

Gastroenterologe 2010 · 5:269–278  
 DOI 10.1007/s11377-009-0389-9  
 © Springer-Verlag 2010

**Redaktion**

G. Gerken, Essen  
 R. Schmid, München  
 H.-J. Schulz, Berlin



**Punkten Sie online auf**

**CME.springer.de**

**Teilnahmemöglichkeiten**

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

**Zertifizierung**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Hinweis für Leser aus Österreich**

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

**Kontakt und weitere Informationen**

Springer-Verlag GmbH  
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie  
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg  
 E-Mail: [cme@springer.com](mailto:cme@springer.com)  
[CME.springer.de](http://CME.springer.de)

**C. Prinz**

Medizinische Klinik 2, Abteilungen für Gastroenterologie und Hepatologie, Diabetologie und Endokrinologie, HELIOS Klinikum Wuppertal,  
 Klinikum der Privaten Universität Witten/Herdecke, Wuppertal

# Helicobacter pylori

## Leitliniengerechte Therapie in Theorie und Praxis

**Zusammenfassung**

Die Diagnostik und die Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion haben sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Statt einer generellen Test-and-treat-Strategie sieht man zunehmend differenziertere Behandlungsmethoden. Praktisches Problem war in vielen Fällen, dass nach dem Versagen einer initialen Antibiotikatherapie häufig nicht sinnvolle Kombinationen eingesetzt wurden. Im Jahr 2009 ist eine neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion erschienen. Verschiedene Expertengruppen aus Gastroenterologie, Mikrobiologie und Rheumatologie haben neue Rahmenbedingungen und konkrete Therapieempfehlungen für die Infektion mit dem Bakterium Helicobacter pylori im Magen gegeben. Die Statements sind nach „Soll-“ und „Kann-Empfehlungen“ gruppiert; die Konsensmeinung ist in verschiedene Untergruppen unterteilt. Die neue S3-Leitlinie spezifiziert die Therapieindikationen hinsichtlich der First- und Second-Line-Verfahren und gibt nun neben unterschiedlicher Therapiedauer (7 Tage bei First Line, 10 Tage bei Second Line nach Therapieversagen) auch konkrete Schemata an. Vor der Therapie werden zwei positive diagnostische Verfahren gefordert, weil die Prävalenz in Deutschland sinkt. Dazu stehen neben dem Schnelltest und der histologischen Untersuchung nun auch der 13-C-Atemtest und Stuhltests mit exzellenter Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. Probiotika können den Therapieerfolg gerade bei längerer Antibiotikaeinnahme verbessern; zukünftig wird Wismut möglicherweise wieder eine stärkere Rolle spielen, da Antibiotikaresistenzen gegenüber Metronidazol und Clarithromycin zunehmen.

**Schlüsselwörter**

S3-Leitlinie · Helicobacter-pylori-Eradikation · Probiotika · PPI-Therapie · Antibiotikaresistenz

## Helicobacter pylori · Guidelines compatible treatment in theory and practice

**Abstract**

The diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infections have substantially changed in recent years. Instead of a general test-and-treat strategy, differentiated treatment methods are increasingly being used. Practical problems in many cases were that a useful combination was often not employed after the failure of an initial antibiotic treatment. In 2009 new guidelines on the diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infections were published. Various expert groups from gastroenterology, microbiology and rheumatology provided new general frameworks and concrete treatment suggestions for Helicobacter pylori infections of the stomach. The statements are grouped according to „should“ and „can“ recommendations and the consensus opinion is divided into various subgroups. The new S3 guidelines specify the therapy indications with respect to first and second line procedures and now give different durations of therapy (7 days for first line, 10 days for second line after treatment failure) as well as concrete algorithms. Before treatment two positive diagnostic procedures are required because the prevalence in Germany is decreasing. In addition to the rapid test and histological investigations, the 13-C breath test and stool tests with excellent sensitivity and specificity are also now available. Probiotics can improve therapy success especially for long-term antibiotic regimes and in the future bismuth could again play an increasingly more important role because antibiotic resistance to metronidazol and clarithromycin is increasing.

**Keywords**

S3 guidelines · Helicobacter pylori eradication · Probiotics · Proton pump inhibitor (PPI) therapy · Antibiotic resistance

Die Leitlinien unterscheiden Soll-Empfehlungen und Kann-Empfehlungen

#### ► MALT-Lymphome

Sinnvolle Indikationsstellungen bei Kindern sind erosive Gastritis und chronische Eisenmangelanämie (Kann-Empfehlungen)

#### ► Sinkende Prävalenz

**Obwohl die Prävalenzrate in Deutschland sinkt, sind hier nach wie vor bis zu 30 Millionen Menschen mit *Helicobacter pylori* infiziert. Etwa 10–20% davon bekommen ein peptisches Ulkus. Nach der Auflistung der Indikationen werden im folgenden Beitrag die wichtigsten diagnostischen Verfahren und Therapien erörtert, die bei der H.-pylori-Infektion zum Einsatz kommen. Hierbei werden die Empfehlungen der neuen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) besonders berücksichtigt.**

### Indikationen zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation

Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion wurden bereits 1996 in eine Leitlinie der DGVS gegeben; neue Indikationsfelder im Jahr 2009 sind in **Tab. 1** wiedergegeben. Die Leitlinien unterscheiden Soll-Empfehlungen und Kann-Empfehlungen. Klare Indikation und damit ein klares „Soll“ oder „Muss“ ist bei Nachweis der H.-pylori-Infektion das Auftreten von Ulcus duodeni oder ventriculi (akute Ulzera, blutende Ulzera, als Narbe). Eindeutige Therapieindikationen sind weiterhin auch die ► **MALT-Lymphome** im frühen Stadium, also Lymphome, die auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt sind und ohne Nachweis von Lymphknotenvergrößerung bleiben.

