

Diplomarbeit

DIE HELICOBACTER PYLORI-INFEKTION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

*Bedeutung der lokalen Antibiotikaresistenz-Situation
für die klinische Praxis – eine retrospektive Fallanalyse
und Review der europäischen Fachliteratur*

eingereicht von

JOHANNES PRECHTL

Matrikelnummer: 0121668

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR DER GESAMTEN HEILKUNDE

DR. MED. UNIV.

an der

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Almuthe Hauer

Univ. Ass. Dr. med. univ. Karl Martin Hoffmann

Graz, am 26.5.2010

Johannes Prechtel, e.h.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.5.2010

Johannes Prechtl, e.h.

Danksagungen

Neben Frau Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Almuthe Hauer, die sich als Hauptbetreuerin für diese Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat, verdient Herr Univ. Ass. Dr. med. univ. Karl Martin Hoffmann als mein Nebenbetreuer ein besonderes Maß an Anerkennung. Mit Sachverstand und Geduld und unter einigem an Zeitaufwand führte er mich in die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens ein. Bedanken möchte ich mich dabei insbesondere für das angenehme Arbeitsklima, sowie für das offene Ohr, das er als zuverlässiger Ansprechpartner meinen Fragen und Anregungen stets entgegenbrachte.

Weiters sei an dieser Stelle meinem Vater für das Korrekturlesen gedankt sowie von Herzen dafür, dass er mein Studium in dieser Form ermöglichte.

Zusammenfassung

HINTERGRUND/ZIELE: Das Monitoring lokaler Resistenzmuster ist von großer Bedeutung für das Management der *Helicobacter pylori* (*H.p.*) Infektion bei Kindern. In der vorliegenden Arbeit wird eine allgemeine fachliche Einführung in das Thema *H.p.*-Gastritis im Kindes- und Jugendalter geboten. Es wird ein Überblick über die *H.p.*-Resistenzraten bei Kindern in Europa gegeben und da laut Literatur Unterschiede in den *H.p.*-Resistenzraten zwischen verschiedenen Ländern bestehen, wird in einer retrospektiven Erhebung untersucht ob Unterschiede in den Resistenzfrequenzen zwischen österreichischen Kindern mit und ohne Migrationshintergrund bestehen.

METHODEN: Es wurden retrospektiv klinische Daten und *H.p.*-Resistenzen von 74 Kindern mit *H.p.*-positiver Gastritis analysiert, die zwischen 2002 und 2009 an der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden. Die Resistenztestung wurde aus Magenbiopsaten mittels Etest® für Metronidazol, Clarithromycin, Amoxicillin und Tetracyclin durchgeführt. Zur Analyse von zeitlichen Veränderungen im Resistenzmuster wurde der Untersuchungszeitraum in zwei Perioden unterteilt (P1: 2002-2005, P2: 2006-2009).

ERGEBNISSE: Von 74 Patienten (mittleres Alter 12,1 Jahre, Streuung 3-18 Jahre, 37,8% männlich) hatten 42 (56,8%) Migrationshintergrund (größtenteils aus osteuropäischen Ländern: 19 Türkei, 7 Russland, 6 Ex-Jugoslawien, 2 Rumänien, 5 Afrika, 2 China, 1 Großbritannien). 29 (39,2%) hatten Resistenzen gegen ein oder mehrere Antibiotika. Die Gesamtrate der Resistenzen stieg von 28,9% in P1 auf 50,0% in P2 (NS, $p=0,10$). Über den Beobachtungszeitraum fand sich sowohl für Clarithromycin als auch für Metronidazol eine Resistenzrate von 21,6%. Die Metronidazol-Resistenz stieg von 13,2% auf 30,6% (NS, $p=0,09$) und die Clarithromycin-Resistenz von 18,4% auf 25,0% (NS, $p=0,58$). 3 Patienten (4,1%) hatten doppelresistente Isolate. Es gab keine Resistenz gegen Amoxicillin oder Tetracyclin. Der Zuwachs der Metronidazol-Resistenz bei Patienten ohne Migrationshintergrund war signifikant (9,5% P1 vs. 54,5% in P2; $p<0,01$), während es in der Gruppe mit Migrationshintergrund keine Änderung gab (17,6% vs. 20,0%). Die Clarithromycin-Resistenz änderte sich von 11,8% auf 28,0% und von 23,8% auf 18,2% bei Kindern mit bzw. ohne Migrationshintergrund. Die erzielte Eradikationsrate betrug 84,0%.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Wir berichten über einen auffälligen Anstieg von *H.p.*-Resistenzen bei österreichischen Kindern. Insbesondere bei Kindern ohne Migrationshintergrund zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Metronidazol-Resistenz. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der *H.p.*-Resistenzüberwachung bei Kindern.

