

Helicobacter pylori – Diagnostik, Resistenzsituation und Therapie

Dr. rer. nat. Roland Pfüller, MDI-Laboratorien GmbH – MVZ, Berlin

Das von Warren und Marshall 1983 wiederentdeckte Bakterium Helicobacter pylori¹ ist ein obligat pathogenes gramnegatives gebogenes Stäbchen, das die Magenschleimhaut des Menschen besiedelt. Dort induziert der Erreger eine chronisch-aktive Typ-B-Gastritis, auf deren Grundlage sich die gastroduodenale Ulcuskrankheit, das Magenkarzinom und das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT (mucosa-associated-lymphoid tissue) -Typ entwickeln können³.

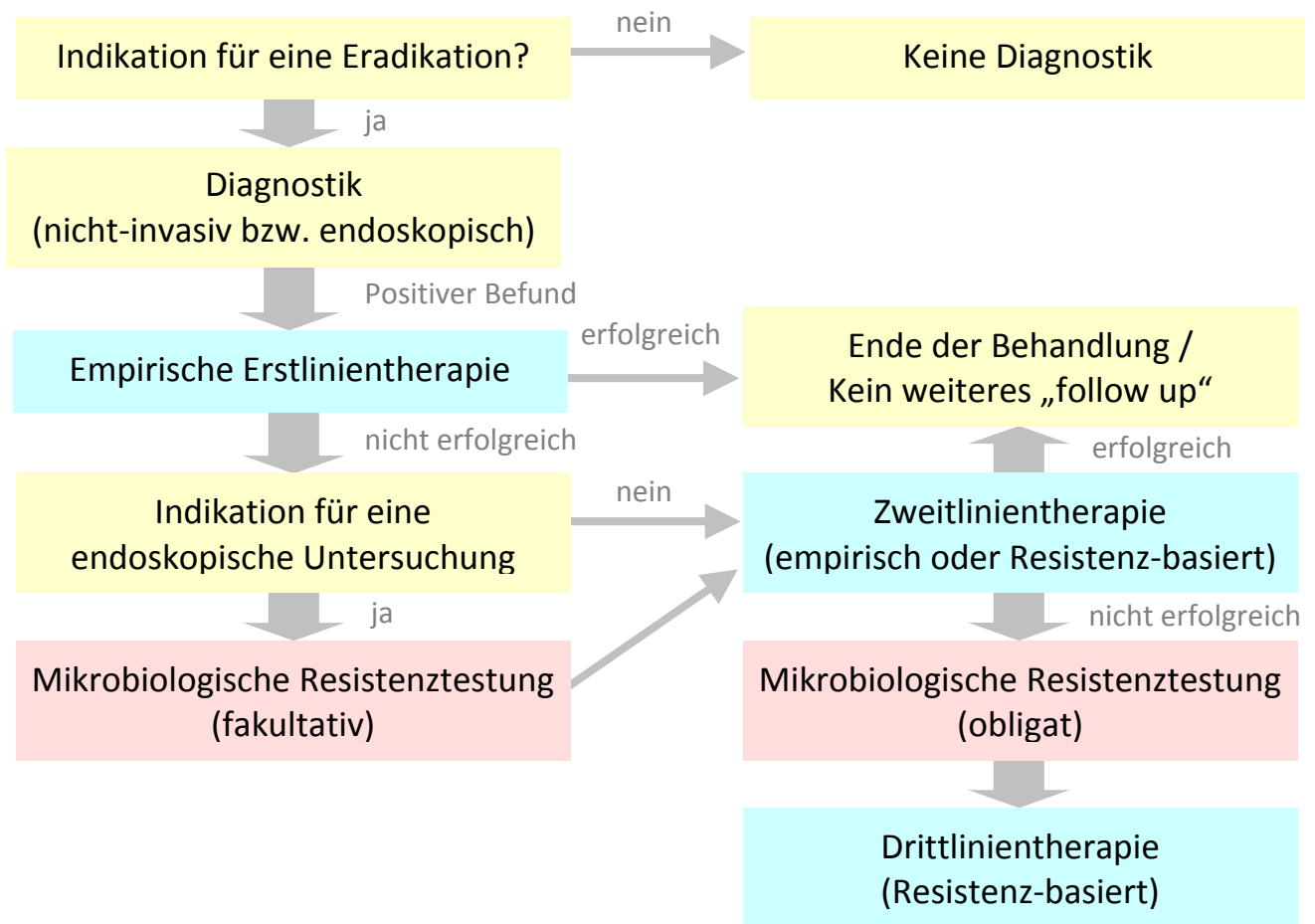
Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit diesem Bakterium infiziert. Damit ist die H.-pylori-Infektion eine der häufigsten bakteriellen Infektionen des Menschen. Die Infektion wird i. d. R. im Kindesalter in der Familie durch orale oder fäkal-orale Übertragung erworben. In Deutschland sind etwa 5 % der Kinder und 30 % der Erwachsenen infiziert. Bei Immigranten liegt die Rate deutlich höher (36 % - 86 %). In den letzten Jahren ist ein Rückgang der Infektionshäufigkeiten zu beobachten, der u. a. durch gute diagnostische und erfolgreiche therapeutische Maßnahmen bedingt ist⁴.