Eine Kann-Empfehlung für die Eradikation besteht nach Resektion eines Magenkarzinoms und bei erstgradigen Verwandten von Magenkarzinompatienten. Diese Patienten – ebenso wie Patienten mit chronischer, korpusdominanter Korpusgastritis – werden jedoch als Risikopatienten mit besonderer Vordringlichkeit eingestuft.

In den Kann-Empfehlungen der neuen Leitlinien werden neuere Erkenntnisse berücksichtigt, aus denen hervorgeht, dass eine Eradikation bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura oder anderweitig nicht erklärbarer chronischer Eisenmangelanämie hilfreich sein kann.

Interessanterweise ist die Indikation bei Kindern und Jugendlichen durch pädiatrische Arbeitsgruppen weiter spezifiziert. Neben den pflichtgemäßen Eradikationsindikationen (Ulkus, Lymphom, Karzinomvorgeschichte) definieren Pädiater als sinnvolle Indikationsstellungen die erosive Gastritis, aber auch die chronische Eisenmangelanämie (Kann-Empfehlungen).

Ein Eradikationsprinzip nach dem „Test-and-treat-Schema“ fand keine generelle Zustimmung. Patienten, die seit mehr als 6 Wochen Acetylsalicylsäure (ASS) oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten und keine Probleme erkennen lassen, sollten ebenfalls nicht generell endoskopiert und ggf. eradiziert werden.

### Diagnostik

Die aktuelle Leitlinie fordert übereinstimmend positive Ergebnisse in mindestens zwei Tests für eine zuverlässige positive Diagnose (**Tab. 2**). Der Grund hierfür liegt in der niedrigen und weiter ► **sinkenden Prävalenz** der H.-pylori-Infektion in industrialisierten Ländern. Bei sinkender Prävalenz fällt

**Tab. 1** Indikationen zur Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion<sup>a</sup>

#### Soll-Empfehlung (Therapie obligat)

- Ulcus duodeni oder ventriculi, akut oder Narben, blutend
- MALT-Lymphom (Therapie der 1. Wahl mit kurativer Intention)
- Ulkusblutung, auch unter ASS/NSAR-Komedikation

#### Kann-Empfehlungen (Therapieempfehlungen)

##### 1. Risikopatienten:

- Verwandte ersten Grades von Magenkarzinompatienten
- Patienten mit Pangastritis oder korpusprädominanter Gastritis
- Nach Resektion eines Magenfrühkarzinoms

##### 2. Andere Indikationen (Empfehlungsgrad A, Konsens):

- Asymptomatische Gastritis, als Karzinomprophylaxe oder vor geplanter ASS- oder NSAR-Therapie
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Chronische Eisenmangelanämie, nicht anderweitig erklärbar.
- Lymphozytäre Gastritis, Morbus Ménétrier
- Erosive Gastritis im Kindesalter
- Funktionelle Dyspepsie (Erfolgsquote: 4–6%)

<sup>a</sup>DGVS-Leitlinien 1996, 2009 (<http://www.dgvs.de>).

**Tab. 2** Klinische relevante Diagnostik und Therapieverfahren entsprechend der DGVS-S3-Leitlinie (2009)

- Mindestintervalle für Testung: 2 Wochen nach PPI-Gabe, 4 Wochen nach Eradikation
- Zuverlässige Diagnose durch zwei unabhängige Testverfahren (z. B. Schnelltest, Histologie, Atemtest oder Stuhltest); bei Ulkusanachweis reicht ein Verfahren
- Eine vorgeschaltete (kurzfristige) PPI-Therapie gefährdet den Therapieerfolg nicht
- Bei blutendem Ulkus sollte die Eradikationstherapie nach Aufnahme der Oralisierung durchgeführt werden
- Indikationen für Kinder und Jugendliche: Ulkus, Lymphom, erosive Gastritis, Karzinom bei Verwandten, chronische Eisenmangelanämie

auch der positive prädiktive Wert, dass die Infektion auch wirklich vorliegt. Insbesondere bei jüngeren Patienten sind niedrige Prävalenzen zu erwarten. Bei Patienten, die anlässlich einer Endoskopie eine H.-pylori-Diagnostik erhalten sollen, ist die Kombination von ► **Ureaseschnelltest und Histologie** geeignet, um den Erreger nachzuweisen. Eine Kultur ist nur angezeigt, wenn eine Resistenzbestimmung notwendig ist. Sind Ureaseschnelltest und Histologie diskrepant, wäre ein nichtinvasiver Test hinzuzuziehen. Allerdings wird weitläufig die histologische Kombination von H.-pylori-Nachweis und einer typischen H.-pylori-Gastritis als ausreichend spezifisch angesehen, eine spezialisierte histopathologische Beurteilung vorausgesetzt [8]. Daher sollte eine zuverlässige Diagnose auf H.-pylori-Infektion durch zwei unabhängige Testverfahren (z. B. Schnelltest, Histologie, Atemtest oder Stuhltest) durchgeführt werden. Bei Ulkusanachweis reicht ein Verfahren.

