

Helicobacter-pylori-Update

Wie sich so manche Endoskopie einsparen lässt

Bei Patienten mit peptischen Ulzera bringt die Eradikation von *Helicobacter pylori* Heilung.

Bei Nichtulkus-Dyspepsie ist die Beziehung zu dem Bakterium jedoch sehr viel weniger eindeutig. In vielen Fällen ist eine einwöchige Tripeltherapie mit einem Protonenpumpenhemmer und zwei Antibiotika ausreichend.

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* hat den Umgang mit Leiden an peptischem Ulkus revolutioniert: Ein Ulkus bei positivem H.-pylori-Nachweis lässt sich durch die Eradikation des Erregers zur Abheilung bringen, Ernährungsweise, Stress und Lebensstilfaktoren spielen demgegenüber kaum mehr eine Rolle, schreiben die Autorinnen dieses Updates zur *Helicobacter-pylori*-Diagnostik und -Therapie im «American Family Physician».

In der Allgemeinpraxis haben allerdings die meisten Patientinnen und Patienten eine undifferenzierte Dyspepsie und kein dokumentiertes peptisches Ulkus. Dann stellt sich die Frage, ob und wie man nach *Helicobacter* suchen soll.

Die Dyspepsie lässt sich in drei Kategorien einteilen:

- ulkusähnlich: Im Zentrum stehen Schmerzen im Oberbauch
- dysmotilitätsähnlich: Symptome wie Völlegefühl im Oberbauch, rasche Sättigung, Blähungsgefühl, Nausea
- unspezifiziert: Symptomatik, die nicht in die beiden vorhergehenden Kategorien passt.

Die Symptome der Dyspepsie und einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) überlappen zwar beträchtlich, dennoch gelten die beiden Krankheitsbilder gewöhnlich als zwei distinkte Entitäten.

Der Anteil der Dyspepsiepatienten, die mit *Helicobacter pylori* infiziert sind, schwankt erheblich. In Nordamerika rechnet man beispielsweise mit 30 Prozent, in Entwicklungsländern mit 80

Merksätze

- Eine «Test-and-treat»-Strategie wird für Patienten mit Dyspepsiesymptomen empfohlen, da so Endoskopien und langfristige antisekretorische Therapien reduziert werden können.
- Eine *Helicobacter*-Eradikation wird bei peptischen Ulzera empfohlen, um Rezidive und erneute Blutungen zu verhüten.
- Medikamentöse Eradikationsbehandlungen kürzerer Dauer sind eine Option, da dank besserer Compliance ähnliche Eradikationsraten erreicht werden wie unter der traditionellen zweiwöchigen Therapie.
- Der ¹³C-Urea-Atemtest ist bei Kindern mit vermuteter *Helicobacter*-Infektion die zuverlässigste nichtinvasive Untersuchung.

bis 90 Prozent. Zudem sind weitere Risikofaktoren für eine H.-pylori-Infektion bekannt: schlechte sozioökonomische Lebensumstände, grosse Familien und möglicherweise auch eine ethnische und genetische Prädisposition.

Initiale Abklärung

«Idealerweise» müsste man alle Dyspepsiepatienten einer Endoskopie zuführen. Diese Empfehlung geben die meisten heutigen Richtlinien jedoch nicht und schlagen stattdessen eine «Test-and-Treat»-Strategie vor, also die Durchführung eines (nichtinvasiven) Tests und die Eradikationsbehandlung bei positivem Befund.

Dieses Vorgehen ist vertretbar bei jüngeren Patienten (< 45 bis 55 Jahre, je nach Guideline), die keine Alarmzeichen («red flags») für Malignom oder kompliziertes Ulkus aufweisen (z.B. Dysphagie, rasche Sättigung, anhaltendes Erbrechen, Anorexie, Gewichtsverlust > 10% des Körpergewichts, Meläna, Rektalblutung, palpable Masse, vorangegangenes Ulkusleiden, Ikterus, Familienanamnese für Magenkrebs).

Mehrere neuere ökonomische Studien zeigen, dass die Test-and-treat-Strategie zur Symptomlinderung führt und im Ver-

