

Heute noch ein Problem in der hausärztlichen Praxis?

Peer
Reviewed

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (HP) ist eine der häufigsten chronischen Infektionen beim Menschen, wobei die Übertragung am ehesten im Kindesalter stattfindet (1). In der Schweiz wird die Prävalenz auf ca. 12% geschätzt, liegt bei im Ausland geborenen Personen aber sicher höher (2). HP hat wesentliche pathophysiologische Bedeutung bei gastroduodenalen Ulkuserkrankungen (90–95% der duodenalen sowie 60–90% der gastralen Ulzera sind HP-positiv) (3,4) und ist Mitverursacher einer Vielzahl weiterer Erkrankungen, darunter des MALT-Lymphoms (5) und des Adenokarzinoms des Magens (6). HP wird deshalb von der WHO auch als Karzinogen der Klasse I klassifiziert (7). In diesem Artikel werden die aktuelle Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen Praxis vorgestellt.

Die Entdeckung von HP durch B.J. Marshall und J.R. Warren 2005 hat einen Paradigmenwechsel in der Gastroenterologie zur Folge gehabt, dessen Bedeutung mit der Vergabe des Nobelpreises der Medizin an diese Forscher gewürdigt wurde. Die aktuell empfohlenen Indikation für die HP-Testung sind in Tabelle 1 zusammengestellt (8,9).

Welcher Test bei welchem Patienten

Grundsätzlich werden invasive (Biopsieentnahme mit Histologie ggf. Immunhistologie und PCR) und nicht-invasive Testmethoden (Stuhlantigen, C13-Atemtest, Serologien und Atemtest) unterschieden. Serologien sind selten sinnvoll, da sie nicht zwischen aktiver Infektion und erfolgreicher Eradikation unterscheiden können. Für die Praxis ist der Stuhlantigen-Test zu empfehlen, der unkompliziert ist und eine hohe Testgenauigkeit aufweist. Als Alternative kann auch der Atemtest mit vergleichbaren Testcharakteristika und Kosten eingesetzt werden. Wichtig ist, dass die Testung unter optimalen Bedingungen erfolgt: Zur Vermeidung falsch-negativer Ergebnisse sollten Protonenpumpenhemmer (PPI) 2 Wochen und antibiotische Therapien 4 Wochen vor Testung unbedingt abge-

setzt werden (10). Ob eine Endoskopie mit Biopsieentnahme indiziert ist, wird v.a. bei Patienten mit unspezifischen dyspeptischen Beschwerden kontrovers diskutiert. Für eine frühe Endoskopie (scope-and-treat) spricht eine höhere Symptomverbesserung und Patientenzufriedenheit, allerdings zu Lasten höherer Kosten gegenüber einer nicht-invasiven HP-Testung (test-and-treat) (11). Eine Endoskopie ist aber sicherlich zwingend indiziert bei Patienten > 50 Jahren oder wenn Warnsymptome wie Gewichtsverlust, Anämie, Dysphagie oder eine gastrointestinale Blutung bestehen (8,9).

Therapie

Für die Eradikation von HP gibt es unzählige Schemata, die sich in Bezug auf Medikamentenkombinationen und Zeitdauer stark unterscheiden. In der Schweiz gut etabliert sind u.a. die italienische (Metronidazol, Clarithromycin und PPI) und französische (Amoxicillin, Clarithromycin und PPI) Triple-Therapie, insbesondere für den primären Eradikationsversuch. Weiter gibt es 4er-Kombinationen, die als konkomitante (Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin und PPI), als sequentielle (Amoxicillin und PPI, dann Metronidazol, Clarithromycin und PPI) oder als Hybrid-Quadrupeltherapie (Amoxicillin und PPI, dann Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin und PPI) angewendet werden können. Im englischsprachigen Raum wird zudem häufig die Bismuth-haltige Quadrupeltherapie (Metronidazol, Tetracyclin, Bismuth und PPI) eingesetzt. Die Einführung des Bismuth-haltigen Kombinationspräparates Pylera® ist in der Schweiz für 2018 geplant, es kann aber bereits jetzt in Deutschland gegen Rezept bezogen werden. Die Eradikationsraten mit Pylera® sind ausgesprochen gut (>90%) (12,13). Nachteilig ist allerdings, dass 3x4 Tabletten Pylera® pro Tag sowie 2x1 Tablette eines PPIs (insgesamt also 14 Tabletten/Tag) eingenommen werden müssen, um eine ausreichende Dosis zu erreichen.

