der führenden Beschwerden in drei verschiedene Symptomuntergruppen eingeteilt: „epigastrisches Schmerzsyndrom“, „postprandiales Distress Syndrom“ und „Patienten ohne dominante Symptome“. Zur Datenerhebung wurde ein Dyspepsie-Fragebogen ausgearbeitet, der von den Patienten ausgefüllt wurde.

### Ergebnisse

Im festgelegten Zeitraum wurden 29 Patienten wegen dyspeptischer Beschwerden beim Hausarzt vorstellig und in die Studie eingeschlossen. Somit fanden 5% aller Beratungsanlässe in der Allgemeinpraxis aufgrund dyspeptischer Beschwerden statt. Der Großteil der Patienten war weiblich (62%) und jünger als 60 Jahre (56%), das durchschnittliche Alter betrug 56,5 Jahre. 45% der Patienten konnten der Dyspepsie-Untergruppe „epigastrisches Schmerzsyndrom“ und 24% der

Untergruppe "postprandiales Distress-Syndrom" zugeordnet werden. Bei 31% der Patienten war keine eindeutige Zuordnung möglich, sie wurden als Untergruppe ohne dominante Symptome klassifiziert. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle (52%) handelte es sich um neu aufgetretene Beschwerden, in 48% hingegen um rezidivierende bzw. chronisch persistierende Beschwerden. Patienten mit neu aufgetretenen Beschwerden wurden in 33% zu abklärenden instrumentellen Untersuchungen (Magenspiegelung und/oder Abdomen-Ultraschall) überwiesen. Bei immerhin knapp einem Drittel der Patienten wurden Alarmsymptome festgestellt. 86% der Patienten wurden Medikamente gegen ihre Beschwerden verschrieben.

### **Zusammenfassung**

In der vorliegenden Studie wurde bestätigt, dass dyspeptische Beschwerden ein häufiger Beratungsanlass in der Allgemeinmedizin sind und vor allem angesichts der Tatsache, daß es sich in vielen Fällen um chronisch rezidivierende bzw. persistierende Beschwerden handelt, eine nicht zu vernachlässigende Last für unser Gesundheitssystem darstellen. Aus diesem Grund ist ein korrektes Management dieser Patienten von großer Bedeutung. Endoskopische Untersuchungen sollten Patienten mit Alarmsymptomen und Patienten über 60 Jahren mit neu aufgetretenen Symptomen vorbehalten werden. In Anbetracht der Tatsache, daß ein wesentlicher Anteil der gastroduodenalen Ulzera und der Gastritiden auf eine Infektion mit *Helicobacter Pylori* zurückzuführen ist, kann als erste diagnostische Maßnahme bei Patienten mit neu aufgetretener Dyspepsie unter 60 Jahren die Durchführung eines Urea Breath Tests empfohlen werden.

## 1. Abstract italiano

### Premesse

Il termine dispepsia descrive un complesso di sintomi di variabile origine e comprende disturbi a livello del tratto gastrointestinale superiore come il dolore e bruciore epigastrico, l'inappetenza, la pienezza postprandiale, nausea e vomito (1).

I sintomi dispeptici sono diffusi nella popolazione generale e la loro prevalenza é di circa il 20% (3). Da studi epidemiologici si puó dedurre che circa il 40% di tutte le persone con sintomi dispeptici si rivolge ad un medico (2). In totale, circa il 5% dei pazienti consulta il medico di famiglia a causa di sintomi dispeptici (8, 9). Ciò rende i disturbi dispeptici uno dei motivi piú frequenti di consultazione in medicina generale.

La maggior parte di questi pazienti soffre di dispepsia funzionale senza lesioni endoscopicamente rilevabili. Le cause organiche come le ulcere peptiche, l'esofagite da reflusso gastroesofageo e la neoplasia gastrointestinale rappresentano una proporzione molto minore (38).

### Obiettivi e metodi

Sebbene la dispepsia sia un motivo frequente di consultazione nella medicina generale, la maggior parte degli studi vengono condotti in centri gastroenterologici specializzati. Come risultato, ci sono pochi dati disponibili sui pazienti dispeptici nella medicina generale. In questo studio epidemiologico osservazionale, sono stati inclusi pazienti che si sono presentati consecutivamente a causa di disturbi dispeptici in due ambulatori di medicina generale per un periodo di 4 settimane ciascuno. Lo scopo dello studio non era solo quello di caratterizzare questo gruppo di pazienti dal punto di vista sociodemografico e anamnestico, ma anche di documentare e analizzare le loro caratteristiche cliniche e l'approccio diagnostico e terapeutico dei medici di famiglia nel loro riguardo. In base ai sintomi principali i pazienti sono stati divisi in tre sottogruppi: "sindrome del dolore epigastrico (EPS), sindrome da distress postprandiale (PDS) e "senza sintomi dominanti". Per la raccolta dei dati é stato preparato un questionario sulla dispepsia, compilato dai pazienti.

### Risultati

Nel periodo previsto 29 pazienti si sono recati dal medico di famiglia per disturbi dispeptici ed inclusi nello studio. Il 5% di tutte le occasioni di consultazione nell'ambulatorio di medicina generale era dovuto a disturbi dispeptici. La maggior parte dei pazienti erano donne (62%) e di età inferiore ai 60 anni (56%), l'età media era di 56,5 anni. Il 45% dei pazienti ha potuto essere assegnato al sottogruppo "sindrome del dolore epigastrico" e il 24% al sottogruppo "sindrome da distress postprandiale". Nel 31% dei pazienti non era possibile un'assegnazione chiara, questi pazienti sono stati classificati come sottogruppo senza sintomi dominanti. In poco piú della metà dei casi (52%) i disturbi erano di nuova insorgenza, mentre nel 48% i disturbi erano ricorrenti o

cronici. I pazienti con disturbi di nuova insorgenza sono stati sottoposti nel 33% ad esami strumentali (gastroscopia e/o ecografia addominale) per chiarimenti. Sintomi di allarme sono stati osservati in quasi un terzo dei pazienti. All'86% dei pazienti sono stati prescritti farmaci per i loro disturbi.

## **Conclusioni**

Il presente studio ha confermato che i disturbi dispeptici sono un motivo frequente di consultazione in medicina generale e, soprattutto in considerazione del fatto che in molti casi si tratta di disturbi cronici ricorrenti o persistenti, rappresentano un notevole onere per il nostro sistema sanitario. Per questo motivo, una corretta gestione di questi pazienti é di grande importanza. Gli esami endoscopici dovrebbero essere riservati ai pazienti con sintomi di allarme e ai pazienti di età superiore ai 60 anni con sintomi di nuova insorgenza. In considerazione del fatto che una percentuale significativa di ulcere gastroduodenali e gastrite é dovuta ad infezione da *Helicobacter pylori*, un'urea breath test puó essere raccomandato come prima misura diagnostica per i pazienti sotto i 60 anni con dispepsia di nuova insorgenza.

## 2. Hintergrund

### 2.1 Definition

Der Begriff Dyspepsie beschreibt einen Symptomkomplex unterschiedlicher Ursache, der Oberbauchbeschwerden wie epigastrische Schmerzen, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Übelkeit, Meteorismus oder Erbrechen umfasst (1).

Die Dyspepsie kann in drei Kategorien eingeteilt werden: die organische Dyspepsie, die funktionelle Dyspepsie ohne pathologische Befunde in der durchgeführten Abklärung sowie die nicht untersuchte Dyspepsie, deren Diagnose ausschließlich auf der Präsentation von Oberbauchbeschwerden basiert. Der Anteil, der nicht untersuchten Dyspepsie in der Allgemeinbevölkerung, ist hoch und beträgt laut Studien abhängig von der geographischen Lage zwischen 7 und 38% (3).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten findet sich keine organische Ursache für die Beschwerden, bei 20% der Patienten hingegen sind diese Symptome Folge einer organisch-strukturellen Läsion (7). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um benigne peptische Läsionen, nur in 0,25% um Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes (7).

#### Klassifikation der Dyspepsie

##### a) Dyspepsie organischen Ursprungs:

Die Dyspepsie organischen Ursprungs wird hauptsächlich von organischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Leber- und Gallenwege sowie des Pankreas verursacht. Zu den häufigsten Diagnosen zählen die Refluxösophagitis und das Ulcus ventriculi/duodeni sowie die Einnahme von bestimmten Medikamenten (NSAR, orale Bisphosphonate, verschiedene Antibiotika, Metformin, Eisenpräparate) und ein Alkoholabusus. Weniger häufige Ursachen für dyspeptische Beschwerden sind die Cholezystolithiasis, die Pankreatitis und das Magen- bzw. Ösophaguskarzinom. Die organische Dyspepsie kann aber auch durch endokrinologische (Hyper-/Hypothyroidismus, Diabetes mellitus) und systemische Erkrankungen (SLE, Amyloidose, Sklerodermie) verursacht werden. Wie bereits erwähnt, handelt es sich in den allermeisten Fällen um benigne peptische Läsionen und lediglich in 0,25% um bösartige Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (7).

##### b) Funktionelle Dyspepsie:

Die funktionelle Dyspepsie ist eine Ausschlussdiagnose und wird nach sicherem Ausschluß organischer Erkrankungen diagnostiziert. Dazu bedarf es der Ösophagogastroduodenoskopie,



Sonographie und Laborbestimmungen, die neben dem Blutbild auch Transglutaminaseantikörper einschließen sollten. Häufig ist die funktionelle Dyspepsie von psychischer Komorbidität überlagert. Nach den vor kurzem revidierten Rom-IV-Kriterien wird die funktionelle Dyspepsie definiert durch (5):

- eine über mehr als drei Monate innerhalb der letzten sechs Monate anhaltend persistierende beziehungsweise rezidivierende Dyspepsie
- keinen Nachweis einer organischen Ursache bei der endoskopischen oder sonographischen Abklärung, die die Beschwerden erklären könnte
- keinen Hinweis, dass die Dyspepsie ausschließlich durch die Stuhlentleerung erleichtert wird oder eine Assoziation mit Stuhlnregelmässigkeiten besteht.

Letzteres Kriterium wurde zum Ausschluss eines möglichen ursächlichen Reizdarmsyndroms (RDS) für die Beschwerden eingeführt, gleichwohl etwa 30% aller Patienten mit funktioneller Dyspepsie gleichzeitig an einem Reizdarmsyndrom leiden.

Nach den aktuellen Rom-IV-Kriterien wird die funktionelle Dyspepsie in zwei Untergruppen gegliedert:

- epigastrischer Schmerz (EPS): Oberbauschmerzen oder -brennen dominieren, keine Erleichterung durch Stuhlgang oder Flatus; sowohl abhängig als auch unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme.
- postprandiales Distress-Syndrom (PDS): Völlegfuehl und vorzeitige Sättigung dominieren; unterstützend Gefühl des Aufgeblähtseins, Übelkeit, exzessive Eruktionen.

### c) Nicht untersuchte Dyspepsie

Die nicht untersuchte Dyspepsie basiert ausschließlich auf der Präsentation von Oberbauchbeschwerden. Die Diagnose wird somit ausschließlich empirisch unter Einbeziehung des Erfolgs einer empirischen symptomatischen Therapie gestellt. Sie ist bei jungen Patienten (<60 Jahre) vertretbar, wenn keine Alarmsymptome vorliegen.

Zu den Alarmsymptomen bei Dyspepsie gehören: ungewollter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts, Anämie, persistierendes Erbrechen, Dysphagie, Odynophagie, Hämatemesis, Meläna, Alter > 60 Jahre und neu aufgetretene Beschwerden, Lymphknotenvergrößerung, pathologischer abdomineller Tastbefund, familiäre Belastung mit gastrointestinalen Malignomen (56).