Abstract

BACKGROUND/AIMS: Monitoring local resistance patterns is crucial for managing *Helicobacter pylori* (*H.p.*) infection in children. This thesis gives an introduction to *H.p.*-gastritis in children. A summary of *H.p.* resistance rates in European children is presented, and since resistance rates differ between countries, a retrospective survey was performed during an 8-year period to assess the prevalence of *H.p.* resistance and its changes over time in Austrian children with and without migrational background.

METHODS: The data of 74 children treated for *H.p.*-positive gastritis at our centre between 2002 and 2009 were analyzed retrospectively. Susceptibility testing of gastric biopsy samples was conducted for metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline using the Etest[®]. To analyze changes in resistance patterns over time, we divided the study period into two periods (2002-2005, 2006-2009).

RESULTS: Of 74 patients (mean age 12.1 years, range 3-18 years, 37.8% male) 42 (56.8%) had migrational background, mainly from eastern European countries (19 Turkey, 7 Russia, 6 former Yugoslavia, 2 Romania, 5 Africa, 2 China, 1 Great Britain). 29 patients (39.2%) had resistance to one or more antibiotics, increasing from 28.9% in period 1 to 50.0% in period 2 (NS, $p=0.10$). Resistance rates over the entire 8-year period were 21.6% for clarithromycin as well as for metronidazole. Metronidazole resistance increased from 13.2% to 30.6% (NS, $p=0.09$) and clarithromycin resistance from 18.4% to 25.0% (NS, $p=0.58$). There was no resistance to amoxicillin or tetracycline. Double resistant isolates were found in 3 cases (4.1%). We detected a significant increase of metronidazole resistance in patients without migrational background (9.5% in period 1 vs. 54.5% in period 2; $p=0.01$), while there was no change (17.6% vs. 20.0%) in patients with migrational background. Clarithromycin resistance changed from 11.8% to 28.0% and from 23.8% to 18.2% in patients with or without migrational background, respectively (NS). The eradication rate after susceptibility guided triple-therapy was 84.0%.

CONCLUSIONS: We found a concerning trend towards increasing *H.p.* resistance rates in Austrian patients, especially with regard to metronidazole resistance. In contrast to children with migrational background those without showed a significant increase in metronidazole resistance. Our study emphasizes the importance of *H.p.* resistance monitoring in children.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS.....	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DIE H.p.-GASTRITIS IM KINDES- UND JUGENDALTER.....	1
1.1.1 Steckbrief von <i>Helicobacter Pylori</i>	2
1.1.2 Pathophysiologie der H.p.-Gastritis	3
1.1.3 Virulenzfaktoren	5
1.1.4 Morphologie der H.p.-Gastritis.....	7
1.1.5 Prävalenz der Infektion im Kindesalter	8
1.1.6 Übertragung	10
1.1.7 Klinische Charakteristika und assoziierte Erkrankungen im Kindesalter	12
1.1.8 Diagnostik.....	16
1.1.9 Problem der Resistenzentwicklung und Therapieoptionen.....	23
1.2 ZUSAMMENFASSUNG DER RESISTENZRATEN IN EUROPA	27
1.3 FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG	33
2 METHODEN	35
2.1 DATENERHEBUNG UND HERKUNFT DER DATEN	35
2.2 METHODE DER RESISTENZTESTUNG	35
2.3 ERHOBENE MERKMALE	35
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
3 ERGEBNISSE	37
4 DISKUSSION	45
5 LITERATURVERZEICHNIS	53
ANHANG: LEBENSLAUF.....	A