In den letzten Jahren haben zunehmende Antibiotikaresistenzen zu schlechteren Eradikationsraten geführt, wobei die Clarithromycinresistenz der entscheidende Faktor ist (14). Die Prävalenz



Dr. med. Lara Hitz
Liestal



PDDr. med. Emanuel Burri
Liestal

TAB. 1 Indikation für die HP-Testung

Helicobacter pylori-Testung empfohlen	
Ulzeraerkrankungen	
• MALT-Lymphom des Magens	
• Magenfrühkarzinome	
• (Funktionelle) Dyspepsie	
• Langfristige Einnahme von NSAR	
• Eisenmangel/Eisenmangelanämie	
• ITP (Idiopathische thrombopenische Purpura)	
• Vitamin B12-Mangel (*)	
Helicobacter pylori-Testung umstritten	
• Erstgradige Verwandte von Patienten mit einem Magenkarzinom	
• Lymphozytäre Gastritis	
• Hyperplastische Polypen	
• Langfristige Einnahme von Aspirin	
*) Nur Maastricht V/Florence Consensus Report	

TAB. 2 Aktuelle Empfehlung zur Wahl der H. pylori – Eradikationstherapie		
	In CH geboren, keine häufige Macrolideinnahme	Im Ausland geborene Personen (aus Ländern mit vermuteter oder nachgewiesener hoher Clarithromycinresistenz) oder früher häufige Macrolideinnahme
First-line	14 Tage 3-fach Therapie (Clarithromycin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g, PPI 2x20–40mg) <u>Penicillinallergie:</u> Clarithromycin 2x500mg, Metronidazol 3x500mg, PPI 2x20–40mg	14 Tage 4-fach Therapie (Amoxicillin 2x1g, Metronidazol 3x500mg, Clarithromycin 2x500mg, PPI 2x20–40mg) <u>Penicillinallergie:</u> Bismuth-haltige 4-fach Therapie*)
Second-line	14 Tage Levofloxacin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g, PPI 2x20–40mg oder Bismuth-haltige 4-fach Therapie*)	14 Tage Levofloxacin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g, PPI 2x20–40mg oder Bismuth-haltige 4-fach Therapie*)
Third-line	Resistenzgerecht	Resistenzgerecht

*) Pylera®

der Resistenzen variiert regional stark, weshalb Therapieempfehlungen immer auch der lokalen Resistenzlage angepasst werden müssen (10). Für die Schweiz gibt es leider nur limitierte Daten, die Clarithromycin-Resistenz wird aber bei in der Schweiz geborenen Personen tief geschätzt ($\leq 15\%$), während sie bei Personen aus dem Ausland höher liegt ($\geq 15\%$) (15,16). Die häufige Metronidazolresistenz ist klinisch weniger relevant (15,16); tritt sie jedoch zusammen mit einer Clarithromycinresistenz auf, führt dies bei nicht-Bismuth-haltigen Therapien zu schlechteren Eradikationsraten (19). Resistenzen gegen Amoxicillin sind dagegen kaum beschrieben ($< 5\%$) (20). Tabelle 2 gibt eine Empfehlung zur Wahl der H. pylori-Eradikationstherapie basierend auf den aktuellen internationalen Richtlinien ab (8,9).

Eradikationskontrolle und Therapieversagen

Führt man eine Eradikationstherapie durch, dann sollte deren Erfolg auch nachgeprüft werden. Wichtig ist dabei, wie oben bereits erwähnt, der richtige Untersuchungszeitpunkt und die korrekten Testvoraussetzungen (2 Wochen keine PPI, 4 Wochen keine Antibiotikatherapie). Bei Therapieversagen sollte eine Zweitlinien-Therapie erfolgen (Tab. 2) und bei erneutem Misserfolg muss zwingend eine erneute Gastroskopie mit Biopsie zum Nachweis einer Makrolidresistenz (PCR) oder Kultivierung mit vollständiger Resistenzbestimmung erfolgen.