Hinsichtlich der Diagnostik haben sich in mehreren Studien wichtige Informationen ergeben, die eine entsprechende klinische Vorbereitung verlangen. Offensichtlich kann die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) vor der Eradikation den Test verfälschen. Daher sind als Mindestintervalle für die Testung 2 Wochen nach PPI-Gabe gefordert worden, sowie 4 Wochen nach Eradikation. Innerhalb dieser Testintervalle macht die Testung auf *Helicobacter* keinen Sinn.

Dagegen gefährdet eine vorgeschaltete PPI-Therapie den Therapieerfolg bei Beginn der Tripeltherapie offenbar nicht. Ebenso sollte bei blutendem Ulkus die Eradikationstherapie nach Aufnahme der Oralisierung durchgeführt werden. Eine unmittelbare intravenöse Gabe der Antibiotika ist also nicht dringend notwendig.

### Helicobacter-pylori-Eradikation im Kindesalter

Im Kindesalter sind zahlreiche Reservemedikamente der Eradikationstherapie wie Wismutsalze, Tetracyclin, Gyrase-Hemmer und Rifabutin nicht zugelassen oder sogar kontraindiziert. Daher sollte bei Kindern mit der ersten Therapie eine möglichst hohe Eradikationsrate erreicht werden. Durch einen primären Erfolg werden auch Faktoren wie Angst vor erneuten Endoskopien zur Biopsiegewinnung bei unklarer Resistenzlage gegenstandslos. Darüber hinaus erspart man den Kindern weitere Therapiezyklen mit ihren Nebenwirkungen.

Der Erfolg einer Therapie hängt vor allem von der Empfindlichkeit der Erreger gegen die eingesetzten Antibiotika, von Dosis und Dauer der Medikation und der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme ab. Eine Resistenz gegen Clarithromycin ist hochprädiktiv für ein Therapieversagen, wenn Clarithromycin Bestandteil des Therapieerregimes ist [4].

Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von *H. pylori* haben große Unterschiede in verschiedenen Regionen aufgezeigt. So fand sich in einer europäischen Multicenterstudie mit 1037 Kindern und Jugendlichen vor erster Therapie, dass Kinder aus Südeuropa häufiger clarithromycinresistente Keime aufwiesen als Kinder aus Nord-, Ost- oder Mitteleuropa (adjustierte Odds-Ratio 2,25; 95%-Konfidenzintervall 1,3–3,3; [1]). Innerhalb einer geographischen Region waren jüngere Kinder (<6 Jahre) signifikant häufiger mit clarithromycinresistenten Stämmen infiziert. Eine vorausgegangene Monotherapie mit Makroliden der neuen Generation, z. B. bei Infektionen der Atemwege, erhöht die Wahrscheinlichkeit bei einem H.-pylori-infizierten Patienten, dass Mutanten mit Makrolidresistenz vorliegen. Bei den aus Deutschland eingeschlossenen Kindern dieser Studie fand sich bei 20% eine primäre Clarithromycinresistenz, ein deutlich höherer Prozentsatz als bei Studien von Erwachsenen in Deutschland [15]. Im Kindesalter sollte daher generell eine antibiotische Testung vorab erfolgen. Bei Erwachsenen wird eine Kultur spätestens nach dem zweiten Therapieversagen empfohlen, ist aber nach dem ersten Versagen sinnvoll, wenn eine erneute Endoskopie ansteht. Die Leit-

### ► Ureaseschnelltest und Histologie

PPI-Gabe vor Eradikation kann den Test verfälschen

Bei Kindern muss mit der ersten Therapie eine möglichst hohe Eradikationsrate erreicht werden

Eine Resistenz gegen Clarithromycin ist hochprädiktiv für ein Therapieversagen

Im Kindesalter sollte generell eine antibiotische Testung vorab erfolgen

Schon 1994 wurde *H. pylori* von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft

#### ► Pangastritis

Die Eradikation von *H. pylori* hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern

Ein Massenscreening in Deutschland wäre nicht kosteneffektiv

**Tab. 3** Eradikation als Karzinomprophylaxe (*Helicobacter*-Update 2009)

- Bei von Geburt an <i>H.-pylori</i> -negativen Patienten ist die Entstehung eines distalen Magenkarzinoms unwahrscheinlich
- S3-Leitlinie 2008: Eradikation bei Risikopatienten ist sinnvoll: korpusdominante Gastritis, Verwandte ersten Grades (Kann-Empfehlung)
- In prospektiven Studien konnte eine <i>H.-pylori</i> -Eradikation jedoch nur bei denjenigen Patienten die Entstehung eines Karzinoms verhindern, die keine schweren histologischen Veränderungen wie Atrophie, Metaplasie oder Dysplasie zeigten
- Eine sinnvolle Eradikationsstrategie im Stadium der asymptomatischen Gastritis sollte daher möglichst in frühen Infektionsjahren stattfinden und könnte dadurch die Krebsentstehung verhindern

linie empfiehlt zwar, dass die Testung auf Empfindlichkeiten nicht generell ab dem ersten Versagen durchgeführt wird; beschreibt aber die Möglichkeit der frühen Testung als generell sinnvoll. Da sich die Resistenzlage für Clarithromycin in aktuellen Studien zunehmend verschlechtert, erscheint es in der Tat richtig, bereits im Vorfeld auf antibiotische Resistenzen zu testen.