Glossar und Abkürzungen

ACP	Amoxicillin/Clarithromycin/Protonenpumpeninhibitor
ADP	Amoxicillin/Doxycyclin/Protonenpumpeninhibitor
ALP	Amoxicillin/Levofloxacin/Protonenpumpeninhibitor
AMO	Amoxicillin
AMP	Amoxicillin/Metronidazol/Protonenpumpeninhibitor
bzw.	beziehungsweise
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CLA	Clarithromycin
ELISA	engl. „Enzyme-linked Immunosorbent Assay“
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GI	gastrointestinal
H.p.	Helicobacter pylori
IDA	engl. „Iron deficiency anemia“, Eisenmangelanämie
ITP	idiopathisch thrombozytopenische Purpura
k.A.	keine Angabe
LNH	lymphonoduläre Hyperplasie
MET	Metronidazol
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
n.d.	nicht dokumentiert
n.s.	nicht signifikant
n.u.	nicht untersucht
n.v.	nicht verfügbar
PCR	engl. „Polymerase chain reaction“; Polymerase-Kettenreaktion
PPI	Protonenpumpeninhibitor
STD	engl. „Standard deviation“, Standardabweichung
TET	Tetracyclin
u.a.	und andere
UBT	engl. „Urea breath test“; ¹³ C-Harnstoff-Atemtest
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Helicobacter pylori im Elektronenmikroskop	3
<i>Abbildung 2:</i> Chemische Formeln zur Neutralisation der Magensäure durch <i>H.p.</i>	5
<i>Abbildung 3:</i> Vorschlag für das Management der <i>H.p.</i> -Gastritis bei Kindern.....	18
<i>Abbildung 4:</i> Europakarte der Metronidazol-Resistenzen von <i>H.p.</i>	31
<i>Abbildung 5:</i> Europakarte der Clarithromycin-Resistenzen von <i>H.p.</i>	32
<i>Abbildung 6:</i> Entwicklung der Gesamtresistenzraten einzelner Antibiotika unter Berücksichtigung des Migrationshintergrundes	43
<i>Abbildung 7:</i> Entwicklung der Gesamtresistenzrate einzelner Antibiotika	44
<i>Abbildung 8:</i> Herkunft der eingeschlossenen Patienten mit Migrationshintergrund	44
<i>Abbildung 9:</i> Überblick der <i>H.p.</i> -Resistenzraten in Osteuropa	46
<i>Abbildung 10:</i> Überblick der <i>H.p.</i> -Resistenzraten in Südeuropa	47
<i>Abbildung 11:</i> Überblick der <i>H.p.</i> -Resistenzraten in Westeuropa	48

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Vorschlag des updated Sydney-Systems zur Graduierung der wichtigsten histologischen Gastritis-Parameter.....	8
<i>Tabelle 2:</i> Vorschläge zur Therapie der H.p.-Gastritis.....	25
<i>Tabelle 3:</i> Resistenzen von H.p. bei Kindern in Europa.....	28
<i>Tabelle 4:</i> Primäre Resistenzen von <i>H.p.</i> bei Kindern in Europa	30
<i>Tabelle 5:</i> Patienten- und Resistenzdaten	37
<i>Tabelle 6:</i> Resistenzen und Ethnizität über die Zeit	38
<i>Tabelle 7:</i> Primäre Resistenzen und Ethnizität über die Zeit	40
<i>Tabelle 8:</i> Details zu Diagnose, Pathologie und Eradikation.....	41