Tabelle 1: **Diagnostische Untersuchungen auf Helicobacter pylori**

	Sensitivität	Spezifität	Nützlichkeit
Invasiv			
Endoskopie mit Biopsie			diagnostische Strategie der Wahl bei Kindern mit persistierenden oder schweren Oberbauchsymptomen
Histologie	> 95%	100%	Sensitivität vermindert durch PPI, Antibiotika oder wismuthaltige Präparate
Ureaseaktivität	93 bis 97%	> 95%	Sensitivität vermindert durch PPI, Antibiotika oder wismuthaltige Präparate
Kultur	70 bis 80%	100%	technisch anspruchsvoll
Nichtinvasiv			
Serologie auf Immunglobulin G	85%	79%	Sensitivität und Spezifität mit grossen Schwankungen; positives Resultat kann noch Monate nach Eradikation weiterbestehen
Urea-Atemtest	95 bis 100%	91 bis 98%	erfordert zusätzliche Konsultation; Sensitivität reduziert durch PPI, Antibiotika und wismuthaltige Präparate; zuverlässiger Test zur Heilungskontrolle; bester nichtinvasiver Test bei Kindern, aber mehr falschpositive Ergebnisse bei Säuglingen und unter Sechsjährigen als bei älteren Kindern und Adoleszenten
H.-pylori-Stuhl-Antigen	91 bis 98%	94 bis 99%	Kontrolltest 7 Tage nach Therapie ist zuverlässig; Sensitivität vermindert durch PPI, Antibiotika und wismuthaltige Präparate; unabhängig vom Alter einfach durchzuführen; mögliche Alternative zum Urea-Atemtest; monoklonale Antikörpertests am verlässlichsten

gleich zu anderen Vorgehensweisen kosteneffektiv ist. Eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie fand, dass die Test-and-treat-Strategie im Vergleich zur prompten Endoskopie bei Dyspepsiepatienten sowohl die Zahl benötigter Endoskopien als auch antisekretorischer Medikamente reduzierte.

Für die Diagnostik stehen verschiedene invasive und nichtinvasive Möglichkeiten mit unterschiedlichen Trefferraten sowie Vor- und Nachteilen zur Verfügung (Tabelle 1).

Unter ambulanten Bedingungen erscheint die Immunglobulin-G-Serologie verlockend. Sie ist aber weniger treffsicher als die Antigenbestimmung aus dem Stuhl oder der Urea-Atemtest. Zur Therapiekontrolle eignet sich die Serologie ohnehin nicht, da sie noch monatelang positiv bleibt.

Potenzieller Nutzen der Eradikationstherapie

In einer Metaanalyse von 34 Studien bei Patienten mit *Duodenalulzera* war die H.-pylori-Eradikation plus antisekretorische Therapie der alleinigen Säurehemmung überlegen; die «Number needed to treat» (NNT) war 14. Die einmalige H.-pylori-Eradikation war hinsichtlich der Ulkusrezidivprophylaxe ebenso effektiv wie eine Langzeit-Säurehemmung und wesentlich effektiver als keine Behandlung.

In einer Metaanalyse von 13 Studien bei Patienten mit *Magenulzera* ergab sich hinsichtlich der Abheilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eradikation plus Säurehem-

mung und alleiniger antisekretorischer Behandlung. Rezidive waren nach Eradikation jedoch signifikant seltener (NNT = 4). Bei Patienten, die nach der Initialbehandlung eines peptischen Ulkus langfristig antisekretorische Medikamente einnahmen, waren erneute Blutungen seltener, wenn eine H.-pylori-Eradikation durchgeführt worden war (1,6 vs. 5,6%, NNT = 25). Gesamthaft ergibt sich die Feststellung, dass die Eradikationsbehandlung das Risiko für ein Ulkusrezidiv und für Rezidivblutungen signifikant reduziert und weniger teuer ist als eine Langzeit-Säurehemmung. Nach der Eradikationstherapie ist eine Fortführung der antisekretorischen Erhaltungsbehandlung über zwei Wochen hinaus unnötig, ausser wenn gleichzeitig begleitende Symptome einer GERD vorliegen.

Ganz anders ist die Situation bei Patienten mit *Nichtulcus-Dyspepsie*. In dieser Situation bietet die H.-pylori-Eradikation höchstens einen kleinen und äusserst variablen symptomatischen Nutzen. Eine Metaanalyse von 10 Studien fand keinen Vorteil hinsichtlich der Symptomlinderung, ein systematischer Review von 17 Studien errechnete jedoch einen kleinen, aber statistisch signifikanten Nutzen mit einer NNT von 18. In Gegenden mit geringer H.-pylori-Prävalenz (zu denen auch die Schweiz gehört) empfehlen die Richtlinien des American College of Gastroenterology als Initialmassnahme bei Dyspepsie nur eine empirische säurehemmende Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) über vier bis acht Wochen.

Tabelle 2: **Medikamentöse Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie**

	Dosis	Dauer
ein Protonenpumpenhemmer (PPI):		14 Tage/mindestens 7 Tage*
Lansoprazol (Agopton®)	2 x 30 mg	
Omeprazol (Antramups® oder Generika)	2 x 20 mg	
Pantoprazol (Panozol®, Zurcal®)	2 x 40 mg	
Rabeprazol (Pariet®)	2 x 20 mg	
plus		
zwei Antibiotika:		14 Tage/mindestens 7 Tage*
Amoxicillin (Clamoxyl® und Generika)	2 x 1 g	
und		
Clarithromycin (Klacid® und Generika)	2 x 500 mg	

* 14 Tage galten lange Zeit als empfohlene Standarddauer. Neuere Studien haben auch für kürzere Kombinationstherapien befriedigende Eradikationsraten ergeben.