### Eradikationstherapie als Karzinomprophylaxe

Der Zusammenhang zwischen einer *H.-pylori*-Infektion des Magens und dem Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms vom intestinalen wie diffusen Typ konnte beim Menschen, aber auch im Tiermodell eindrucksvoll nachgewiesen werden. Schon 1994 wurde *H. pylori* von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft [14]. Das Risiko der Karzinomentstehung hängt aber auch von Wirts-, Umwelt- und bakteriellen Virulenzfaktoren ab. Eine *H.-pylori*-Eradikation verhindert auch die Progression bzw. das Neuauftreten von prä-/parakanzerösen Veränderungen wie intestinaler Metaplasie und Atrophie (■ **Tab. 3**). Das proximale Magenkarzinom unterliegt einer anderen Ätiologie als das distale Magenkarzinom [2, 9, 11].

Die ► **Pangastritis** und die korpusdominante *H.-pylori*-Gastritis weisen dabei im Vergleich zu intestinaler Metaplasie und Atrophie ein höheres Risiko für die Magenkarzinomentstehung auf. Die korpusdominante *H.-pylori*-Gastritis findet sich signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten und bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom. Die Eradikation von *H. pylori* hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern.

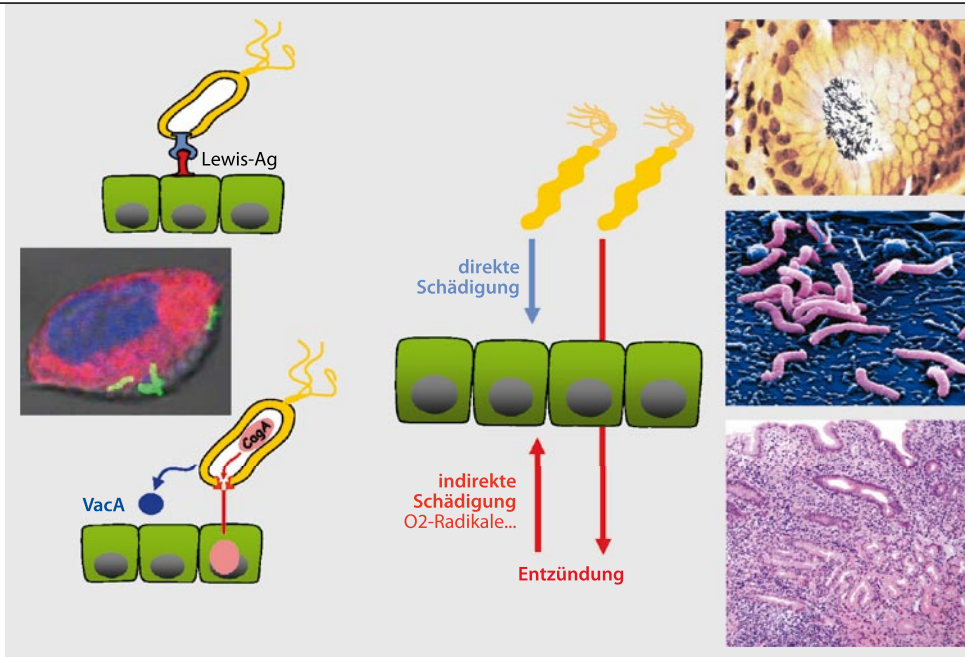
Entscheidend für die Effizienz der *H.-pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [16]. Sie ist vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der *H.-pylori*-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland vermutlich nicht kosteneffektiv. Die Kosteneffizienz der prophylaktischen *H.-pylori*-Eradikation erhöht sich, wenn die gleichzeitige Prävention weiterer *H.-pylori*-assoziierter Erkrankungen (Ulcus ventriculi/duodeni, MALT-Lymphom) berücksichtigt wird.

### Molekulare Faktoren

*Helicobacter pylori* bindet an Blutgruppenantigene vom Typ Lewis-Antigene und erhält dadurch einen unmittelbaren Kontakt zur Epithelzelle im Magen (■ **Abb. 1**). Der Keim indiziert durch einen Injektionsapparat CagA-Proteine, die das Zytoskelett verändern und dadurch zur Zerstörung beitragen. Es kommt zu direkten und ebenso zu indirekten Schädigungen durch granulozytäre und lymphozytäre Infiltration. Schließlich resultiert eine Schleimhautdestruktion, eine Hypochlorhydrie und daraus möglicherweise eine spezielle Karzinomentstehung.

Die Leitlinie vom Jahr 2009 diskutiert die Eradikation von *Helicobacter pylori* als Karzinomprophylaxe kritisch. Zunächst ist festzuhalten, dass bei *H.-pylori*-negativen Patienten von Geburt an die Entstehung eines distalen Magenkarzinoms unwahrscheinlich ist [12]. Auf der anderen Seite wurde in prospektiven Studien gezeigt, dass eine Eradikation von *H. pylori* die Entstehung des Karzinoms nur bei denjenigen Patienten verhindert, die noch keine schweren histologischen Veränderungen wie Atrophie, Metaplasie oder Dysplasie zeigen (■ **Tab. 3**).