1 EINLEITUNG

Die *Helicobacter pylori* (*H.p.*) –Gastritis ist eine der häufigsten chronischen Infektionen der Menschheit, die rund 60-70% aller Gastritiden ausmacht. (1) Ihre Therapie stellt vor dem Hintergrund wachsender Antibiotikaresistenzen insbesondere bei Kindern eine zunehmende Herausforderung dar, wobei mittlerweile gut belegt ist, dass zum Teil große Unterschiede zwischen den Resistenzraten einzelner Ländern bestehen. In dem Maße wie die Resistenzen wachsen ist daher die konsequente Beobachtung ihrer Entwicklung erforderlich, um auch weiterhin evidenzbasierte Therapieentscheidungen treffen zu können.

In dieser Arbeit wird zuerst eine allgemeine fachliche Einführung mit Überblick über Diagnose und Therapie der *H.p.*-Gastritis gegeben. Im Anschluss daran wird die derzeitige Resistenzsituation in Europa basierend auf einer ausgiebigen Literaturrecherche zusammengefasst.

Im speziellen Teil werden Ergebnisse einer Untersuchung präsentiert, in der retrospektiv die Antibiotika-Resistenzen von *H.p.* bei Kindern an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz erhoben wurden. Unter anderem wird dabei die aktuelle Veränderung der Resistenzhäufigkeiten über einen Zeitraum von 8 Jahren dargestellt und signifikante Unterschiede im Bezug auf die Entwicklung unter Patienten mit und ohne Migrationshintergrund werden präsentiert.

1.1 DIE *H.P.*-GASTRITIS IM KINDES- UND JUGENDALTER

„Biopsy specimens were taken from intact areas of antral mucosa in 100 consecutive consenting patients presenting for gastroscopy. Spiral or curved bacilli were demonstrated in specimens from 58 patients. Bacilli cultured from 11 of these biopsies were gram-negative, flagellate, and microaerophilic and appeared to be a new species related to the genus Campylobacter. The bacteria were present in almost all patients with active chronic gastritis, duodenal ulcer, or gastric ulcer and thus may be an important factor in the aetiology of these diseases.“ (2)

So beschrieben die beiden Australier Barry Marshall und John Robin Warren im Jahre 1984 erstmals ein Bakterium welches sie durch einen glücklichen Zufall entdeckten. Im Rahmen der zitierten Studie untersuchten sie 100 Magenschleimhaut-Biopsate und fanden dabei erst einmal nichts. Erst als eine Probe über Ostern im Brutschrank vergessen wurde, wuchsen in der Kultur unzählige Exemplare eines Bakteriums, das seit 1904 immer wieder vereinzelt in Forschungsberichten auftauchte ohne, dass es jemals gelang eine Kultur davon anzulegen. (3) Praktisch unmittelbar nach dieser (Wieder)-Entdeckung wurde der Keim, damals „*Campylobacter pyloridis*“ genannt, der Gegenstand intensiver Forschung. Wegen eines Grammatikfehlers in der Bezeichnung musste schon bald darauf die Umbenennung in „*Campylobacter pylori*“ erfolgen. Schließlich erhielt das Bakterium 1989 seinen heutigen Namen *Helicobacter pylori* als erster und wichtigster Vertreter der neu geschaffenen Gattung *Helicobacter*. (4, 5) Aktuell besteht diese aus 32 Spezies (6) mit anderen Vertretern wie beispielsweise *H. heilmanii*, *H. cinaedi*, *H. canis* oder *H. fennelliae*. Unter ihnen ist *H. pylori* jedoch das mit großem Abstand wichtigste und am besten erforschte Pathogen.