## 2.2 Epidemiologie und Verlauf

Dyspeptische Beschwerden sind in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 10-20% weit verbreitet (2). Hauptsächlich Patienten zwischen 40 und 50 Jahren klagten über dyspeptische

Beschwerden. Bis zu 40% der Betroffenen werden zur Abklärung beim Hausarzt vorstellig (1). Die Gründe für den Arztbesuch sind divers, wobei die Art, Intensität und Häufigkeit der Symptome ebenso wie psychosoziale Faktoren (Besorgnis, Ängste) wichtige Einflussfaktoren des Konsultationsverhaltens sind.

Von den Patienten in einer Allgemeinpraxis kommen bis zu 5% wegen dyspeptischer Beschwerden, häufig nach einer Zeit der Selbstmedikation mit rezeptfreien Arzneimitteln (8,9).

Oft verlaufen funktionelle dyspeptische Beschwerden chronisch, beschwerdefreie und symptomatische Intervalle wechseln sich ab. Diese Beschwerden verursachen erhebliche direkte (Arztbesuche, Untersuchungen, Medikamente, etc.) und insbesondere indirekte (Arbeitsausfall, Frühberentungen) Kosten und stellen eine nicht zu vernachlässigende Last für unser Gesundheitssystem dar (10).

Patienten mit Reizmagen haben zwar eine signifikant reduzierte Lebensqualität (11), die Lebenserwartung der Betroffenen ist jedoch in keiner Weise eingeschränkt (12, 13).

### **2.3 Pathogenese der funktionellen Dyspepsie (FD)**

Die Ursachen der funktionellen Dyspepsie sind heterogen und multifaktoriell. Dazu gehören:

#### Dysmotilität und viszerale Hypersensitivität

Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie sind in klinisch-experimentellen Untersuchungen neben der viszeralen Hypersensitivität verschiedene Störungen der gastrointestinalen Motilität nachgewiesen worden (54).

Die wichtigsten Veränderungen der Motilität bei der FD beziehen sich auf eine verzögerte Magenentleerung infolge antraler Hypomotilität und eine reduzierte postprandiale Akkomodation des Fundus, was in SPECT-, MRT- oder Barostat-Studien als reduzierte Compliance oder ungenügende Volumenzunahme nachweisbar ist. Des Weiteren können postprandial nicht supprimierte phasische Funduskontraktionen eine Spannungszunahme der Magenwand induzieren und Symptome auslösen.

In Subgruppen von Patienten mit funktioneller Dyspepsie wurde eine gesteigerte gastroduodenale Sensitivität identifiziert, die mechanische (Dehnung) und chemische (Säure, Lipide) Stimuli betreffen kann. In klinischen Studien ist die viszerale Hypersensitivität mit Schmerzen, Aufstoßen, Übelkeit und Gewichtsverlust assoziiert (14, 15). Veränderungen des Serotoninstoffwechsels spielen bei viszeraler Hypersensitivität eine große Rolle, haben aber im Gegensatz zu den funktionellen Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes (RDS) keine therapeutische Implikation bei FD.

### Psychische Störungen

Angstzustände und Depression finden sich häufig mit FD assoziiert und können sowohl Folge als auch Ausgangspunkt für die Beschwerden sein (16). Neben Hinweisen für eine erkrankte Psyche als initiale Störung und möglichen Auslöser der FD (17) treten bei einer Reihe von Patienten auch dyspeptische Beschwerden vor den psychischen Erkrankungen auf. Patienten mit funktioneller Dyspepsie zeigen gegenüber Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden höhere Werte an Depression, Ängstlichkeit und Somatisierung, diese Werte sind stärker mit verringerter Lebensqualität assoziiert als die klinische Symptomatik selbst (32).

### Diätetische Faktoren

Für die funktionelle Dyspepsie kommt ähnlich wie für das Reizdarmsyndrom die Glutensensitivität nach Ausschluss einer Zöliakie infrage. In einer klinischen Studie mit Reexposition auf Gluten wurden gastrointestinale Symptome in einer Subgruppe erneut ausgelöst, die zuvor auf glutenfreie Ernährung beschwerdefrei geworden war (18). Für fettreiche Ernährung und Kaffee, aber nicht für mäßigen Alkoholkonsum wurde eine signifikante Assoziation mit dyspeptischen Beschwerden gefunden (19). Empirisch lassen sich einzelne Nahrungskomponenten bei individuellen Patienten anamnestisch herausfinden, deren Weglassen zu einer Besserung führt. Nahrungsmittelallergien müssen in ihrer eigenständigen Entität abgegrenzt bleiben.

### Duodenitis mit Eosinophilie

Der Nachweis einer duodenalen Entzündung mit Anreicherung von Eosinophilen in unterschiedlicher Dichte, zum Teil mit Degranulierung in Nachbarschaft von Nervenbahnen, erfolgt in bis zu 40% der Patienten mit FD. Duodenale Eosinophilie beeinträchtigt die mukosale Integrität mit erhöhter Durchlässigkeit für nozizeptive Substanzen. Sie wird mit Rauchen in Zusammenhang gebracht und korreliert mit Symptomen wie einem frühen Sättigungsgefühl und epigastrischem Schmerz (20).

### Infektiöse und postinfektiöse Genese

Die H. pylori Infektion wird immer von einer Gastritis begleitet und stellt somit bei Patienten mit Dyspepsie eine eigenständige Entität dar. Die H. pylori Gastritis ist mit und ohne Symptome eine Infektionskrankheit und stellt immer eine Indikation zur Behandlung dar (21, 22). Bestehen dyspeptische Beschwerden nach erfolgreicher Eradikationstherapie fort, kann dies als postinfektiöse oder von der H. pylori Gastritis völlig unabhängige FD klassifiziert werden. Für die FD liegen einzelne Studien mit dem Hinweis vor, dass infektiöse Erreger der Gastroenteritis (Campylobacter jejuni, Salmonella enteritidis, Norovirus, Giarda) Auslöser für chronische Symptome sind (23,16). Aktuell liegt ein starker Fokus auf der Zusammensetzung des Magen-Darm-Mikrobioms und seiner Bedeutung für die Induktion von abdominellen Beschwerden. Der

Abklärung des Zusammenspiels von gastrointestinalem Mikrobiom und Nahrungsbestandteilen bei der Erzeugung dyspeptischer Beschwerden wird künftig eine bedeutende Rolle zufallen.

## **2.4 Therapeutische Prinzipien bei der funktionellen Dyspepsie**

Im Mittelpunkt der Behandlung nach Diagnosestellung der funktionellen Dyspepsie steht zunächst eine intensive Aufklärung des Patienten (33). Es ist für den Behandlungserfolg entscheidend, dem Patienten in einfachen und verständlichen Worten das Wesen der Störung zu erklären, insbesondere auch mit dem Hinweis, dass es sich bei der funktionellen Dyspepsie um ein gutartiges Krankheitsbild handelt, dem unterschiedliche Störungen zugrunde liegen können. Gleichzeitig müssen dem Patienten die Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt werden.

Grundsätzlich gilt als Therapieziel der FD die Behandlung des führenden Symptoms. Jede Pharmakotherapie der FD ist nicht kausal, sondern symptomorientiert und probatorisch individuell. Eine dauerhafte Beschwerdefreiheit kann häufig nicht erreicht werden.

Bevor der Einsatz pharmakologischer Substanzen evaluiert wird, ist eine Analyse der zu optimierenden Lifestylefaktoren unabdingbar. Neben Stress und Angst mit ihren bekannten Wirkungen auf das vegetative Nervensystem, sind auch metabolische Veränderungen, insbesondere das Übergewicht, mögliche Auslöser für die FD und stellen eine zwingende Interventionsoption dar (24). Die Empfehlung zu Auslassversuchen potenziell auslösender Nahrungsbestandteile, wie fettreiche Nahrung, scharfe Gewürze, ballaststoffreiche Ernährung, oder Noxen, wie Kaffee, Alkohol oder Nikotin, sollte mit eingeschlossen sein. Eine Veränderung der Zusammensetzung der Nahrungsgerichte hat ebenfalls Einfluss auf eine veränderte Symptomperzeption.

### Säuresuppressive Therapie

Über die Verwendung von PPIs bei Dyspepsie liegen zahlreiche kontrollierte Studien, inklusive entsprechender Meta-Analysen, vor mit einer Besserung der Symptomatik bei bis zu 60 Prozent der Patienten versus 49% bei Plazebo. Aufgrund der Verträglichkeit und Verfügbarkeit stellt die Einnahme von Protonenpumpenblockern meist die erste therapeutische Maßnahme dar. Es ist allerdings festgestellt worden, daß die sogenannte number needed to treat (NNT) elf beträgt: das heißt bei vielen Patienten wirkt diese Therapie nicht. Eine zweimal tägliche Dosierung zeigte keinen Vorteil. Falls nach achtwöchiger Therapie kein Nutzen vorliegt, sollte die Therapie wieder beendet werden. Bei Ansprechen sollte die Indikation für einen PPI halb-jährlich evaluiert werden, um eine Dauertherapie zu vermeiden.

Im Vergleich zu anderen säuresuppressiven Substanzklassen wurde kein Vorteil gegenüber H<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockern gezeigt (25).

Ein geringer Vorteil wurde für PPI im Vergleich zu prokinetisch wirkenden Substanzen nachgewiesen, die Addition von PPI zu Prokinetika zeigte allenfalls einen geringen zusätzlichen positiven Effekt (25).

Für die klinische Praxis ist weiterhin wesentlich, dass vor allem die Dyspepsie-Patienten mit Reflux-ähnlicher Symptomatik von einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Blockern profitieren. Patienten mit primärerer Motilitätsstörung zeigen hingegen im Allgemeinen ein schlechtes Ansprechen auf eine säuresuppressive Behandlung.

Neuere Präparate wie Alginate zeigten in Placebo-kontrollierten Studien vor allem bei Patienten mit Reflux-dominierter Symptomatik eine signifikante Symptomreduktion.

### Prokinetika

Vor dem Hintergrund der möglichen zugrundeliegenden Motilitätsstörungen sind Prokinetika eine mögliche Therapieoption. Eine Metaanalyse von insgesamt 14 Studien belegte die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (36, 37). Dabei wurden überwiegend die Substanzen Cisaprid und Domperidon untersucht. Cisaprid ist schon seit langem wegen Kardiotoxizität vom Markt genommen, der Einsatz von Domperidon und Metoclopramid aufgrund von Nebenwirkungen gerade in der Langzeittherapie eingeschränkt, sodass aktuell keine Prokinetika in der klinischen Routine eingesetzt werden können (25).

Acotiamid (ein muskariner Auto-rezeptor-inhibitor und Cholinesterasehemmer), Itoprid und Levosulpirid (beides selektive Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten) sind weitere prokinetisch wirksame Pharmaka, die in kontrollierten Studien Wirksamkeit gezeigt haben (37).

### Phytotherapeutika und komplementäre Therapieoptionen

Phytotherapeutika werden schon seit langer Zeit in der Medizin eingesetzt und haben in den letzten Jahren in der Behandlung der Dyspepsie an Bedeutung gewonnen.

Mittlerweile liegen zahlreiche placebokontrollierte Studien vor, in denen die Phytotherapeutika im Vergleich zur Placebothherapie einen signifikant positiven Effekt auf Symptome bei funktioneller Dyspepsie haben (34).