Daher wird in der Leitlinie die Eradikation bei Patienten mit *H.-pylori*-induzierter Gastritis (auch bei Patienten innerhalb einer Risikogruppe der korpusdominanten Gastritis) nur als mögliche The-



**Abb. 1** ▲ *Helicobacter pylori* und Schleimhautschaden: Typ-I-Karzinogen

rapie gesehen – es handelt sich also um eine Kann-Empfehlung. Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass eine sinnvolle Eradikationstherapie im Stadium der asymptomatischen Gastritis in frühen Infektionsjahren stattfinden sollte, damit die Krebsentstehung möglichst sicher verhindert werden kann. Immerhin mit dem Empfehlungsgrad A definiert die Leitlinie somit, dass die asymptomatische chronische *Helicobacter-pylori*-Infektion einer Eradikationsbehandlung unterzogen werden kann. (Bei älteren Patienten, insbesondere bei Patienten über 75 Jahre, ist die Eradikation als Karzinomprophylaxe nur bedingt effektiv.)

### Rolle von Probiotika

Der zusätzliche Einsatz von Probiotika kann den Eradikationserfolg verbessern. Hierfür gibt es mehrere Gründe:

- Beeinflussung der Bakterienadhärenz,
- Verhinderung von antibiotikaassoziierten Diarrhöen,
- Verbesserung der Patientencompliance,
- Verkürzung der Therapiedauer.

### NSAR- und ASS-assoziierte Schleimhautschäden

Zahlreiche Studien belegen, dass NSAR dosisabhängig zu gastroduodenalen Ulzera (15–20%) mit vermehrtem Auftreten von ► **Blutungen** (1–4%) führen. Als Risikofaktoren für eine obere gastrointestinale Blutung gelten neben dem Alter (über 60 bzw. 65 Jahre) männliches Geschlecht, eine frühere gastrointestinale Blutung bzw. eine Anamnese von gastroduodenalen Ulzera, eine orale Antikoagulation und die Einnahme von Kortikosteroiden.

Prospektiv randomisierte doppelblinde Studien haben belegt, dass das Risiko für solche Blutungen durch die Einnahme von PPI signifikant gesenkt werden kann. Von vielen Experten wird die Gefahr einer „Untertherapie“ (einem Patienten wird die PPI-Komedikation unter NSAR-Therapie vorenthalten) höher eingeschätzt als eine Übertherapie, da NSAR insbesondere bei älteren Patienten eingesetzt werden [3, 5, 13]. Dem stehen aktuelle Beobachtungen entgegen, dass gerade eine Komedikation mit Clopidogrel Interaktionen mit sich bringt: Gerade bei der Gabe von Omeprazol fallen die Clopidogrelspiegel im Blut ab. Die PPI-Medikation wird daher zunehmend kritisch diskutiert; ist aber insbesondere bei den Hochrisikogruppen wie Ulkusanamnese und Ulkusblutung unabdingbar (■ **Tab. 4**).

Die Eradikationsstrategie im Stadium der asymptomatischen Gastritis ist nur in frühen Infektionsjahren sinnvoll

### ► Vermehrte Blutungen

Das Blutungsrisiko kann durch die Einnahme von PPI signifikant gesenkt werden

Die PPI-Medikation ist in den Hochrisikogruppen weiterhin unabdingbar



Die Leitlinie empfiehlt, nur NSAR-naive Patienten zu testen und ggf. zu eradizieren

Die Zweitlinientherapie sollte generell über 10 Tage erfolgen

- **First-Line-Therapie**
- **Second-Line-Therapie**
- **Tripeltherapie**

Die französische und die italienische Tripeltherapie sind etwa gleich effektiv

**Tab. 4 Helicobacter-pylori-Eradikation bei NSAR/ASS-Therapie? (S3-Leitlinie 2009)**

<b>NSAR- oder ASS-naive Patienten</b>	Eradikation möglich; Testung auf H. pylori und Eradikation vor Beginn aber nicht generell empfohlen
<b>Patienten, die seit langem NSAR/ASS erhalten</b>	Bei guter Verträglichkeit der NSAR/ASS: keine Eradikationsempfehlung
<b>Blutung unter NSAR</b>	PPI-Gabe; Testung auf H. pylori und ggf. Eradikation
<b>PPI-Prophylaxe bei NSAR-Anwendern</b>	Alter über 60 Jahre, Blutungs- oder Ulkusanamnese, gleichzeitige Antikoagulation mit ASS, Kortikoidmedikation
<b>Komedikation von ASS und Plavix</b>	PPI-Gabe

ASS Acetylsalicylsäure, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, PPI Protonenpumpenhemmer.