Diagnostik

Für die Diagnose der H.-pylori-Infektion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Man unterscheidet invasive und nichtinvasive Methoden. Während invasive Methoden an die Durchführung einer Endoskopie mit Entnahme von Magenschleimhautbiopsien gebunden sind, kann man mit nichtinvasiven Verfahren Stoffwechselprodukte, Zellbestandteile und Antikörper von/gegen H. pylori in Atemluft, Stuhlproben und im Serum nachweisen. Wichtig für das Vorgehen bei der H.-pylori-Diagnostik und der daraus resultierenden therapeutischen Maßnahmen ist die Unterscheidung zwischen einer Erstdiagnose bei antimikrobiell nicht vorbehandelten Patienten und dem H.-pylori-Nachweis bei Patienten mit bekannter Infektion und einer bereits erfolgten Eradikationstherapie. Ein weiterer Entscheidungspunkt für die Wahl eines geeigneten Testverfahrens ist die klinische Indikation. Für eine zuverlässige Diagnose sollten zwei Testergebnisse vorliegen. Das Zusammenspiel von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist in **Abb. 1** dargestellt.

Abb. 1

Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion (nach Lit. 7)



Erstdiagnose

Ist bei einem Patienten keine H.-pylori-Infektion bekannt und besteht keine Indikation für eine Endoskopie können nichtinvasive Verfahren, wie Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigen-Test und der Antikörpernachweis angewendet werden. Besteht jedoch bei einem Patienten mit nicht bekannter H.-pylori-Infektion eine Indikation für eine Endoskopie, sollten bei den gewonnenen Biopsien (Antrum und Corpus) ein Urease-Schnelltest und eine Histologie erfolgen. Auf die sehr aufwendige Erregerkultur mit Resistenzbestimmung kann zunächst verzichtet werden. Bei positiver Diagnostik und relevanter klinischer Symptomatik wird eine empirische Erstlinientherapie nach aktueller Leitlinie³ durchgeführt, die in etwa 85 % - 90 % der Fälle eine erfolgreiche Eradikation des Erregers bewirken kann. Eine Therapiekontrolle sollte sechs Wochen nach Eradikationstherapie und zwei Wochen nach Protonenpumpeninhibitor-Therapie (PPI) mittels nichtinvasiven Methoden, wie Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigen-Test, erfolgen. Eine Serodiagnostik ist für diesen Zweck nicht geeignet.