Häufig kommen Kombinationspräparate in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie zum Einsatz. Es sind dies meist fixe Kombinationen aus Pfefferminz und Kümmelöl sowie Mixturen aus Bauernsenf (*Iberis amara*), Wermut, Enzian und Angelikawurzel, meistens in Kombination mit spasmolytisch und sedativ wirkenden Extrakten wie Kamille, Pfefferminze, Kümmel, Melisse und anderen. Phytotherapeutika wirken spasmolytisch und/oder sedierend auf den Magen-Darm-Trakt und können auf diese Weise bei funktioneller Dyspepsie beschwerdelindernd wirken (34).

In Deutschland kommt in der klinischen Routine evidenzbasiert das Handelspräparat STW 5 (Iberogast) zum Einsatz. In einer Metanalyse von drei placebokontrollierten Studien zeigt die Behandlung mit STW5 über 4 Wochen einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (OR 0,22,

p=0,001) (35). Vor dem Hintergrund zahlreicher positiver, placebokontrollierter Studien werden mittlerweile Phytotherapeutika in nationalen und internationalen Leitlinien bei funktionellen Magen-Darm-Störungen empfohlen (5, 36).

Weitere komplementäre Therapiemethoden wie zum Beispiel die Akupunktur liefern in kontrollierten Untersuchungen heterogene Therapieeffekte, sodass sie bei der funktionellen Dyspepsie nicht empfohlen werden (16, 32). Auch für die Homöopathie und Probiotika gibt es aktuelle keine Evidenzen.

### Psychopharmaka

Die Verwendung von Psychopharmaka in der Therapie der funktionellen Dyspepsie wurde in vielen Studien evaluiert. Neben trizyklischen Antidepressiva wurden Neuroleptika, tetrazyklische Antidepressiva sowie Serotoninwiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer untersucht. Konnte in einer Metaanalyse ein positiver Effekt für Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva gezeigt werden, ist der Nutzen von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und tetrazyklischen Antidepressiva nicht belegt (27). Die größte Studie untersuchte placebokontrolliert bei 292 Patienten den Effekt von Amitriptylin (25 mg für 2 Wochen, dann 50 mg für weitere 10 Wochen) oder Escitalopram 10 mg für 12 Wochen. Während Escitalopram keine Wirksamkeit zeigte, konnte Amitriptylin bei vordergründigen abdominalen Schmerzen die Symptomlast gegenüber Placebo signifikant reduzieren (OR: 3,1 (1,1; 9,09) (28). Bei Patienten, die im Rahmen einer funktionellen Dyspepsie einen Gewichtsverlust entwickeln, konnte ein positiver Effekt von Mirtazapin (15 mg) über 8 Wochen gezeigt werden (29). Unterstützende Daten gibt es auch für eine Psychotherapie, die insbesondere bei Therapieresistenz in Betracht gezogen werden sollte (32).

### Neue Therapieansätze

Neuere Therapieansätze untersuchten die Rolle des nichtresorbierbaren Antibiotikums Rifaximin. In einer placebokontrollierten chinesischen Kohorte konnte eine signifikante Reduktion der dyspeptischen Syndrome nach 8-wöchiger Therapie mit Rifaximin (400 mg 3-mal täglich) gezeigt werden (78% vs 52%, p=0,02). Frauen profitieren in einer Subgruppenanalyse deutlicher von der Therapie als Männer (76% vs 42%, p=0,006) (30).

Relamorelin als selektiver Ghrelin-rezeptor-Agonist (GHSR) konnte in einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Phase IIB Studie an Patienten mit Diabetes Mellitus eine signifikante Beschleunigung der Magenentleerung mit signifikanter Abnahme der Erbrechenfrequenz zeigen und kann in Abhängigkeit der Phase III-Ergebnisse als potenzielles Therapeutikum dieser Subgruppe von FD-Patienten erwartet werden (31).

### **3. Ziele**

Obwohl die Dyspepsie ein häufiger Beratungsanlass in der Allgemeinpraxis ist, werden die meisten Studien diesbezüglich in spezialisierten gastroenterologischen Zentren durchgeführt. Folglich gibt es kaum Daten von Dyspepsiepatienten aus der Hausarztpraxis. Ziel dieser epidemiologischen Beobachtungsstudie ist, diese Patientengruppe nicht nur soziodemographisch zu charakterisieren, sondern auch ihre klinischen Merkmale sowie die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise der Allgemeinmediziner bei Dyspepsie zu dokumentieren und analysieren. Des Weiteren wird der Anteil an Konsultationen wegen dyspeptischer Beschwerden in der Hausarztpraxis erfasst.

### **4. Patienten und Methoden**

In diese epidemiologische Beobachtungsstudie wurden Patienten aufgenommen, die sich konsekutiv aufgrund dyspeptischer Beschwerden in zwei Hausarztpraxen im Unterland, eine im ländlichen und eine im urbanen Raum, in einem Zeitraum von jeweils 4 Wochen vorstellten (26.11.2018-23.12.2018 und 25.02.2019-24.03.2019). Die beiden Allgemeinarztpraxen verfügen über ein Patientenkollektiv von insgesamt 2800 Patienten.

Die Dyspepsie wurde als Schmerzen oder Beschwerden im Bereich des Oberbauches definiert (4). Nach Aufklärung der Patienten über den Grund und die Ziele der Studie, wurde ihnen zur Datenerhebung von den Ärzten ein Fragebogen ausgehändigt. Die Zustimmung der Studienteilnehmer erfolgte mündlich.

In die Studie aufgenommen wurden volljährige Patienten, die aufgrund von Oberbauschbeschwerden in der Hausarztpraxis vorstellig wurden.

Von der Studie ausgeschlossen wurden hingegen Patienten, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit eine infektiöse Ursache der Beschwerden angenommen werden konnte. Des Weiteren wurden schwangere Frauen sowie Patienten mit Zustand nach komplexer Bauchchirurgie nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Voraussetzungen für eine Teilnahme waren hinreichende Kenntnisse der deutschen oder italienischen Sprache.

Zur Datenerhebung wurde eigens für die Studie ein zweiteiliger Dyspepsie-Fragebogen (Multiple Choice und offene Fragen) ausgearbeitet.

Im ersten allgemeinen Teil des Fragebogens wurden demographische (Alter, Geschlecht) und anamnestische (Komorbiditäten, Medikamentenanamnese) sowie Daten zum Lebensstil (Alkohol-, Tabakkonsum, BMI) erfasst.

Im zweiten spezifischen Teil des Fragebogens, der zum Teil mit Hilfe des Arztes ausgefüllt wurde, wurden die klinischen Merkmale der Dyspepsiepatienten sowie die vom Arzt getroffenen diagnostischen und therapeutischen Massnahmen dokumentiert. Insbesondere wurde erhoben, ob die Patienten eher unter schmerzhaften (epigastrische Schmerzen, retrosternales Brennen) oder nicht schmerzhaften, motilitätsabhängigen (postprandiales Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, vorzeitige Sättigung, Luftaufstossen) dyspeptischen Symptomen leiden. Je nach Beschwerdeprofil wurden die Patienten gemäß den aktuellen Rom-IV-Kriterien in die Gruppen "epigastrisches Schmerzsyndrom" oder "postprandiales Distress Syndrom" eingeteilt. Patienten, die sowohl über schmerzhafte als auch nicht schmerzhafte dyspeptische Symptome klagten, und somit nicht eindeutig einer der beiden Gruppen zuordenbar waren, wurden als Patienten "ohne prädominante Symptome" klassifiziert.

Des Weiteren wurde erhoben, ob der Arzt bei neu aufgetretenen dyspeptischen Beschwerden weitere Untersuchungen wie einen Abdomen-Ultraschall, eine Ösophagogastroduodenoskopie, Laborproben oder einen Urea Breath Test bzw. eine Facharztvisite veranlasst und welche therapeutischen Massnahmen er ergriffen hat.

Wichtig war auch das Erfassen von Alarmsymptomen wie den ungewollten Gewichtsverlust, die Dys-/Odynophagie, die Anämie, Hämatemesis/Meläna, anhaltendes Erbrechen, Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes in der Familienanamnese oder neu aufgetretene dyspeptische Beschwerden im Alter von über 60 Jahren (56).

Ferner wurde ermittelt, ob es sich um neu aufgetretene oder chronisch persistierende bzw. rekurrende Symptome handelt.

Da alle Patientenkontakte innerhalb des Studienzeitraumes registriert wurden, konnte die Prävalenz der Hausarztconsultationen wegen Dyspepsie berechnet werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel. Die Ergebnisse sind rein deskriptiv. Die Patientenuntergruppen sowie Männer und Frauen wurden bezüglich der verschiedenen Variablen auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Für qualitative Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test, für quantitative Variablen der Mann-Whitney Test verwendet. Leider konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

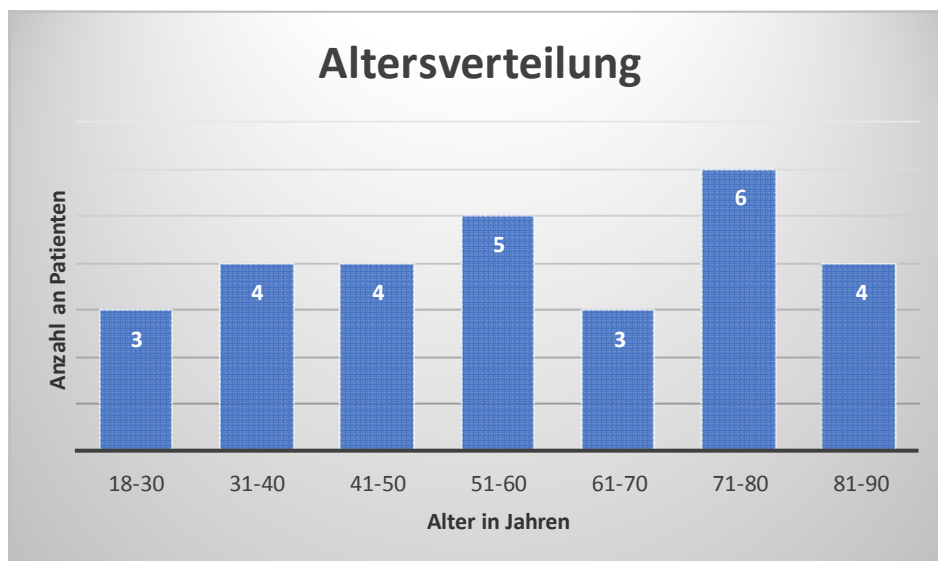


## 5. Ergebnisse

### 5.1 Soziodemographische und anamnestische Daten

In den zwei Monaten der Datenerhebung haben sich insgesamt 615 Patienten in den beiden Hausarztpraxen vorgestellt. Davon suchten 29 Patienten den Arzt wegen dyspeptischer Beschwerden auf, was einem Anteil von 4,7 % entspricht.

Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 56,5 Jahren, 45% waren älter als 60 Jahre, der Großteil der Patienten (62%) war weiblich.



17% waren Raucher und 24% der Patienten tranken regelmäßig Alkohol.