Die vorzitierte Hypothese von Marshall und Warren (2) ist heute längst anerkanntes Wissen. Neben einigen anderen assoziierten Erkrankungen (siehe dazu Abschnitt 1.1.7) gilt *H.p.* vor allem als die Ursache der chronisch aktiven Gastritis vom Typ B (Antrumgastritis) sowie als wichtiger Wegbereiter des Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi. (7) Diese Erkenntnis hat die Gastroenterologie und nicht zuletzt auch die Chirurgie des Magens revolutioniert – 2005 erhielten Marshall und Warren dafür den Nobelpreis für Medizin.

1.1.1 STECKBRIEF VON HELICOBACTER PYLORI

H.p. ist ein spiralig gewundenes, microaerophiles, Gram-negatives Stäbchenbakterium. Es ist 0,5 bis 1µm breit, 3 bis 4µm lang und besitzt 4 bis 6 unipolare Geißeln mit denen es seine hohe Motilität bewerkstelligt (Abbildung 1). (8)

Sein Genom ist mit 1,7 Megabasen bzw. 1.600 Genen relativ klein was die Tatsache widerspiegelt, dass es sich bei *H.p.* um einen hoch spezialisierten Organismus handelt der in einem ebenso speziellen wie konstanten Lebensraum existiert. Das Vorkommen von *H.p.* beschränkt sich dabei auf die Mukosa des menschlichen Magens. Außerhalb des Magens kommt der Keim nur noch in gastralen Metaplasien vor, die sich hauptsächlich im

Duodenum finden. (1, 4, 9) *H.p.* wird dabei nicht invasiv, sondern lebt in bzw. direkt unter der Muzinschicht die dem Epithel der Mukosa anhaftet und die Schleimhaut vor ihrer eigenen Verdauung bewahrt. Zwar ist der pH-Wert dort immer noch sehr niedrig, aber das Freisetzen des Enzyms Urease (siehe Abschnitt 1.1.3) ermöglicht dem Bakterium in dieser Umgebung bereits zu überleben. (1, 3, 8)



Abbildung 1: Helicobacter pylori im Elektronenmikroskop; Quelle: Wikimedia Commons (5)

1.1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER *H.p.*-GASTRITIS

Der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung mit *H.p.* entspricht in der westlichen Welt in etwa dem Alter in Prozent, damit ist die Prävalenz der *H.p.*-Infektion im Vergleich zu anderen Infektionen sehr hoch (siehe Abschnitt 1.1.5). Dennoch wird nur ein kleiner Teil der Infektionen jemals symptomatisch. Die symptomatische Infektion mit *H.p.* führt zu einer Gastritis vom Typ B. Diese betrifft das Antrum, die prä- und postpylorische Region und dehnt sich meist oberflächlich bis in den Korpus aus. Obwohl es sich bei *H.p.* um ein nicht invasives Bakterium handelt, ist es in der Lage die Epithelzellen von apikal her direkt zu schädigen. Wie für lokale bakterielle Entzündungen typisch, wird auch bei der *H.p.*-Gastritis zuerst eine akute granulozytäre Reaktion hervorgerufen. Sie wird in diesem Stadium kaum klinisch diagnostiziert und führt auch nur selten zur Eradikation des Keimes. Vielmehr ist es so, dass *H.p.* die Immunreaktion des Körpers aktiv in Richtung vermehrter Granulozyteninfiltration in die Schleimhaut modifiziert. Aus der daraus resultierenden Schädigung der Mukosa durch die unspezifische Immunabwehr zieht *H.p.* wahrscheinlich