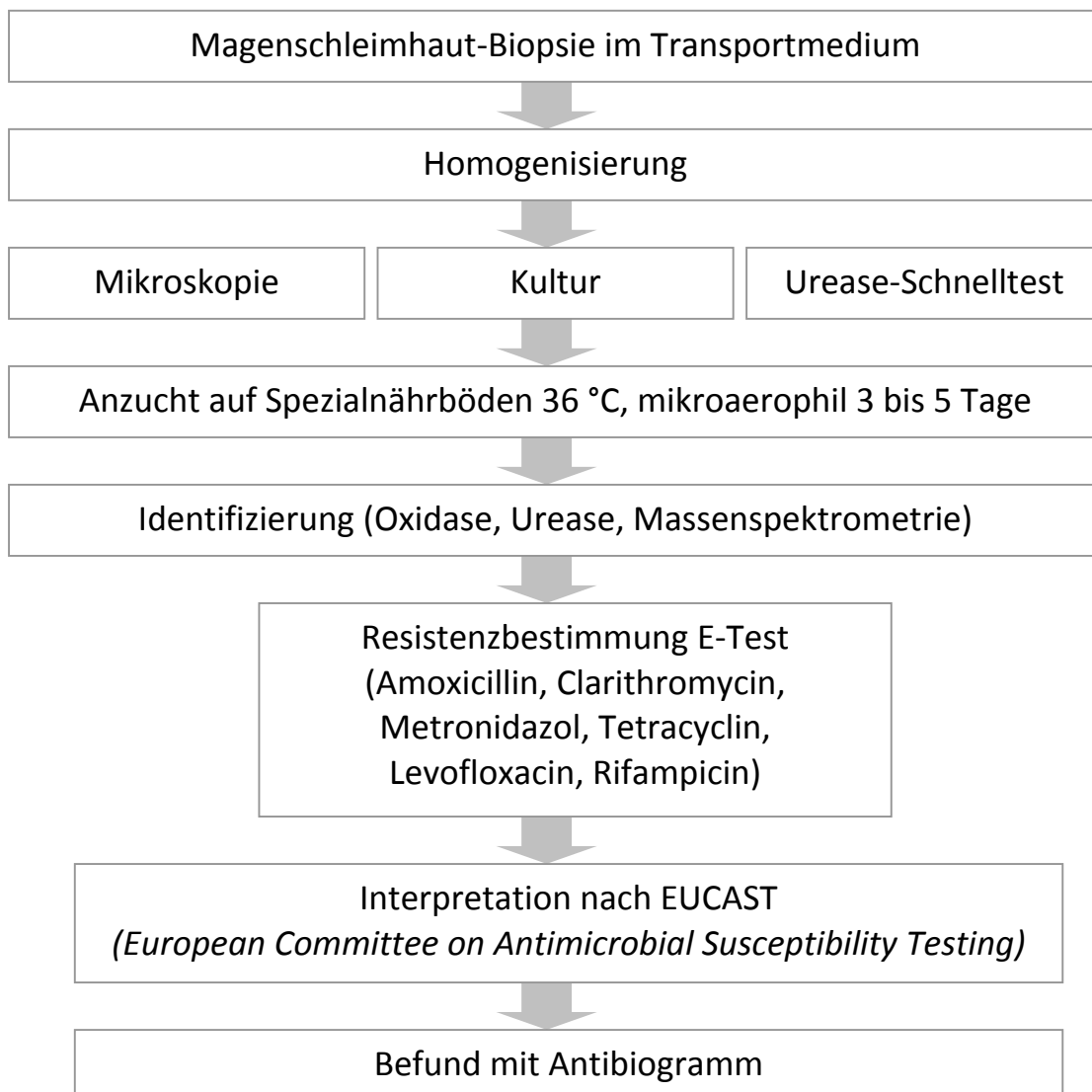
Bekannte Infektion

Bei ein- oder mehrfach vorbehandelten Patienten sollte der Schwerpunkt der Diagnostik auf die Bestimmung der Antibiotikaresistenz gelegt werden. Die Gewinnung von Biopsien ist hierfür Voraussetzung. Die Bearbeitung der Biopsien erfolgt in einem spezialisierten mikrobiologischen Labor. Besonders wichtig für ein schnelles zuverlässiges Ergebnis ist die Präanalytik.

H. pylori ist ein sehr empfindliches Bakterium, das lange Transportzeiten nicht überlebt. Deshalb muss ein Transport der möglichst frischen Biopsien in einem geeigneten Transportmedium erfolgen. Die Probe sollte am Tag der Endoskopie gekühlt oder bei Raumtemperatur das Labor erreichen und dort sofort verarbeitet werden. Das Prozedere der Untersuchung ist in **Abb. 2** dargestellt. Im Ergebnis sollte dem Einsender das Resistenzverhalten gegenüber den Wirkstoffen Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol, Tetracyclin, Levofloxacin und Rifampicin mitgeteilt werden.