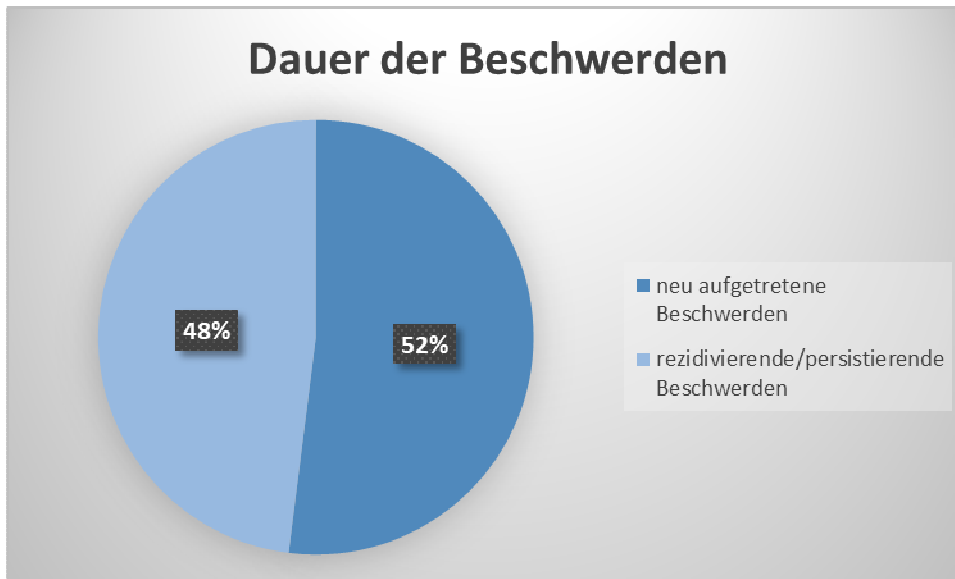
Von den Studienteilnehmern waren die meisten über- (38%) bzw. normalgewichtig (35%). Immerhin 17% waren untergewichtig und 10% adipös.

Ungefähr ein Drittel der Patienten (35%) war bereits vor Studienbeginn in Therapie mit Medikamenten gegen dyspeptische Beschwerden, davon alle mit einem Protonenpumpeninhibitor und 10% zusätzlich mit einem Prokinetikum und Antiazidum. 14% der Patienten nahmen regelmäßig Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika ein.

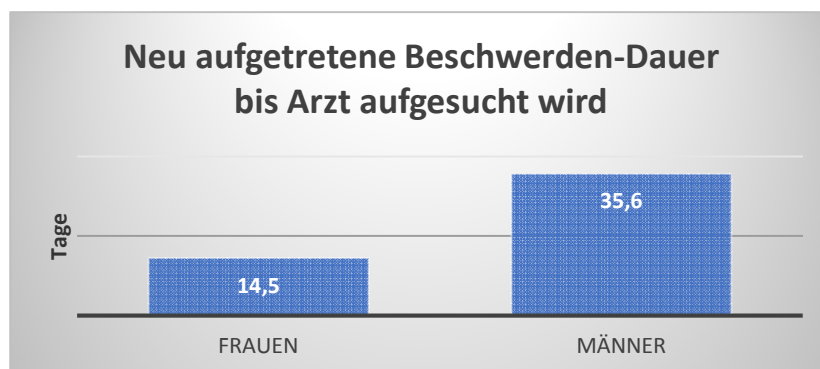
Die Mehrheit der Patienten (59%) litt unter Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie (35%), Gelenksbeschwerden (24%), Depressio (17%, 4 Frauen und 1 Mann), chronischem Vorhofflimmern (7%), Asthma bronchiale (7%), Osteoporose (7%), Colon irritabile (7%), Hashimoto-Thyroiditis (3%), Sklerodermie/CREST Syndrom (3%), Divertikulose (3%), chronischer Niereninsuffizienz (3%) oder Postinfarktkardiomyopathie (3%).

## 5.2 Beginn und Dauer der Beschwerden

Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (52%) sind die dyspeptischen Beschwerden neu aufgetreten, bei den restlichen (48%) handelte es sich hingegen um rezidivierende bzw. chronisch persistierende Symptome. Unter den Patienten mit rezidivierenden beziehungsweise chronisch persistierenden Beschwerden war der Männeranteil mit 55% größer als jener der Frauen.



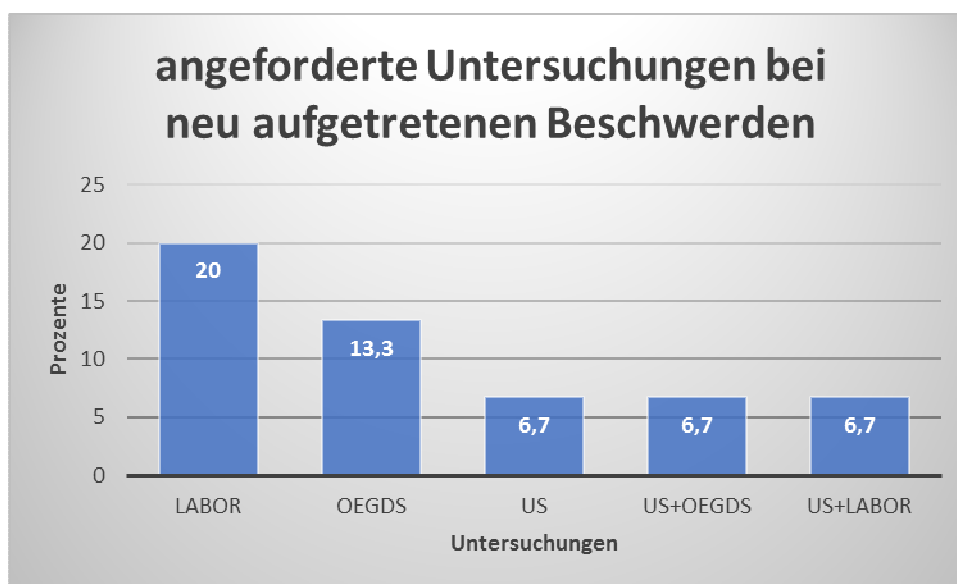
Die Beschwerdedauer bis zum Aufsuchen des Hausarztes überschritt bei neu aufgetretenen Symptomen in 80% nicht einen Monat, im Durchschnitt stellten sich diese Patienten nach 21,5 Tagen beim Hausarzt vor. Es ist anzumerken, dass Frauen wesentlich früher den Hausarzt aufsuchten als Männer (14,5 Tage versus 35,6 Tage). Patienten mit neu aufgetretenen Symptomen waren in 40% der Fälle älter als 60 Jahre.



Insgesamt betrug die Beschwerdedauer bei knapp zwei Dritteln (62%) weniger oder gleich einen Monat (72% Frauen, 46% Männer), ein Viertel (24%) war seit 1-6 Monaten und die restlichen Patienten (14%) seit über 6 Monaten symptomatisch (davon 50% Frauen).

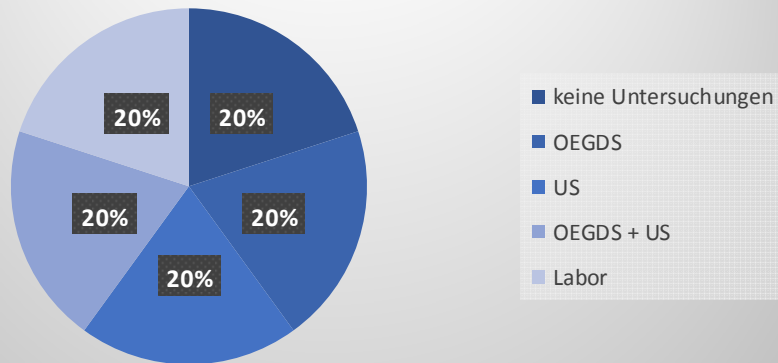
### 5.3 Untersuchungen

Etwas mehr als der Hälfte der Patienten mit neu aufgetretenen Symptomen (53%) wurden vom Hausarzt abklärende Untersuchungen verschrieben. Aufgeschlüsselt wurden 33% zu instrumentellen Untersuchungen (13% OEGDS, 7% US, 7% US und OEGDS, 7% US und Labor) und 20% zu einer ausschließlichen Laboranalyse zugewiesen. Niemand wurde hingegen zu einem Urea Breath Test zum Nachweis einer Helicobacter Pylori Infektion oder zu einer gastroenterologischen Facharztvisite weitergeleitet.

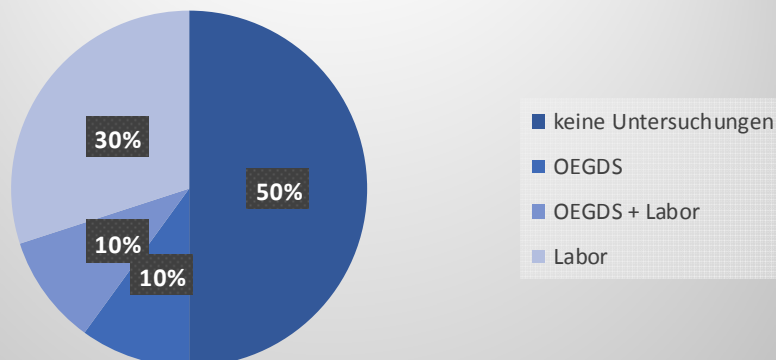


Bei 60% der Männer mit neu aufgetretenen Symptomen und lediglich bei 20% der Frauen wurden abklärende instrumentelle Untersuchungen veranlasst. Werden auch die Laboranalysen berücksichtigt, wurden bei 50% der Frauen und 80% der Männer weiterführende Untersuchungen in die Wege geleitet.

### Männer mit neu aufgetretenen Beschwerden



### Frauen mit neu aufgetretenen Beschwerden

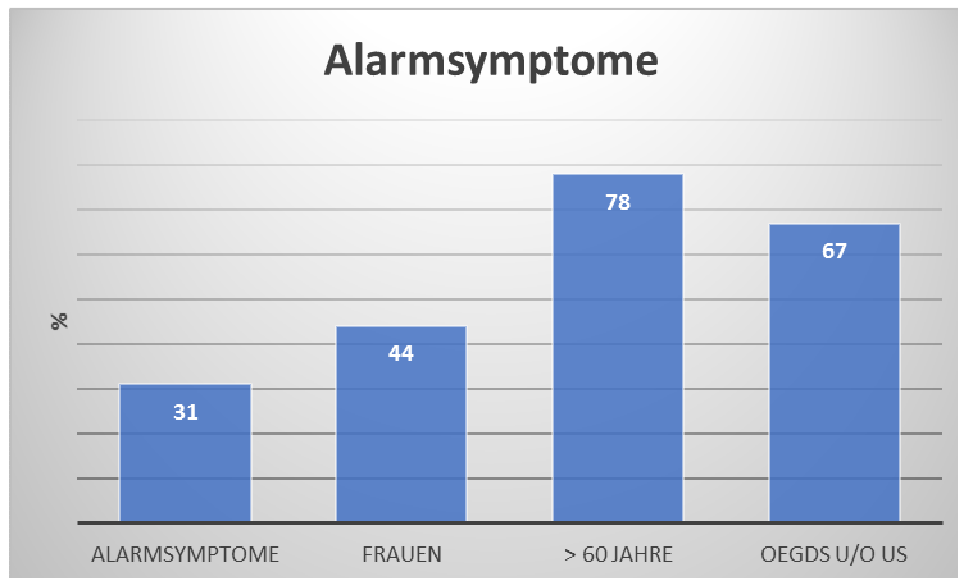


#### 5.4 Alarmsymptome

Alarmsymptome, die auch Patienten über 60 Jahren mit neu aufgetretener Dyspepsie einschließen, wurden bei insgesamt 31% der Patienten festgestellt, davon waren 44% weiblich und 78% älter als 60 Jahre: beim Großteil der Fälle (67%) handelte es sich dabei um neu aufgetretene dyspeptische Beschwerden bei über 60 Jahre alten Patienten und in jeweils 11% um eine Dysphagie, Hämatemesis oder positive Familienanamnese für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes. Bei 67% der Patienten, die mit Alarmsymptomen beim Hausarzt vorstellig wurden, wurden weiterführende Untersuchungen in die Wege geleitet (in 33% eine Ösophagogastroduodenoskopie, in 11% ein Abdomenultraschall, in 11% OEGDS + US und in 11% Laboranalysen). Eine