direkt Nutzen. Dabei greift *H.p.* aktiv in die für die Epithelzellen relevanten Mechanismen der Regeneration und Proliferation ein. Zu den Details dieser Virulenzfaktoren siehe Abschnitt 1.1.3. Sofern nicht wie einst im Selbstversuch von Marshall (10) die Spontanremission eintritt schwelt die granulozytäre Entzündung, als „aktive Gastritis“ bezeichnet, über Wochen und Monate dahin. Während dieser Zeit entwickelt sich eine chronische, spezifische Immunreaktion an der T- und B-Lymphozyten beteiligt sind. Das Ausmaß der Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration spiegelt dabei direkt die Chronizität der Infektion wieder, während das Ausmaß der Granulozyteninfiltration die Aktivität kennzeichnet. In aller Regel verläuft die *H.p.*-Gastritis chronisch-aktiv, also mit Kennzeichen beider Entzündungsformen. Bei besonders schweren Verlaufsformen, wie etwa durch eine hohe Virulenz des Keimes hervorgerufen, kann sich eine atrophierende Gastritis entwickeln deren Kennzeichen eine Atrophie der tiefen Drüsen im Korpus-Bereich ist. Antikörper, die im Zuge der spezifischen Immunreaktion gegen *H.p.* gebildet werden, können Epithelzellen in einer Kreuzreaktion opsonisieren und sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass sich parallel zur Typ-B-Gastritis eine Typ-A-Gastritis entwickelt. (1, 9)

Aus der chronischen *H.p.*-Gastritis entwickelt sich in vielen Fällen das *H.p.*-assoziierte Ulcus duodeni. In rund 90% der Duodenalulzera sowie in 75% der Magenulzera gilt heute *H.p.* als Auslöser. Der zugrundeliegende Mechanismus der Ulkuserstehung ist dabei die gestörte Homöostase gastraler Hormone. Auf den entzündlich bedingten Untergang von D-Zellen und die konsekutiv verminderte Somatostatinfreisetzung folgt eine Steigerung der Gastrinfreisetzung. Es kommt daraufhin im entzündeten Antrum zur erhöhten Sekretion von Magensäure und damit zur Hyperazidität. Die so erfolgte Änderung im Milieu kann auch reaktiv zur Ausbildung einer gastralen Metaplasie bis in den Bulbus duodeni führen. Diese ist wiederum der Boden auf dem sich *H.p.* bis in das Duodenum ausbreiten kann und dort ebenso wie im Magen über eine chronische Störung von Reparationsvorgängen ein Ulcus verursacht. Die häufigste Lokalisation für das Ulcus pepticum ist das Antrum gefolgt von der Region des Pylorus. Ebenfalls von *H.p.* hervorgerufen wird das im Vergleich seltenere Ulcus ventriculi welches eine klare Assoziation mit dem Magenkarzinom aufweist. (1, 11, 12)

1.1.3 VIRULENZFAKTOREN

Das Enzym **Urease** ist für das Überleben des Bakteriums der wohl wichtigste Faktor. Bei genetisch veränderten Varianten konnte gezeigt werden, dass *H.p.* ohne dieses Enzym im Magen nicht existieren kann. (9) Urease wird vom Bakterium aktiv ins Lumen des Magens sezerniert wo es die Reaktion von Harnstoff zu Ammoniak katalysiert. Ammoniak reagiert dann mit Wasser zum Ammonium-Ion und dem Hydroxid-Ion welches mit Kohlenstoffdioxid zu Bikarbonat weiterreagiert. In der unmittelbaren Umgebung des Bakteriums wird durch Bikarbonat die Magensäure entsprechend gepuffert und der pH-Wert steigt, wodurch dem Erreger das Überleben möglich wird (siehe Abbildung 2). (5)