Für Patienten mit GERD konnte gezeigt werden, dass Helicobacter-Test und Eradikationsbehandlung die Symptome nicht bessern.

Bei mit Helicobacter pylori infizierten Individuen ist das Risiko für ein Magenkarzinom drei- bis sechsmal erhöht. Zwar gibt es Evidenz, dass die Eradikation die Magenschleimhautentzündung und die mögliche Entwicklung einer Schleimhautatrophie vermindert, und relativ kurzfristige Beobachtungen aus Japan deuten auch auf eine geringere Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Magenkrebs bei Patienten mit peptischen Magenerkrankungen hin, die heutige Datenlage spricht aber nicht dafür, mittels Helicobactereradikation eine Magenkrebsprävention bei sonst asymptomatischen Patienten zu versuchen.

Durchführung der Eradikationstherapie

Bis vor kurzem wurde allgemein eine Therapiedauer von 10 bis 14 Tagen empfohlen. Eine gängige Kombinationsmöglichkeit für eine Tripeltherapie mit einem PPI und zwei Antibiotika zeigt Tabelle 2. Wichtig erscheint, dass der gewählte PPI in täglich zwei Dosen eingenommen wird. Inzwischen sind auch Studien mit Kurzzeittherapien publiziert worden. So brachte es eine 7-tägige Tripeltherapie mit Clarithromycin/Amoxicillin/Lansoprazol auf eine Eradikationsrate von 90 Prozent, eine Viererkombination mit zusätzlich Metronidazol (Flagyl® und Generika) während 5 Tagen auf 89 Prozent. Obwohl nicht bewiesen, könnten kürzere Therapien potenziellen Nutzen bieten, wie bessere Compliance, weniger Nebenwirkungen und geringere Behandlungskosten.

In einer Metaanalyse von 52 Studien wurden Eradikationsbehandlung plus Säurehemmung (22%) mit alleiniger Säurehem-

mung (8%) im Hinblick auf die Nebenwirkungen verglichen. Es ergab sich eine Number needed to harm von 7 für die Helicobactereradikation. Häufigste Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. In Kombinationen, die Clarithromycin umfassen, kann ein bitterer oder metallischer Geschmack die Patienten stören. Eine Sonderstellung nimmt die H.-pylori-Eradikation bei Kindern ein. Hier ist die Endoskopie mit Biopsie die diagnostische Strategie der Wahl, allerdings nur bei persistierendem und schwerem Oberbauchschmerz. Dann sollte das Krankheitsgeschehen und die zugrunde liegende Ursache der Symptome nachgewiesen werden, und nicht bloss das Vorhandensein von Helicobacter pylori. Unter den nichtinvasiven Optionen ist der Urea-Atemtest die beste Methode und der Stuhlantigentest eine Al-

ternative. Beide sind auch verlässlich zur Beurteilung des Eradikationserfolgs. Die amerikanischen pädiatrischen Empfehlungen (wie auch diejenigen der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie) sehen eine Eradikationsbehandlung nur vor bei endoskopisch belegten Duodenal- oder Magenerkrankungen und histologisch dokumentierter Helicobacterinfektion. Eine andere Indikation ist ein positiver Helicobacternachweis bei vorangegangener peptischer Erkrankung und Eisenmangelanämie. Bei kindlicher Gastritis ist der Nutzen einer Eradikationsbehandlung nicht belegt. Die Therapie stützt sich ebenfalls auf PPI und Antibiotika in angepasster Dosierung, wobei Tripeltherapien auch bei Kindern und Adoleszenten Eradikationsraten über 90 Prozent erbrachten.

Das Rezidiv einer H.-pylori-Infektion ist definiert als positives Ergebnis eines Urea-Atemtests oder Stuhlantigentests sechs oder mehr Monate nach dokumentierter erfolgreicher Eradikationsbehandlung. Die Rezidivraten variieren weltweit, sind aber in entwickelten Ländern tiefer. Patienten mit infizierten Partnern scheinen kein höheres Rezidivrisiko zu haben. Für eine erneute Eradikationstherapie kommen medikamentöse Alternativen mit Wechsel der Antibiotika oder Erhöhung der Zahl der Wirkstoffe in Frage. Ob kürzere Eradikationsbehandlungen mit höheren Resistenzraten einhergehen, ist noch unbekannt.

Quelle: Adrienne Z. Ables, I. Simon, Emily R. Melton: Update on helicobacter pylori treatment. American Family Physician 2007; 75: 351-358.

Interessenkonflikte: keine

Halid Bas