Abb. 2

Diagnostische Prozedere beim kulturellen Nachweis *H. pylori*



Resistenzsituation und Therapie

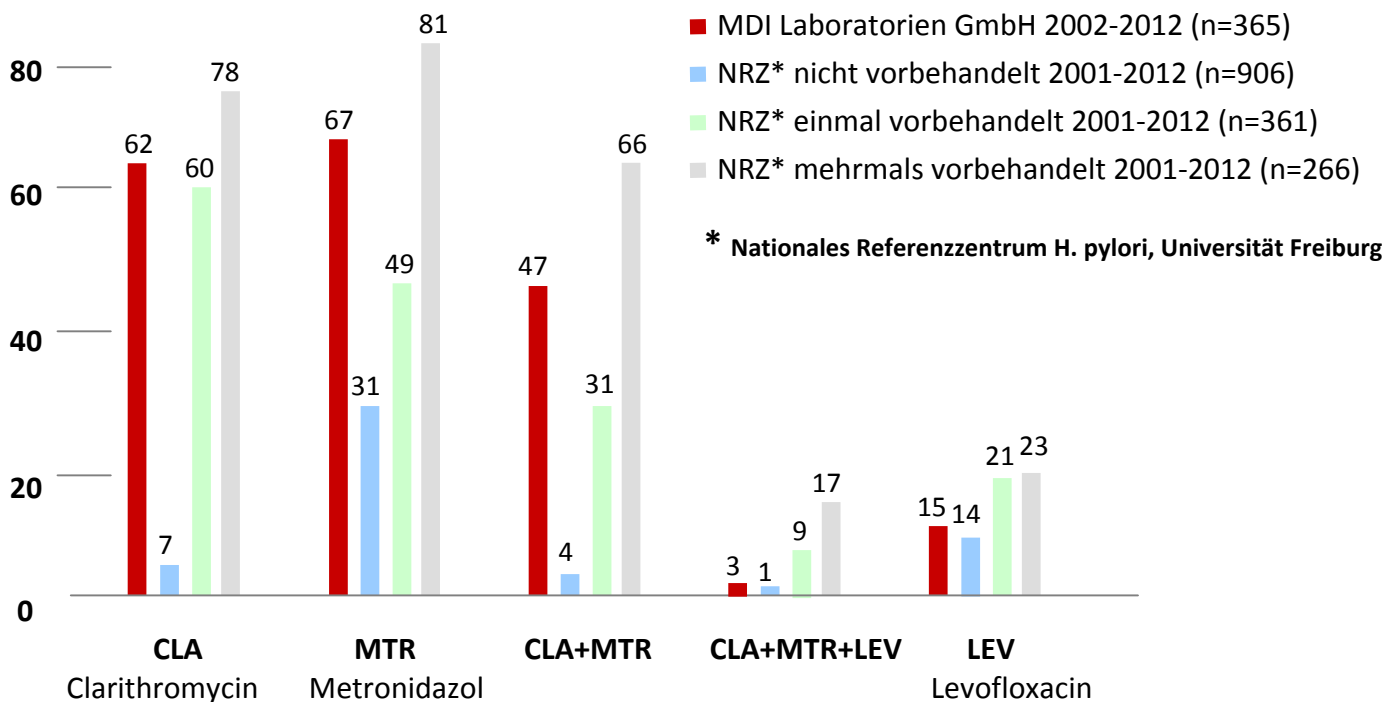
Für eine erfolgreiche Erstlinientherapie ist es bedeutsam, die regionalen Resistenzraten insbesondere für Clarithromycin, Metronidazol und Fluorchinolone zu kennen. Innerhalb von Europa fallen diese sehr unterschiedlich aus. In den nordeuropäischen Ländern sind die Resistenzen vergleichsweise geringer als in Zentral-, Mittel- und Südeuropa⁵. Bei Clarithromycin gehört Deutschland zu den Ländern mit sehr geringen Resistenzraten.