Bereits in Voruntersuchungen [7] wurde gezeigt, dass es eine unterschiedliche Induktion von Helicobacter und NSAR hinsichtlich der Entstehung von Ulzera gibt. In Metaanalysen zeigt sich, dass insbesondere Patienten, die H.-pylori-positiv sind und gleichzeitig dauerhaft NSAR einnehmen, zu etwa 50% Ulzera im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts entwickeln. Dagegen weisen Patienten, die NSAR einnehmen, ohne H.-pylori-infiziert zu sein, offensichtlich nur zu etwa 20% Ulzerationen auf. Von daher erscheint es sinnvoll, Patienten, die dauerhaft NSAR nehmen (insbesondere jugendliche Patienten), auf H. pylori zu testen und ggf. zu therapieren. Allerdings bleibt anzumerken, dass diese Eradikationstherapie nur einen Teil der Ulzera und der Ulkuskomplikationen verhindert. Deswegen empfiehlt die Leitlinie, nur NSAR-naive Patienten zu testen und ggf. zu eradizieren. Patienten die seit langem NSAR erhalten, sollten bei guter Verträglichkeit allerdings nicht generell mit einer H.-pylori-Eradikationstherapie behandelt werden. Stattdessen wird empfohlen, dass NSAR-Anwender in folgenden Fällen eine PPI-Prophylaxe erhalten sollen:

- Alter über 60 Jahre,
- Blutungs- oder Ulkusanamnese,
- gleichzeitige Antikoagulation mit ASS oder Kortikoiden.

Eine generelle PPI-Gabe wird auch bei Patienten empfohlen, die eine Komedikation aus ASS und Plavix erhalten.

### Therapieschemata bei antibiotischer Resistenz

Nach den neuesten wissenschaftlichen Daten sind zunehmende Resistenzen gegenüber Clarithromycin (5–8%) und Metronidazol (bis 30%) beobachtet worden. Als Erstlinienschema in Deutschland wird aber nach wie vor die Tripeltherapie mit einem PPI, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol empfohlen. Bei Versagen dieser Therapie kommen die in **Tab. 5** aufgeführten Reserveschemata in Betracht. Die Zweitlinientherapie sollte generell über 10 Tage erfolgen. Probiotika wie Lacteol können den Eradikationserfolg verbessern (vor allem durch Reduktion der Nebenwirkungen bei Amoxicillingabe) und sind daher sowohl bei der Erstlinientherapie als auch insbesondere bei der Zweitlinientherapie zusätzlich möglich.

Die S3-Leitlinie der SGVS definiert ein neues Regime zur **First-Line-Therapie** und zur **Second-Line-Therapie** (**Tab. 5**). Als First-Line-Therapie werden solche Schemata bezeichnet, die in erster Linie bei dem nicht vorbehandelten Patienten zur Anwendung kommen. Des Weiteren wurden die französische und die italienische **Tripeltherapie** definiert. In dem französischen wie auch in dem italienischen Schema wird zunächst über 7 Tage therapiert, als Basis ist in beiden Schemata die Therapie mit Clarithromycin (2-mal 500 mg bzw. 2-mal 250 mg) angegeben. Bei der französischen Therapieform wird Amoxicillin verabreicht, bei der italienischen Metronidazol. Beide Schemata sind etwa gleich effektiv mit einer Eradikationswahrscheinlichkeit von etwa 85%, allerdings durch unterschiedliche Nebenwirkungen belastet.

Wenn eines dieser Verfahren versagt, dann kommt die Second-Line-Therapie zur Anwendung. Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen sollte aber nach dem Versagen eines dieser beiden Schemata eine gezielte weitere Therapie erfolgen: Gab es vorher eine italienische Therapie, so wird Metronidazol durch Amoxicillin und gleichzeitig Clarithromycin durch Levofloxacin und Rifabutin ersetzt (Übersicht **Tab. 5**). Wenn es vorher französische Tripeltherapien gab, ersetzt man Clarithromycin durch Levofloxacin, Rifabutin oder Metronidazol. Wichtig ist, dass man die Second-Line-Therapie nun über 10 Tage appliziert, wo durch eine Verbesserung des Therapieerfolgs erzielt wird.

**Tab. 5** Therapeutische Sequenzen in der *Helicobacter-pylori*-Therapie. Empfehlungen der S3-Leitlinie 2009 (www.dgvs.de/Leitlinien)

<b>First Line: Tripeltherapie</b>		
<i>„Französische“ Tripeltherapie</i>		
PPI	2 × tgl.	7 Tage
Clarithromycin	2 × 500 mg	7 Tage
Amoxicillin	2 × 1000 mg	7 Tage
<b>oder „Italienische“ Tripeltherapie</b>		
PPI	2 × tgl.	7 Tage
Metronidazol	2 × 400–500 mg	7 Tage
Clarithromycin	2 × 250–500 mg	7 Tage
<b>Second Line: erste Runde Tripeltherapie gescheitert</b>		
<i>Vorher italienische Tripeltherapie</i>		
PPI	2 × tgl.	10 Tage
Amoxicillin	2 × 1000 mg	10 Tage
Levofloxacin	1 × 500 mg	10 Tage
<b>oder</b>		
PPI	2 × tgl.	10 Tage
Amoxicillin	2 × 1000 mg	10 Tage
Rifabutin	2 × 150 mg	10 Tage
<i>Vorher französische Tripeltherapie</i>		
PPI	2 × tgl.	10 Tage
Amoxicillin	2 × 1000 mg	10 Tage
Levofloxacin	1 × 500 mg	10 Tage
<b>oder</b>		
PPI	2 × tgl.	10 Tage
Amoxicillin	2 × 1000 mg	10 Tage
Rifabutin	2 × 150 mg	10 Tage
<b>oder</b>		
PPI	2 × tgl.	10 Tage
Amoxicillin	3 × 1000 mg	10 Tage
Metronidazol	3 × 500 mg	10 Tage

Bei Amoxicillinallergie: Amoxicillin durch Rifabutin ersetzen.