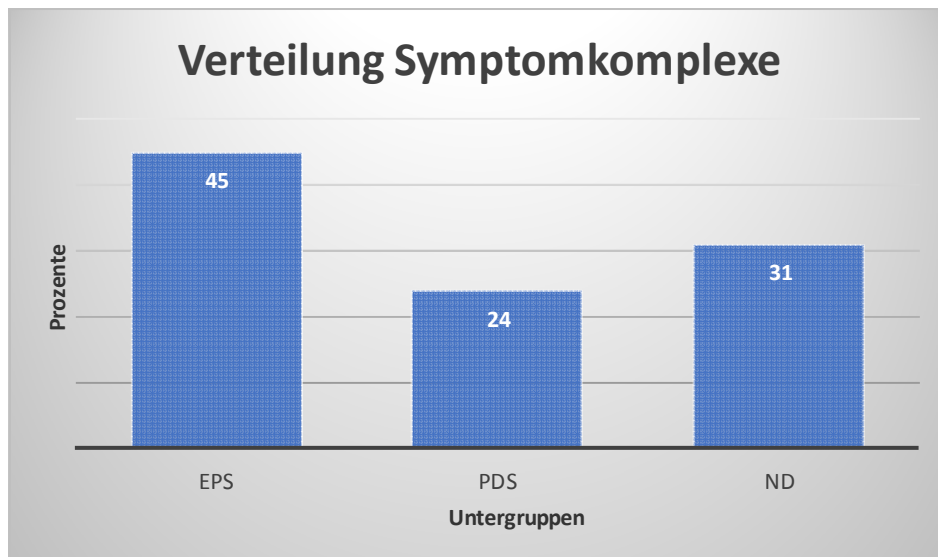
abwartende Haltung wurde vor allem bei Patienten mit neu aufgetretenen dyspeptischen Beschwerden über 60 Jahren an den Tag gelegt. Immerhin 50% dieser Patienten wurde abklärenden Untersuchungen (Sonographie, US u/o Labor) zugeführt.

Zählt man die neu aufgetretene Dyspepsie über 60 Jahren nicht zu den Alarmsymptomen, konnten bei 10% der Patienten solche Alarmsymptome im engeren Sinn festgestellt werden. Alle Patienten mit Hämatemesis, Dysphagie und positiver Familienanamnese für Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes zu einer Magenspiegelung zugewiesen.



### 5.5 Symptomenkomplexe

Knapp die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten (45%) konnte dem Symptomenkomplex "epigastrisches Schmerzsyndrom" und circa ein Viertel (24%) dem Symptomenkomplex "postprandiales Distress Syndrom" zugeordnet werden. Bei 31% war keine eindeutige Zuordnung möglich, sie wurden als Patienten "ohne prädominante Symptome" klassifiziert.



#### 5.5.1 Symptomenkomplex „epigastisches Schmerzsyndrom“

Wie bereits erwähnt, konnte knapp die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten dem Symptomenkomplex „epigastisches Schmerzsyndrom“ zugeordnet werden. Die Patienten aus dem Symptomenkomplex "epigastisches Schmerzsyndrom, EPS" waren mehrheitlich (62%) weiblich und 31% der Patienten war über 60 Jahre alt.

Der Raucheranteil der EPS-Patienten lag bei 8%. Weitere 8% nahmen regelmäßig nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. 31% der EPS-Patienten gab an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

Bemerkenswerterweise waren beinahe 70% der EPS-Patienten übergewichtig bzw. adipös (46% bzw. 23%) sowie jeweils 15% normal- bzw. untergewichtig.

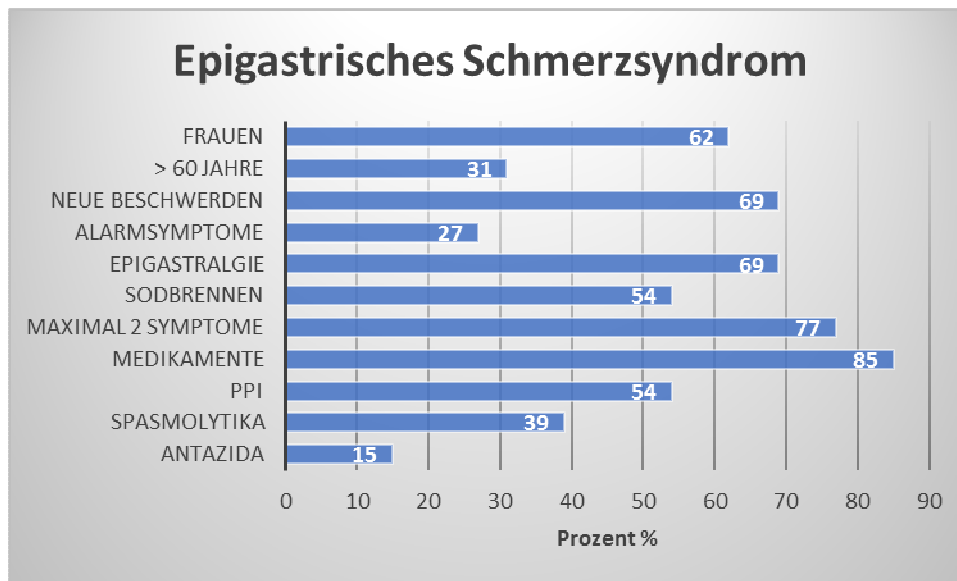
Bei über zwei Dritteln dieser Patienten (69%) sind die Beschwerden neu aufgetreten, bei den restlichen (31%) handelte es sich um rezidivierende bzw. chronisch persistierende Beschwerden.

Mehr als der Hälfte der EPS-Patienten mit neu aufgetretenen Beschwerden (56%) wurden weiterführende Untersuchungen verschrieben, in 40% davon eine Magenspiegelung, in 20% ein Ultraschall und in 60% Laboranalysen.

Bei 27% der Patienten aus dieser Symptomgruppe wurden Alarmsymptome erhoben (davon in 50% neu aufgetretene Dyspepsie über 60 Jahre, 25% Dysphagie, 25% Hämatemesis). Drei Viertel der Patienten mit Alarmsymptomen waren weiblich und über 60 Jahre alt. Bei 75% der EPS-Patienten mit Alarmsymptomen wurden weiterführende instrumentelle Untersuchungen veranlasst. Die häufigsten Symptome bei EPS-Patienten waren epigastrische Schmerzen in 69% und retrosternales Brennen bei 54%. Die allermeisten Patienten (77%) klagten über das Vorliegen von maximal zwei Symptomen.

85% der EPS-Patienten sind Medikamente gegen dyspeptische Beschwerden verschrieben worden (54% PPI, 39% Spasmolytika, 15% Antazida). Es ist anzumerken, daß 39% dieser

Patienten bereits vor Studienbeginn in Therapie mit PPI waren, niemand hingegen mit Spasmolytika oder Antazida.



#### 5.5.2 Symptomenkomplex „postprandiales Distress Syndrom“

Unter den Patienten, die dem Symptomkomplex "postprandiales Distress Syndrom, PDS" zugeordnet wurden, waren 57% weiblich und 43% männlich. Die meisten Patienten (71%) aus dieser Patientengruppe waren älter als 60 Jahre.

Auch in dieser Patientengruppe waren die Patienten mehrheitlich (57%) übergewichtig, 29% hingegen waren normal-, und 14% untergewichtig. Der Raucheranteil lag bei 29%, niemand nahm regelmäßig NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. 14% der PDS-Patienten gab an regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (57%) sind die Beschwerden neu aufgetreten, bei 43% handelte es sich um rezidivierende bzw. chronisch persistierende Beschwerden.

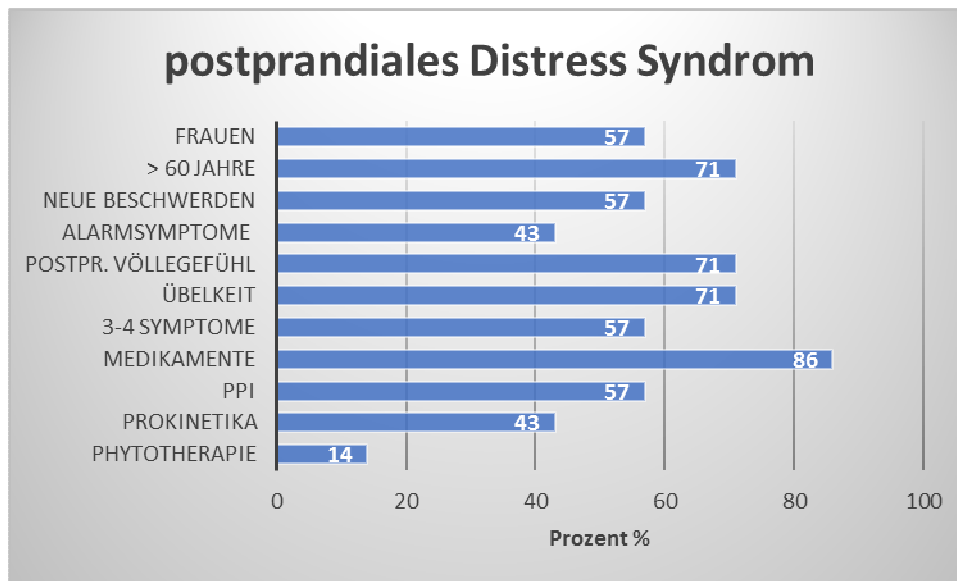
Bei einem Viertel der Patienten, bei denen die Beschwerden neu aufgetreten sind, sind vom Hausarzt weiterführende Untersuchungen (Abdomenultraschall) veranlasst worden.

Bei drei (43%) der PDS-Patienten wurden Alarmsymptome (in allen Fällen eine neu aufgetretene Dyspepsie bei > 60 Jahre) festgestellt. Bei einem dieser Patienten (33,3%) wurde eine Absomensonographie veranlasst.

Die häufigsten Symptome bei PDS-Patienten waren Übelkeit und postprandiales Völlegefühl (in jeweils 71%), Meteorismus (in 57), Luftaufstoßen und Brechreiz (in 29%) sowie vorzeitige Sättigung (in 29%).

86% der PDS-Patienten sind Medikamente gegen dyspeptische Beschwerden verschrieben worden (57% PPI, 43% Prokinetika, 14% Phytotherapeutika). Es ist anzumerken, daß 29% dieser

Patienten bereits vor Studienbeginn in Therapie mit PPI waren, niemand hingegen mit Spasmolytika oder Antazida.



#### 5.5.3 Patientengruppe „ohne prädominante Symptome“

Knapp ein Drittel der Patienten (31%) konnte weder dem Symptomenkomplex „epigastrisches Schmerzsyndrom“ noch dem Symptomenkomplex „postprandiales Distress Syndrom“ eindeutig zugeordnet werden und wurden daher als Patienten "ohne prädominante Symptome" klassifiziert.