In Deutschland werden Informationen zur Resistenzentwicklung von *H. pylori* hauptsächlich im Rahmen der Aktivitäten des Nationalen Referenzzentrums an der Universität Freiburg gesammelt. Seit 2001 werden im Rahmen der ResiNet-Studie für ganz Deutschland Resistenzdaten von nicht vorbehandelten (Primärresistenz), einmal und mehrfach therapierten Patienten gesammelt und regelmäßig veröffentlicht⁶ (**Abb. 3**). Insbesondere die Primärresistenzrate gegenüber Clarithromycin ist für die Art der Erstlinientherapie entscheidend. Bei einer Rate von < 20 % kann dieses Antibiotikum dafür eingesetzt werden. Höhere Raten erfordern ein anderes Vorgehen. Da in Deutschland die primäre Resistenzrate von Clarithromycin bei 7 % liegt⁷, bleibt diese Option noch erhalten. Nach ein- und mehrmaliger Eradikationstherapie steigen die Resistenz- und Mehrfachresistenzraten beträchtlich an (**Abb. 3**). Im mikrobiologischen Labor der MDI Laboratorien GmbH werden seit 2002 Resistenzbestimmungen von *H. pylori* durchgeführt. Bis 2012 erfolgten etwa 1200 kulturelle Untersuchungen. In 512 Fällen konnte der Keim angezüchtet und in 365 Fällen ein Antibiogramm erstellt werden. Die Kulturisolate stammen vorwiegend von erwachsenen Patienten im Alter von 40 bis 69 Jahren (71 %). Obwohl Informationen über eventuelle Therapien weitgehend fehlen, muss davon ausgegangen werden, dass die Isolate von Patienten stammen, die auf Grund des Diagnostik-Algorithmus ein- oder mehrfach vorbehandelt waren.

Die im mikrobiologischen Labor der MDI Laboratorien GmbH ermittelten Resistenzraten von Clarithromycin und Metronidazol (60 % und 67 %) liegen zwischen denen der einmal (60 % und 49 %) und mehrfach (78 % und 81 %) vorbehandelten Patienten aus der ResiNet-Studie⁶ (**Abb. 3**). Die Levofloxacin-Resistenz ist mit 15 % vergleichbar mit den Werten aus der ResiNet-Studie für nicht vorbehandelte Patienten. Wenn man diesen Wert mit Routinedaten aus dem Raum Freiburg⁶ vergleicht, wo Werte für 2010 und 2011 von 26 % und 29 % erreicht werden, dann ist die Verwendung von Levofloxacin als Bestandteil einer Zweit- und Drittlinientherapie an Hand unserer Daten für den Raum Berlin-Brandenburg noch problemlos möglich. Ähnlich gering sind die Resistenzraten auch für Amoxicillin (0 %), Tetracyclin (0 %) und Rifampicin (14 %).

Abb. 3

H.-pylori-Resistenz und Mehrfachresistenz – Daten der MDI Laboratorien GmbH im Vergleich zu den Daten des NRZ H. pylori⁶



Für eine Therapie der H.-pylori-Infektion müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein, eine akzeptierte klinische Indikation und der sichere Nachweis von H. pylori³. Die Art der Therapie hängt wesentlich von der lokalen Primärresistenzlage ab. Da in Deutschland die Primärresistenzlage für Clarithromycin noch weit unter 20 % liegt, können die zumeist empirisch durchgeführten Erst- und Zweitlinientherapien unter Verwendung von Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin, Tetracyclin und Levofloxacin und einem PPI vorgenommen werden, um hohe Eradikationsraten zu erreichen. Da nach ein- bis zweimaliger erfolgloser Eradikation die Resistenzraten besonders bei Clarithromycin und Metronidazol stark ansteigen, muss die Drittlinientherapie auf Grundlage einer Resistenztestung erfolgen. Es gibt zahlreiche unterschiedliche Therapieschemata. Die für Deutschland empfohlenen sind in der aktuellen S3-Leitlinien dargestellt³.

Literatur

1 Warren, JR and Marshall, BJ (1984): Unidentified curved bacilli in the Stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1:1311-1315

2 Kist, M. et al. (2005): Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 48:669-678

3 S3-Leitlinie: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. AWMF online 2008

4 Fischbach, W. et al. (2009): Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 106, 49:801-808

5 Megraud, F. et al. (2012): Helicobacter pylori resistances to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254:1-9

6 Glocker, E. (2013): Überblick zu aktuellen Projekten des Nationalen Referenzzentrums für Helicobacter pylori. *Epidemiol. Bulletin* Nr. 3:24-27

7 Wex, T. et al. (2012): Das Management der Helicobacter-pylori-Infektion – Die Maastericht-IV-/Florenz-Richtlinien der Europäischen Helicobacter Study Group 2012 – Was gibt es Neues? *Mikrobiologie* 22:139-148