Schlusswort

In den letzten Jahren ist die Prävalenz der Infektion deutlich gesunken, an klinischer Relevanz hat HP seit seiner Entdeckung jedoch nicht eingebüsst. Einerseits wird die Indikationsliste für eine Therapie fortlaufend ergänzt, andererseits erschweren Resistenzen eine erfolgreiche Eradikation zunehmend, womit HP auch in Zukunft ein aktuelles medizinisches Problem bleiben wird.

Take-Home Message

- ◆ Die Infektion mit *Helicobacter pylori* ist häufig und kann zu relevanten Folgeerkrankungen führen
- ◆ Die Liste der Indikationen für eine Eradikationstherapie wird stetig erweitert
- ◆ Die Bestimmung des Stuhlantigens ist eine einfache und zuverlässige Nachweismethode für *H. pylori*. Serologien sollten nur mit Vorsicht durchgeführt werden, da sie nicht zwischen aktiver Infektion und *St. n.* Eradikation unterscheiden können
- ◆ Eine Gastroskopie bei vermuteter *Helicobacter pylori*-Infektion ist nur dann notwendig, wenn Warnsymptome bestehen bzw. eine Folgeerkrankung der Infektion gesucht wird
- ◆ Bei der Wahl der Antibiotikatherapie zur *H. pylori*-Eradikation sollte das Herkunftsland sowie früher durchgeführte Antibiotikatherapien berücksichtigt werden
- ◆ Eine Eradikationskontrolle sollte frühestens vier Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie sowie nach zweiwöchiger Pause des PPI erfolgen.

Dr. med. Lara Hitz

PD Dr. med. Emanuel Burri

Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland
Rheinstrasse 26, 4410 Liestal
emanuel.burri@ksbl.ch

☒ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Malaty HM, E.-K. A. (2002). Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*, S. 359; 931 – 5
2. Gruber D, Pohl D, Vavricka S, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Swiss tertiary care center experience challenges the age-cohort effect in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008 Dec;17(4):373-7
3. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:59-69
4. 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;359:14–22
5. Leontiadis GI, Ford AC, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection. *BMJ Clinical Evidence* 2009 ; 10 : 0406
6. Yoon SB , Park JM , Lim CH et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis . *Helicobacter* 2014; 19: 243 – 8.
7. IARC Working Group; IARC Working Group, editors. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100B. Biological Agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. *Helicobacter pylori*; pp. 385–436
8. William D Chey, MD , FACP, Grigorio . Leontiadis, MD, PhD, Colin W. Howden, MD, FACP and Steven F. Moss, MD, FACP, ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017 Feb;112(2):212-239
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut 2017;66:6-30.
10. Megraud F1, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption Gut 2013; 62: 34-42
11. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* 'test and treat' or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838–44.
12. Miehke S, Frederking D, Günther T, Glocker E, Eisele B, Andresen V, Schröder S, Morgner A. Efficacy of three-in-one capsule bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice in a multinational patient population. *Helicobacter*. 2017 Dec;22(6).
13. Pérez-Arellano E, Rodríguez-García MI, Galera Rodenas AB, de la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 17.
14. Luther J, Higgins PD , Schoenfeld PS et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability . *Am J Gastroenterol* 2010; 105 : 65 – 73 .
15. Yuen B, Zbinden R, Fried M, Bauerfeind P, Bernardi M. Cultural recovery and determination of antimicrobial susceptibility in *Helicobacter pylori* by using commercial transport and isolation media. *Infection* 2005;33:77-81
16. Soltermann A, Perren A, Schmid S, Eigenmann F, Güller R, Weber KB, Meier J, Eichenberger P, Komminoth P. Assessment of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance mutations in archival gastric biopsy samples, *Swiss medical weekly*, 2005 May 28;135(21-22):327-32
17. Dore MP, Leandro G , Realdi G et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 68 – 76
18. Fischbach L, Evans EL . Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* . *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 343 – 57
19. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177– 86.
20. Shiota S, Reddy R , Alsarraj A et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 : 1616 – 24 .