Auch in dieser Patientengruppe war der Frauenanteil (67%) größer als jener der Männer. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten aus dieser Patientengruppe (56%) war jünger als 60 Jahre. Anders als in den beiden vorangehenden Patientengruppen waren 67% der Patienten normalgewichtig und lediglich 11% übergewichtig. Bemerkenswerterweise waren 22% untergewichtig. Der Raucheranteil lag bei 22%. Ein Drittel der Patienten aus dieser Patientengruppe (33%) nahm regelmäßig nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. 22% der Patienten dieser Untergruppe gab an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

Bei der übergroßen Mehrheit dieser Patienten (78%) handelte es sich um rezidivierende bzw. chronisch persistierende Beschwerden. Lediglich bei 22% dieser sind die Beschwerden neu aufgetreten.

Von den Patienten, bei denen die Beschwerden neu aufgetreten sind, sind alle zu weiterführenden Untersuchungen (50% zu Abdomenultraschall und OEGDS, 50% zu Laboruntersuchungen) überwiesen worden.

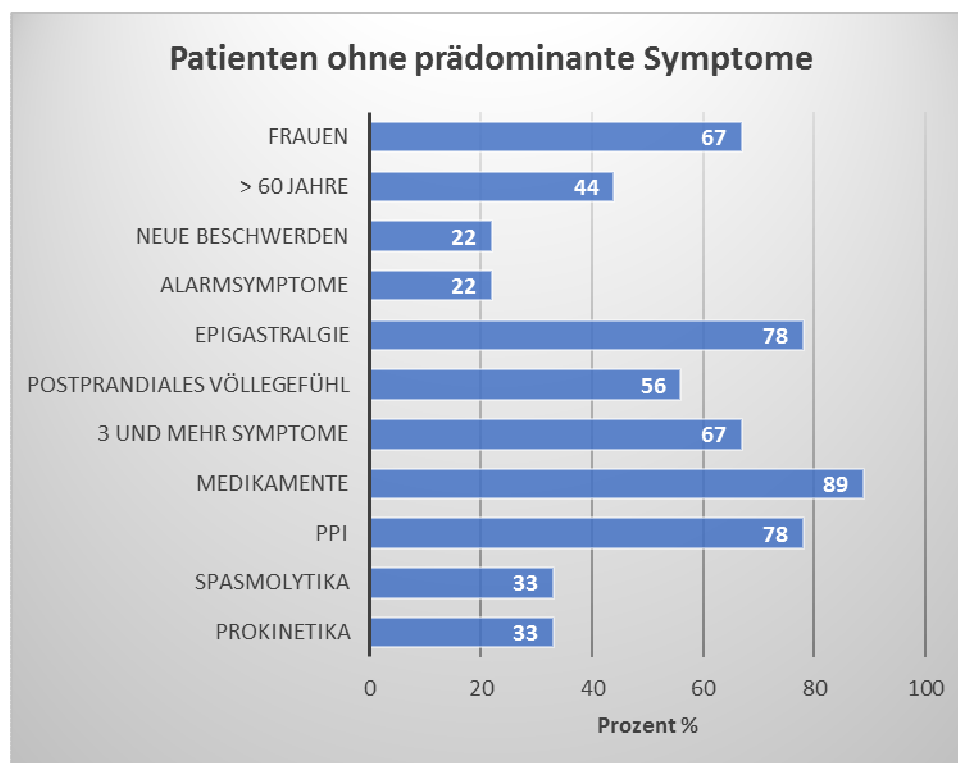
Bei mehr als einem Fünftel der Patienten "ohne prädominante Symptome" (22%) wurden Alarmsymptome erhoben (jeweils 50% neu aufgetretene Dyspepsie über 60 Jahre und 50%



positive Familienanamnese für Malignome). Alle Patienten mit Alarmsymptomen waren männlich, die Hälfte (50%) war über 60 Jahre alt. Alle Patienten mit Alarmsymptomen wurden weiterführenden Untersuchungen zugeführt (Magenspiegelung bzw. Magenspiegelung und Abdomenultraschall).

Die häufigsten Symptome bei Patienten "ohne prädominante Symptome" waren Schmerzen im Epigastrium in 78%, postprandiales Völlegefühl in 56%, Übelkeit in 56%, Meteorismus in 44%, vorzeitige Sättigung in 44%, retrosternales Brennen in 44 sowie Luftaufstoßen und Brechreiz in 33%. Anders als in den anderen Patientengruppen klagten mehr als zwei Drittel der Patienten aus dieser Patientengruppe (67%) über drei und mehr Symptome gleichzeitig.

Der überwiegenden Mehrheit der Patienten "ohne prädominante Symptome" (89%) sind Medikamente gegen dyspeptische Beschwerden verschrieben worden (78% PPI, 33% Spasmolytika, 33% Prokinetika und 11% Antazida). Es ist anzumerken, daß ein Drittel dieser Patienten (33%) bereits in Therapie mit PPI war, 11% nahmen bereits regelmäßig Antazida und Prokinetika ein.



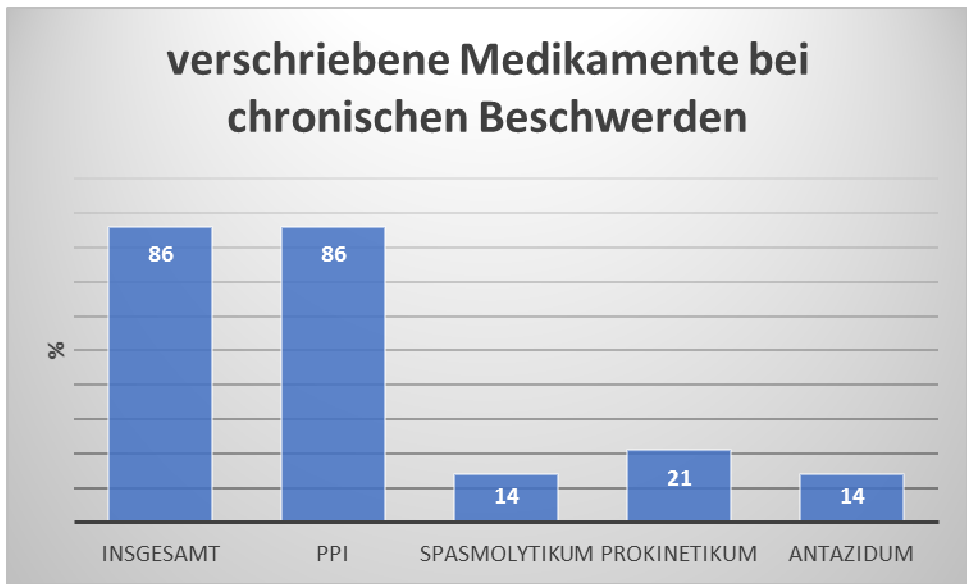
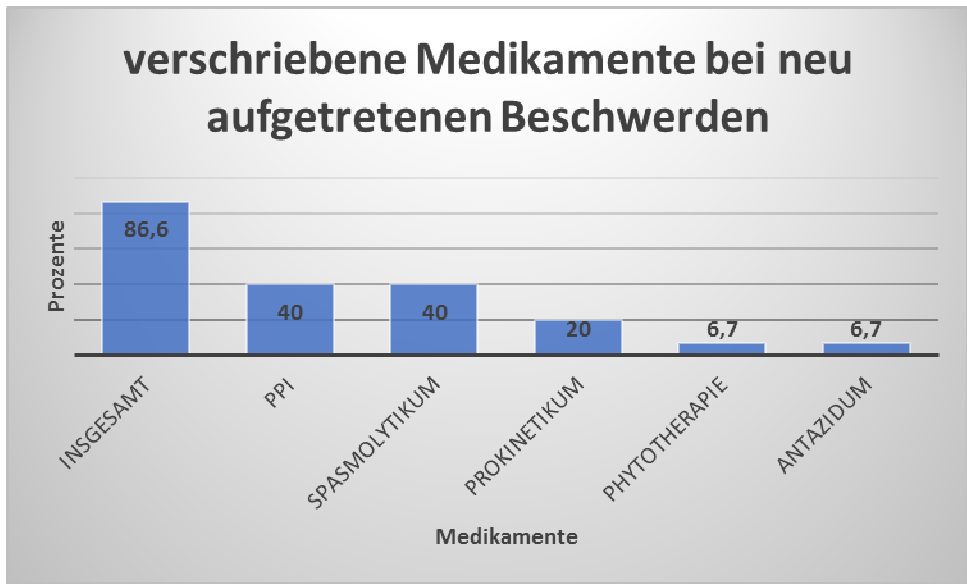
### 5.6 Medikamente

Insgesamt wurden 86% der Patienten Medikamente gegen ihre Beschwerden verschrieben.

Der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit neu aufgetretenen Beschwerden, wurden Medikamente zur Linderung der Symptome verschrieben (87%).

Auch 86% der Patienten mit rezidivierenden bzw. persistierenden Beschwerden wurden Medikamente zur Therapie ihrer Beschwerden verschrieben.

82% der Patienten, die retrosternales Brennen als Hauptsymptom zeigten, wurden PPI verschrieben.



## 6. Diskussion

Obwohl die Dyspepsie ein häufiger Beratungsanlass ist, gibt es in der Literatur kaum Daten von Dyspepsiepatienten aus der Hausarztpraxis. Es ist tatsächlich nicht leicht, Studien im hausärztlichen Bereich durchzuführen, sie scheitern häufig an einer zu geringen Anzahl an teilnehmenden Allgemeinmedizinern und Patienten (39, 40).

Der Großteil der Kenntnisse, die wir in den letzten Jahrzehnten über die Dyspepsie erworben haben, stammt aus Studien, die in spezialisierten gastroenterologischen Referenzzentren durchgeführt wurden. Diese Studienergebnisse können nur bedingt auf Patienten im hausärztlichen Bereich übertragen werden, weil es sich häufig um Patienten mit schwerwiegenderer Symptomatik handelt. Mit der vorliegenden epidemiologischen Beobachtungsstudie sollte ein kleiner Beitrag zur Versorgungsforschung bei Patienten mit Dyspepsie im allgemeinmedizinischen Sektor in Südtirol geleistet werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit allerdings nicht repräsentativ, sie bedürfen einer erneuten Überprüfung im Rahmen multizentrischer Erhebungen.

Dass dyspeptische Beschwerden einen wesentlichen Anteil aller Konsultationsanlässe in der Hausarztpraxis ausmachen, konnte in dieser Studie bestätigt werden. Der Anteil lag bei knapp 5% aller Beratungsanlässe und stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Prävalenzen von 2%-14% überein (8, 9). Es sei hinzugefügt, daß unsere Studie während der Grippezeit durchgeführt worden ist, woraus ein entsprechend hoher Anteil an Konsultationsanlässen wegen grippaler Infekte resultiert. Womöglich wäre der prozentuelle Anteil an Dyspepsiepatienten in einer anderen Jahreszeit noch höher ausgefallen.

In der vorliegenden Studie war der Anteil weiblicher Patienten (62%) wesentlich höher als jener der männlichen Patienten (38%), auch das steht mit den in der Literatur beschriebenen Daten im Einklang (47, 48). Dass der Anteil an Frauen höher als jener der Männer war, kann, abgesehen von der Tatsache, daß Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter erreichen, vermutlich auch darauf zurückgeführt werden, dass Frauen im Allgemeinen ein größeres Gesundheitsbewusstsein als Männer an den Tag legen und bei Auftreten von Beschwerden häufiger und rascher den Hausarzt aufsuchen (51).

Im Gegensatz zu anderen epidemiologischen Studien bezüglich Dyspepsie in der Allgemeinmedizin, in denen die Patienten mehrheitlich jünger als 50 Jahre waren, waren die meisten Patienten in dieser Studie (62%) älter als 50 Jahre und in immerhin 44% der Fälle älter als 60 Jahre (41, 42).