## Nebenwirkungen

Die Therapie der *H.-pylori*-Infektion führt nicht zur Induktion oder Verstärkung der Refluxerkrankung, wie aktuelle Metaanalysen zeigen. Einen Zusammenhang mit der Karzinogenese im Ösophagus und der vorhergehenden *Helicobacter-pylori*-Infektion ist nicht gesichert, es besteht auch kein Hinweis für die Induktion von Nahrungsmittelallergien, für die Entstehung einer Demenz oder einer Impotenz.

## Fazit für die Praxis

Nach Diagnose einer *H.-pylori*-Infektion ist besonders darauf zu achten, ob therapeutisch eine Kann- oder eine Soll-Empfehlung vorliegt. Letztere betrifft vor allem:

- Ulcus duodeni oder ventriculi,
- MALT-Lymphom (frühes Stadium),
- Ulkusblutungen (auch unter ASS/NSAR-Komedikation).

Bei Soll-Empfehlungen ist die Behandlung obligat. Zu beachten sind die zunehmenden Antibiotikaresistenzen. Sollte die Erstlinientherapie scheitern, muss nach den Empfehlungen der DGVS eine etwas längere, 10-tägige Second-Line-Therapie zum Einsatz kommen. Gravierende Nebenwirkungen dieser Therapien sind nicht bekannt.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. C. Prinz

Medizinische Klinik 2, Abteilungen für Gastroenterologie und Hepatologie, Diabetologie und Endokrinologie, HELIOS Klinikum Wuppertal, Klinikum der Privaten Universität Witten/Herdecke  
Heusnerstr. 40, 42283 Wuppertal  
christian.prinz@helios-kliniken.de

**Interessenkonflikt.** Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Drumm B, Koletzko S, Oderda G (2000) Helicobacter pylori infection in children: A consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30: 207–213, 1–17
2. Ekström AM, Eriksson M, Hansson LE et al (1999) Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 59: 5932–5937
3. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W et al (2007) Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the target lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 133: 57–64
4. Kalach N, Benhamou PH, Campeotto F et al (2000) Clarithromycin resistance and eradication of Helicobacter pylori in children. *Int J Cancer* 87: 322–327
5. Labenz J, Blum AL, Bolten WW et al (2002) Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 51: 329–335
6. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al (1996) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312: 1563–1566
7. Huang JQ et al (2002) Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359: 14–22
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al (2007) Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 56: 772–781
9. Miehke S, Kirsch C, Agha-Amiri K et al (2000) The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 87: 322–327
10. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ et al (2006) Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 101: 701–710
11. Stoicov C, Saffari R, Cai X et al (2004) Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 341: 1–17
12. Uemura et al (2001) Helicobacter pylori epidemiology and gastric cancer development in Japan. *N Engl J Med* 345: 784–789
13. Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al (2000) Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 46: 27–31
14. WHO/IARC (1994) Infection with Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 61: 177–240
15. Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P et al (2002) Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 51: 705–709
16. Wong BC, Lam SK, Wong WM et al (2004) Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 187–194



# CME-Fragebogen

## kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

### Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

### Bei der *Helicobacter-pylori*-Eradikation im Kindesalter ...

- ☐ sollte eine Testung der Keime auf antibiotische Resistenzen vor Beginn der Behandlung erfolgen.
- ☐ sollte nach dem Test-and-treat-Verfahren auch ohne endoskopische Untersuchung unmittelbar eine Therapie eingeleitet werden.
- ☐ ist die Resistenzlage gegenüber Clarithromycin sehr günstig, weniger als 5% der Kinder zeigen Resistenzen.
- ☐ sind Tetracycline und Rifabutin sinnvolle Medikamente der Second-Line-Therapie.
- ☐ erhöht eine vorausgegangene Therapie mit Makroliden das Ansprechen.

### Die Dauer der Second-Line-Therapie nach Versagen der First-Line-Therapie beträgt laut S3-Leitlinie der DGVS von 2009 ...

- ☐ 7 Tage.
- ☐ 10 Tage.
- ☐ 14 Tage.
- ☐ 3 Tage.
- ☐ 21 Tage.

### Welche Antibiotikakombinationen sind *nicht* Teil der empfohlenen First- oder Second-Line-Eradikationstherapie-schemata bei *Helicobacter-pylori*-Infektion?

- ☐ Clarithromycin und Amoxicillin.
- ☐ Metronidazol und Clarithromycin.
- ☐ Levofloxacin und Clarithromycin.

- ☐ Rifabutin und Amoxicillin.
- ☐ Levofloxacin und Amoxicillin.

### Welche Aussage zur NSAR-Therapie ist richtig?

- ☐ Patienten, die NSAR einnehmen, sind generell auf *Helicobacter-pylori*-Infektion zu testen.
- ☐ Vor einer geplanten NSAR-Dauertherapie ist bei Vorliegen von Risikofaktoren eine Dauertherapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) zu prüfen.
- ☐ Vor einer NSAR-Therapie ist nur bei Auftreten von Blutungen zu handeln.
- ☐ Eine Eradikation während einer NSAR-Therapie verhindert die Ulkuserkrankung.
- ☐ Rund 90% der Patienten mit NSAR- und *Helicobacter-pylori*-Positivität entwickeln ein Ulkus.

### Ein 50-jähriger Patient, dessen Vater an einem Magenkarzinom verstorben ist, stellt sich mit anhaltenden Oberbauchschmerzen ambulant vor. Welche Aussage ist falsch?