In einigen Studien wurde beschrieben, dass unter Rauchern die Prävalenz an Dyspepsie signifikant um 50% höher ist als unter Nichtrauchern (52). In unserer Studie waren lediglich 17% der Dyspepsie-Patienten Raucher, dieser Prozentsatz liegt knapp unter der italienischen Raucherquote von circa 20%.

Bei regelmäßiger Einnahme von NSAR oder ASS wurde in mehreren Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entstehen dyspeptischer Beschwerden gezeigt (OR=1,59) (53). In unserer Studie waren 14% der teilnehmenden Patienten in chronischer Therapie mit NSAR oder ASS, alle waren bereits vor Studienbeginn in Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren und vor allem in der Patientengruppe „ohne prädominante Symptome“ wiederzufinden.

In früheren Studien wurde bei Adipositas (BMI > 30) ein geringfügig erhöhtes, statistisch nicht signifikantes, Risiko für das Entstehen einer Dyspepsie beschrieben. In der vorliegenden Studie waren 10% der Teilnehmer adipös, der Großteil (72%) war hingegen normal- oder übergewichtig (normalgewichtig 34,5%, übergewichtig 37,9%). Bemerkenswerterweise waren erstaunlich viele Patienten (17%) untergewichtig, alle untergewichtigen Personen waren weiblich und annähernd gleichmäßig auf die verschiedenen Symptomenkomplexe verteilt.

Da in unserer Studie keine Kontrollgruppe vorhanden war, kann hier leider keine Aussagen darüber getroffen werden, ob Faktoren wie Rauchen, Adipositas oder ASS- bzw. NSAR-Einnahme Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dyspepsie darstellen.

In der vorliegenden Studie war der Anteil weiblicher Patienten (22%), die zusätzlich zu den dyspeptischen Beschwerden an Depression bzw. Angststörungen litten, im Vergleich zu den Männern (9%) höher. Dieses Faktum stimmt mit den Ergebnissen aus anderen Studien überein (16, 45). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass funktionelle gastroenterologische Pathologien, einschließlich der funktionellen Dyspepsie, beim weiblichen Geschlecht signifikant häufiger vorkommen (49).

Bekanntlich zeigen Patienten mit funktioneller Dyspepsie allgemein höhere Werte an Depression, Ängstlichkeit und Somatisierung gegenüber Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden (32).

In der vorliegenden Studie wurden 33% der Patienten mit neu aufgetretenen Beschwerden zu abklärenden instrumentellen Untersuchungen (Abdomensonographie oder Magenspiegelung) zugewiesen, bei 67% wurde hingegen zunächst abgewartet und probatorisch behandelt.

Zählt man die neu aufgetretene Dyspepsie bei über 60-Jährigen zu den Alarmsymptomen, konnten bei immerhin 31% (21% neu aufgetretene Dyspepsie bei über 60-Jährigen sowie jeweils 3,4% Dysphagie, Hämatemesis und positive Familienanamnese für Magenkarzinom) solche

nachgewiesen werden, davon wurden 67% zu abklärenden instrumentellen Untersuchungen zugewiesen.

Schließt man die neu aufgetretene Dyspepsie bei über 60-Jährigen von den Alarmsymptomen aus, konnten bei insgesamt 10% Alarmsymptome im engeren Sinne (3,4% Hämatemesis, 3,4% Dysphagie, 3,4% positive Familienanamnese für Magenkarzinom) diagnostiziert werden. Wichtig ist, daß alle Patienten mit Alarmsymptomen im engeren Sinn zu weiterführenden instrumentellen Untersuchungen zugewiesen worden sind, was die grundsätzlich gute Versorgung unserer Patienten belegt.

Von den Patienten mit neu aufgetretener Dyspepsie über 60 Jahren wurden allerdings nur 33% prompt zu abklärenden Untersuchungen überwiesen, bei den restlichen 66,6% wurde zunächst abgewartet, was in Anbetracht der Tatsache, dass in lediglich 0,25% der Fälle Malignome des Gastroduodenaltraktes ursächlich für dyspeptische Beschwerden sind, gerechtfertigt sein könnte, auch wenn diese abwartende Haltung nicht den Leitlinien entspricht.

Die Leitlinien sind jedoch nur bedingt auf die Patienten in der Hausarztpraxis übertragbar, es handelt sich nämlich in vielen Fällen um Patienten mit mehreren zum Teil schweren Komorbiditäten, des Weiteren muß auch der Patientenwille mitberücksichtigt werden. Diese Tatsachen machen eine differenziertere und von den Leitlinien zum Teil abweichende Vorgehensweise in der Allgemeinmedizin notwendig.

Interessanterweise wurden bei der Mehrheit der Männer (60%) und lediglich bei 20% der Frauen mit neu aufgetretenen dyspeptischen Beschwerden abklärende instrumentelle Untersuchungen veranlasst. Die Tatsache, daß Männer häufiger zu weiterführenden Untersuchungen zugewiesen werden als Frauen, wird, wenn auch nicht so eindrücklich, auch in der Literatur (72% versus 62%) bestätigt (45, 46). Möglicherweise kann dieser Umstand darauf zurückgeführt werden, dass bei Frauen häufiger das Vorliegen einer funktionellen Störung vermutet wird.

Erstaunlicherweise ist kein Patient zu einem Urea Breath Test zum Nachweis einer Helicobacter Pylori Infektion zugewiesen worden, obwohl dieser, angesichts der Tatsache, daß HP für einen wesentlichen Anteil an gastroduodenalen Ulzera und Gastritiden verantwortlich ist, in den aktuellen Leitlinien als erste diagnostische Maßnahme bei Patienten unter 60 Jahren mit neu aufgetretenen dyspeptischen Beschwerden empfohlen wird (56).

Im Gegensatz zu anderen Studien im allgemeinmedizinischen Sektor, handelte es sich in unserer Studie in lediglich 48% um rezidivierende oder chronisch persistierende dyspeptische Symptome, mehrheitlich aber um neu aufgetretene Fälle von Dyspepsie (52%) (43, 44). Nichtsdestotrotz ist es eine Tatsache, dass dyspeptische Beschwerden häufig chronisch verlaufen und nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken (12,13), sondern auch erhebliche direkte (Arztbesuche, Untersuchungen Medikamente, etc.) und insbesondere indirekte (Arbeitsausfall, Frühberentungen) verursachen und somit eine nicht zu vernachlässigende Last für unser

Gesundheitssystem darstellen (10). Lediglich 20% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie werden im Laufe ihres Lebens anhaltend beschwerdefrei (5, 7, 36).

Wie auch in anderen Dyspepsie-Studien beschrieben, wurde der Großteil der Patienten (62%) bereits innerhalb des ersten Monats nach Beschwerdebeginn beim Hausarzt vorstellig (41, 42). Patienten, die innerhalb des ersten Monats nach Beschwerdebeginn den Hausarzt aufsuchten, hatten in 67% der Fälle neu aufgetretene Symptome. Dass Frauen bei Auftreten von neuen Beschwerden bedeutend früher den Hausarzt aufsuchen als Männer, konnte in der vorliegenden Studie eindrücklich bestätigt werden (14,5 Tage versus 35,6 Tage) (51).

Gemäß den aktuellen Rom-IV-Kriterien konnten die meisten Patienten (knapp 70%) in unserer Studie nach den führenden Symptomen in die Untergruppen „epigastrisches Schmerzsyndrom“ und „postprandiales Distress Syndrom“ eingeteilt werden. Die Einteilung in Subgruppen scheint für die Therapieentscheidung und Vorhersage des Therapieansprechens bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie nützlich zu sein und könnte aus diesem Grund von praktischem Interesse für die Allgemeinmedizin sein (55).

Im Gegensatz zu anderen Studien, konnten wir leider keine großen Alters- und Geschlechtsunterschiede in den verschiedenen Subgruppen identifizieren (43), was vermutlich der geringen Patientenzahl geschuldet ist. Auch war es nicht möglich, innerhalb der verschiedenen Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Alarmsymptomen oder Medikation ausfindig zu machen.

Knapp 45% der teilnehmenden Patienten in unserer Studie konnten dem Symptomenkomplex "Epigastrisches Schmerzsyndrom" zugeordnet werden.

Epigastrische Schmerzen und retrosternales Brennen gehörten mit 69% und 54% zu den häufigsten beklagten Beschwerden in dieser Gruppe. Diese Daten lassen vermuten, dass ein nicht zu unterschätzender Anteil an dyspeptischen Patienten in der Allgemeinmedizin an einem gastroösophagealen Reflux leiden könnte.

27% der EPS-Patienten zeigt Alarmsymptome (davon 50% neu aufgetretene Dyspepsie über 60 Jahre, 25% Dysphagie, 25% Hämatemesis).

Im Vergleich zu anderen Studien war der Anteil an Patienten, die vorwiegend an motilitätsabhängigen Beschwerden litten und dem Symptomenkomplex „postprandiales Distress Syndrom“ zugeordnet werden konnten, mit knapp einem Viertel (24% versus 36-55% in der Literatur) etwas unterrepräsentiert (43). Patienten dieser Untergruppe waren überwiegend weiblich (62%), in immerhin 71% der Fälle älter als 60 Jahre und in knapp 70% der Fälle übergewichtig bzw.

adipös. Immerhin 43% der Patienten aus dieser Untergruppe zeigten Alarmsymptome (alle neue Dyspepsie bei Patienten über 60 Jahre).

Im Einklang mit vorhergehenden Studien konnte knapp ein Drittel der Patienten in unserer Studie (31%) nicht eindeutig einem der beiden Symptomenkomplexen "EPS" bzw. "PDS" zugeordnet werden, sie wurden daher als Patienten „ohne prädominante Symptome“ definiert (43). Die häufigsten Beschwerden in dieser Subgruppe waren der epigastrische Schmerz (78%), Übelkeit (56%), postprandiales Völlegefühl (56%) und vorzeitige Sättigung (56%). Erwähnenswert ist, dass alle Patienten dieser Subgruppe an multiplen Symptomen gleichzeitig litten, ein Drittel sogar an fünf und mehr verschiedenen Beschwerden. 22% der Patienten in dieser Untergruppe zeigten Alarmsymptome (positive Familienanamnese für Magenkarzinom, neu aufgetretene Dyspepsie über 60 Jahre), diese wurden alle weiterführenden Untersuchungen unterzogen.

Diese Studie zeigte außerdem, dass der großen Mehrheit (62%) von dyspeptischen Patienten Protonenpumpeninhibitoren zur Reduktion der Säureproduktion im Magen verschrieben werden. Diese Tatsache wurde bereits in anderen Studien beschrieben (44, 50). In unserer Studie wurden 82% der Patienten, die über retrosternales Brennen klagten, korrekterweise mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Die übergroße Mehrheit (86%) an Patienten mit rezidivierenden bzw. persistierenden dyspeptischen Beschwerden bekam vom Hausarzt Protonenpumpeninhibitoren verschrieben.

PPI wurden in der vorliegenden Studie aber nicht nur zur Behandlung von säureassoziierten dyspeptischen Erkrankungen eingesetzt, sondern auch großzügig bei Symptomen des postprandialen Distress-Syndroms (57%), obwohl die Ansprechraten bei Patienten mit primärerer Motilitätsstörung bekanntlich schlecht sind (25).