- ☐ Im Rahmen einer Endoskopie sollte der *Helicobacter-pylori*-Nachweis durch die Histologie und einen Ureaseschnelltest erfolgen.
- ☐ Wenn der Patient mit PPI vorbehandelt ist, kann der Ureaseschnelltest falsch-negativ sein.
- ☐ Auf die Endoskopie kann verzichtet werden, wenn eine *Helicobacter*-serologie erfolgt.

- ☐ Falls der Patient eine *Helicobacter*-positive Antrumgastritis hat, kann man ihm eine Eradikation empfehlen.
- ☐ Eine Eradikation kann man prinzipiell Verwandten 1. Grades von Magenkarzinompatienten empfehlen.

### Welche Aussage zur *Helicobacter-pylori*-Infektion ist falsch?

- ☐ Die Inzidenzen des Magenkarzinoms und auch der *Helicobacter-pylori*-Infektion in Deutschland sind niedrig.
- ☐ Eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation verhindert präkanzeröse Veränderungen im Magen.
- ☐ Die *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei MALT-Lymphomen im Magen ist obligat.
- ☐ Auch von Geburt an *Helicobacter-pylori*-negative Patienten entwickeln häufig ein Magenkarzinom.
- ☐ Die korpusdominante *Helicobacter-pylori*-Gastritis kommt signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten vor.

### Welche Aussage zur Magenkarzinomentstehung ist falsch?

- ☐ *Helicobacter pylori* ist ein Kanzerogen der Klasse 1 (WHO).
- ☐ Die Hypochlorhydrie nach *Helicobacter-pylori*-Infektion ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor bei der Karzinomentstehung.
- ☐ CagA-Proteine führen zur direkten und indirekten Zellschädigung.

- ☐ Ein Magenkarzinom kann nur bei Patienten ohne schwere histologische Veränderungen (z. B. Atrophie) verhindert werden.
- ☐ Im Tierversuch lies sich kein Zusammenhang zwischen *Helicobacter-pylori*-Infektion und Magenkarzinomentstehung feststellen.

### Ein sinnvolles Standardschema zur Second-Line-Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion nach „italienischer Tripeltherapie“ ist:

- ☐ Protonenpumpenhemmer (PPI) 2-mal tgl., Clarithromycin 2-mal 500 mg, Amoxicillin 2-mal 1000 mg
- ☐ PPI 2-mal tgl., Clarithromycin 2-mal 500 mg, Metronidazol 2-mal 500 mg
- ☐ PPI 2-mal tgl., Amoxicillin 2-mal 1000 mg, Rifabutin 2-mal 150 mg.
- ☐ PPI 2-mal tgl., Amoxicillin 3-mal 1000 mg, Meronidazol 3-mal 500 mg.
- ☐ PPI 4-mal tgl., Amoxicillin 3-mal 1000 mg, Clarithromycin 3-mal 500 mg

### *Helicobacter-pylori*-Diagnostik: Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Ein serologischer *Helicobacter-pylori*-Nachweis sollte generell durchgeführt werden.
- ☐ Eine Testung (Stuhltest) zur Kontrolle auf Eradikationserfolg sollte 2 Wochen nach Eradikation erfolgen.
- ☐ Initial sollte jeder Patient nach dem Test-and-treat-Prinzip behandelt werden.

- ☐ Eine Helicobacter-pylori-Kultur bei Erwachsenen ist sinnvoll, wenn auch die Second-Line-Therapie versagt.
- ☐ Der Ureaseschnelltest ist nicht zum sicheren Helicobacter-pylori-Nachweis geeignet.

**Probiotika können den Eradikationserfolg verbessern, weil ...**

- ☐ ein direkter toxischer Effekt auf Helicobacter pylori besteht.
- ☐ die Verträglichkeit der Antibiotikakombinationen erhöht wird.
- ☐ Synergie mit der Wirkung der PPI entsteht.
- ☐ Diarrhöen häufiger auftreten.
- ☐ eine Resistenzbildung verhindert wird.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](http://CME.springer.de) verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)

**CME.springer.de**  
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte

 **Springer Medizin**

## Abonnenten sammeln kostenlos CME-Punkte

Ihre Fachzeitschrift bietet Ihnen in jeder Ausgabe einen Fortbildungsbeitrag, der mit 3 CME-Punkten zertifiziert ist. Wenn Sie Abonnent sind, ist die Teilnahme auf CME.springer.de für Sie kostenlos.

So einfach geht's:

### ➤ 1. Registrieren

Um Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig mit Ihrer Abonummer registrieren. Sind Sie bereits registriert, können Sie unter *Meine Daten* > *Abo hinzufügen* ihre Abonummer hinterlegen. Sie finden diese auf Ihrem Adressticket.

### ➤ 2. Beitrag auswählen

Wählen Sie die gewünschte Fortbildungseinheit aus und Klicken Sie auf *teilnehmen*. Sie können nun den Zeitschriftenbeitrag als PDF herunterladen und lesen oder direkt den Fragebogen beantworten.

### ➤ 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Ob Sie Ihr Wissen auffrischen möchten, oder sich auf die Facharztprüfung vorbereiten – mit den CME-Beiträgen von Springer sind Sie immer auf dem neuesten Stand.

[CME.springer.de](http://CME.springer.de)