## **7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Mit der vorliegenden Studie sollte ein kleiner Beitrag zur Versorgungsforschung dyspeptischer Beschwerden in Südtirol geleistet werden. Es wurde bestätigt, daß dyspeptische Beschwerden ein häufiger Beratungsanlass in der Allgemeinmedizin sind und vor allem angesichts der Tatsache, daß es sich in vielen Fällen um chronisch rezidivierende bzw. persistierende Beschwerden handelt, eine nicht zu vernachlässigende Last für unser Gesundheitssystem darstellen. Deswegen ist ein korrektes Management dieser Patienten von großer Bedeutung. Endoskopische Untersuchungen sollten Patienten mit Alarmsymptomen und solchen über 60 Jahren mit neu aufgetretenen Beschwerden vorbehalten werden. In Anbetracht der Tatsache, daß ein wesentlicher Anteil der gastroduodenalen Ulzera und der Gastritiden auf eine Infektion mit *Helicobacter Pylori* zurückzuführen sind, kann als erste diagnostische Maßnahme bei Patienten mit neu aufgetretener Dyspepsie unter 60 Jahren die Durchführung eines Urea Breath Tests empfohlen werden. Auch eine probatorische Therapie mit Protonenpumpenblockern kann in vielen Fällen als erste Maßnahme angeraten werden.



## 8. Anhang: Dyspepsie-Fragebogen

### Allgemeiner Fragenteil

1) **Alter** \_\_\_\_\_ Jahre

2) **Geschlecht**                      o Frau    o Mann

4) **Rauchen**  
o nein    o ja

5) **Alkohol**  
o nein                      o gelegentlich                      o regelmäßig

6) **Gewicht** \_\_\_\_\_ kg    **Größe** \_\_\_\_\_ m

7) Leiden Sie noch unter **anderen Krankheiten**?  
o nein    o Bluthochdruck  
o Diabetes Mellitus                      o Herzerkrankungen  
o Lungenerkrankungen                      o Depression  
o Rheuma/Gelenksbeschwerden                      o Nierenerkrankungen  
o Reizdarmsyndrom                      o Tumorerkrankungen  
o Rückenschmerzen                      o psychiatrischen Erkrankungen  
o Lebererkrankungen                      o Darmerkrankungen  
o anderes \_\_\_\_\_

8) Nehmen Sie **regelmäßig Medikamente gegen Magenbeschwerden** ein?  
o nein                      o ja  
   wenn ja,  
welche \_\_\_\_\_

9) Nehmen Sie **regelmässig Schmerzmittel oder Cardioaspirin** ein?  
o nein    o ja  
   wenn ja,  
welche \_\_\_\_\_

## Spezifischer Fragenteil

1) Welche **Beschwerden** haben Sie **aktuell**?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Magenschmerzen               | <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit  |
| <input type="checkbox"/> Sodbrennen                   | <input type="checkbox"/> saures Aufstossen |
| <input type="checkbox"/> exzessives Aufstossen        | <input type="checkbox"/> Blähungen         |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit                     | <input type="checkbox"/> frühe Sättigung   |
| <input type="checkbox"/> abnormale/langsame Verdauung |  |
| <input type="checkbox"/> anderes: _____               |  |

2) Haben Sie **eine der folgenden Beschwerden**?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ungewollter Gewichtsverlust                    | <input type="checkbox"/> Krebs des Verdauungsapparates in der Familie   |
| <input type="checkbox"/> Bluterbrechen/schwarzer Stuhl                  | <input type="checkbox"/> anhaltendes Erbrechen                          |
| <input type="checkbox"/> Blutarmut                                      | <input type="checkbox"/> Alter über 50 und neu aufgetretene Beschwerden |
| <input type="checkbox"/> Schmerzen beim Schlucken/erschwertes Schlucken |   |

4) **Seit wievielen Wochen/Tagen** leiden Sie unter den aktuellen Beschwerden?

Seit \_\_\_ Wochen/Tagen.

5) Hatten Sie **in der Vergangenheit bereits ähnliche Magenbeschwerden**?

- |                                    |                                       |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> nein, nie | <input type="checkbox"/> gelegentlich | <input type="checkbox"/> häufig |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|

Wenn Sie mit gelegentlich oder häufig geantwortet haben:

Seit wann leiden Sie immer wieder unter Oberbauchbeschwerden? Seit \_\_\_\_\_ Monaten/Jahren.

8) Sind Sie **in der Vergangenheit wegen Magenbeschwerden bereits Untersuchungen** unterzogen worden?

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> Laborproben  |
| <input type="checkbox"/> einer Magenspiegelung                                    |
| <input type="checkbox"/> einem Bauch-Ultraschall                                  |
| <input type="checkbox"/> Atemtest zum Nachweis des Bakteriums Helicobacter Pylori |
| <input type="checkbox"/> anderes: _____   |

9) Hat Ihnen der Arzt **bei der heutigen Visite** einige der folgenden **Untersuchungen** **verschrieben**?

- |  |                               |                             |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Blutproben            | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| <input type="checkbox"/> Magenspiegelung       | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| <input type="checkbox"/> Bauch-Ultraschall     | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| <input type="checkbox"/> Andere Untersuchungen | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
|  | wenn ja, welche _____         |                             |

10) Hat Ihnen der Arzt **bei der heutigen Visite eine Therapie** verschrieben?

- |                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja       |
|                               | <input type="checkbox"/> wenn ja, |

welche \_\_\_\_\_

11) Hat Ihnen der Arzt **bei der heutigen Visite allgemeine Ratschläge** zur Linderung der Oberbauchbeschwerden gegeben?

- |                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
|-------------------------------|-----------------------------|

**Herzlichen Dank fuer Ihre Mitarbeit**

## 9. Referenzen

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1446.
2. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Who consults with dyspepsia? results from a longitudinal 10 yr follow up study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(5):957-965).
3. Ford AC, Marwaha A, Sood R et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64:1049-1057.
4. Talley N, Colin Jones F, Kock KL, Kock M, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterolo int* 1991; 4:145-160.
5. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, et al: Rome IV – Gastroduodenal Disorders. *gastroenterology* 2016 pii: S0016-5085(16)00177-3)
6. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, De Giorgio R, Barbara G. Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia. *Am j gastroenterol* 1999, 94. 2080-2085.
7. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. What es the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin gastroenterol Heopatol.* 2010; 8(10):830-837.
8. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
9. North of England dyspepsia Guideline Development Group: *Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care*, 1. Agust 2004.
10. Madisch A, Hotz J: *Gesundheitsoekonomische Aspekte der funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms.* *Gesund oekon Qual manag* 2000;5:32-5.
11. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Initial poor quality of life and new onset of Dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow up study. *Gut* 2007;56:321-7.

12. Chen TS, Luo JC, Chang FY. Psychosocial-spiritual factors in patients with functional dyspepsia. A comparative study with normal individuals having the same endoscopic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22 75-80.
13. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10 year follow up study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:012-21.
14. Bharucha AE, Camilleri M, Burton DD et al (2014) Increased nutrient sensitivity and plasma concentration of enteral hormones during duodenal nutrient infusion in functional dyspepsia. *Am j gastroenterol* 109:1910-1920.
15. Marciari L, Cox EF, Pritchard ASE et al (2015) Additive effects of gastric volumes and macronutrient composition on the sensation of postprandial fullness in humans. *Eur J Clin Nutr* 69:380-384
16. Talley NJ, Ford AC (2015) Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 373:1853-1863.
17. Aro P, Talley NJ, Johansson SE et al (2015) Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow up study. *Gastroenterology* 148:928-937.
18. Elli L, Tomba C, Branchi F et al (2016) Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 8:84.
19. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM et al (2017) Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.*
20. Vanheel H, Vicario M, Vantuytsel T et al (2014) Impaired duodenal mucosal integrity and lowgrade inflammation in functional dyspepsia. *GUT* 63: 262-271.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA et al (2017) Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 66:6-30.
22. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al (2015) Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 64:1353-1367.

23. Spiller R, Lam C (2012) An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiom. *J Neurogastroenterol Motil* 18: 258-268.
24. Feinle-Bisset C, Azpiroz F (2013) Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev gastroenterol Hepatol* 10:150-157
25. K. Schuette, C. Schulz, P. Malfertheiner. Funktionelle Dyspepsie. *Der Gastroenterologe* 2018 13:98-105.
26. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, bercik P et al (2017) Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane database Syst rev*.
27. Ford AC, Marwaha A, Sood R et al (2017) Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 66:411-420.
28. Talley NJ, Locke GR, Saito YA et al (2015) Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 149:340-349.
29. Tack J, Ly HG, Carbone F et al (2016) Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin gastroenterol Hepatol* 14:385-392.
30. Tan VP, Liu KS, Lam FY et al (2017) Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment pharmacol Ther* 45:767-776.
31. Camilleri M, Mccallum RW, tack J et al (2017) Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized placebo-controlled study. *Gastroenterology* 153: 1240-1250.e2
32. Enck P, Azpiroz F, Guarner F, Malagelada JR: Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterol* 1994; 107, 1345-51.
- 33 Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P. initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane database Syst rev* 2005; 19; CD00196.
34. Madisch A, Miehke S, labenz J: management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6577-81.

35. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with herbal drug preparation STW 5. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-87.
36. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G: functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32:467-73.
37. Talley NJ: functional Dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. *Gut and Liver* 2017; 3: 349-57.
38. Locke III G.R. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1998; 12 435-442
39. Tognoni G, Alli C, Avanzini F, Bettelli G, et al. Randomised clinical trials in general practice: lesson from a failure. *BMJ* 1991; 303: 969-971.
40. Wilson S, Delaney BC, Roalfe A, et al. Randomised controlled trials in primary care: a case study. *BMJ* 2000; 321:24-27.
41. Penston JG, Pounder RE. A survey of dyspepsia in Great Britain. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 889-895.
42. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takaia J. General practitioner's approach to dyspepsia. Survey of consultation frequencies, treatment and investigations. *Scand j Gastroenterol* 1996; 31: 648-653.
43. Maconi G, Tosetti C, Stanghellini V. Dyspeptic symptoms in primary care. An observational study in general practice. *Eur J of Gastroenterol & Hepatol* 2002; 14: 985-990.
44. Bodger K, Daly MJ, Heatley RV. Prescribing patterns for dyspepsia in primary care. a prospective study of unselected general practitioners. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 889-895.
45. Mj van Bommel, M E numans, NJ de Wit, W A B Stalman. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice – a one year database survey. *Postgrad med J* 2001; 77: 514-518.
46. Kurata J, Nogawa A, Chen Y, et al. Dyspepsia in primary care: perceived causes, reasons for improvement, and satisfaction care. *J Fam Pract* 1997; 44: 281-8.

47. Shaib Y, El Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2210-2216.
48. Lu CL, Lang HC, et al. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 402-411.
49. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2290-2299.
50. Martin RM, Lim AG, Kerry SM, et al. Trends in prescribing PPI in primary care. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 12: 797-805.
51. Waldon I, Jacobs JA. Effects of multiple roles on women's health. Evidence from a national study. *Women Health* 1989; 15:3-19.
52. Ohlsson B. The role of smoking and alcohol behaviour in management of gastrointestinal disorders. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 31 (2017): 545-552.
53. Ford AC, Marwaha A, Ruchit S, et al. Global prevalence of and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1049-1057.
54. Carbone F, Tack J, et al. Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis*. 2014; 32:222-229.
55. Stanghellini V, Tosetti C, De Giorgio R. Dyspepsia and dyspepsia subgroups. Not all the roads lead to Rome. *Dig Liver Dis* 2002; 34:316-318.
56. Moayyedi P, Lacy BE, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017 Jul; 112(7): 988-1013