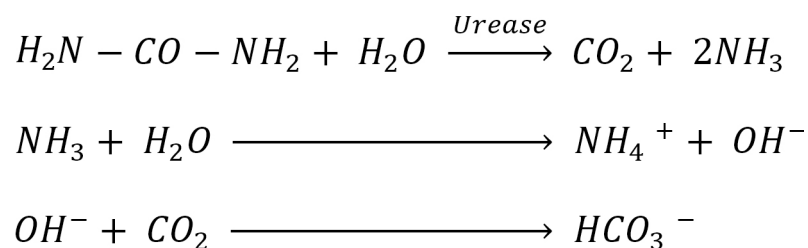


Abbildung 2: Chemische Formeln zur Neutralisation der Magensäure durch *H.p.*

Ein weiterer wichtiger Virulenzfaktor ist das vakuolisierende Zytotoxin **VacA**. Bereits zu Beginn der *H.p.*-Forschung konnte gezeigt werden, dass *H.p.* in vitro Zellschäden hervorruft, die sich morphologisch in einer Vakuolisierung des Zytoplasmas äußern. In den frühen 1990ern wurde das dafür verantwortliche Toxin VacA isoliert. Es ist ein 87 kDa großes Protein und ein Produkt des *vacA*-Gens. Es kommt in allen Stämmen von *H.p.* vor, wird jedoch nur in 60% exprimiert. (7, 9) Dabei ist *H.p.* die einzige Spezies in der *vacA* bis jetzt nachgewiesen werden konnte, was die Annahme unterstreicht, dass *vacA* besonders für die Kolonisation des menschlichen Magens wichtig sein dürfte. (13) Die Aktivierung des VacA-Proteins erfolgt durch die Säure im Lumen des Magens nach aktivem Transport über die Bakterienwand. (9) Dann führt es zur Porenbildung in den Epithelzellen und begünstigt damit den Austritt von Harnstoff. In vitro lockert VacA ebenfalls die tight junctions zwischen den Epithelzellen. Inwieweit die eventuell dadurch austretenden Nährstoffe für *H.p.* eine Rolle spielen ist unklar. Auch konnte gezeigt werden, dass VacA in vitro Schäden am Zytoskelett von Epithelzellen hervorruft, deren Proliferation vermindert und Apoptose induziert. (13)

Ein weiteres von *H.p.* produziertes Toxin ist das 120 bis 160 kDa messende **CagA**-Protein. Es wird durch das *cagA*-Gen codiert, welches Teil einer 31 Gene umfassenden Pathogenitätsinsel ist. (7) Die *cag*-Pathogenitätsinsel codiert unter anderem für einen Sekretionsmechanismus der *H.p.* dazu ermächtigt das Toxin CagA direkt in die Epithelzellen der Mukosa zu injizieren. So wie *vacA* wurde auch *cagA* nur bei *H.p.* nachgewiesen. (13) Während der Genlocus von *vacA* vergleichsweise stabil in Vorkommen und Aufbau zu sein scheint ist die *cag*-Pathogenitätsinsel hoch variabel. Sie kommt in Europa und den USA in rund 70% der Stämme vor, in Asien sind es 90%. (9) In die Epithelzelle injiziert beeinflusst CagA die intrazelluläre Signalübertragung und führt über eine Hemmung der Apoptose zu einem verminderten Zellumsatz im Epithelgewebe. Darüber hinaus veranlasst es die Epithelzelle vermehrt IL-8 auszustoßen, welches seinerseits eine Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten bewirkt. Die aus ihnen freigesetzten Radikale schädigen die Mukosa vermutlich stärker als *H.p.* selbst. (1, 13)

Im Erwachsenen gelten *vacA* und *cagA* als Marker erhöhter Virulenz. Mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines Ulcus werden beide in Verbindung gebracht. Für *cagA* wurde zusätzlich ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit dem Magenkarzinom und dem MALT-Lymphom berichtet. (7, 9, 13)

Die Evidenzlage bei Kindern ist hier wie so oft wesentlich schlechter als bei Erwachsenen. Die vorhandenen Forschungsergebnisse für Kinder widersprechen sich teilweise in ihren Aussagen über die Assoziation zwischen dem Vorliegen von Genotypen und den klinischen Charakteristika. (14, 15)

Ein weiterer Marker dessen klinische Relevanz für Erwachsene beschrieben wurde ist das Vorliegen des Adhäsins **BabA**. Über die Lewis-Blutgruppenantigene bindet *H.p.* damit an die Epithelzellen. Für die Codierung von BabA sind die beiden Gene *babA1* und *babA2* verantwortlich. Stämme die *babA2* exprimieren wurden mit erhöhten Inzidenzen des Ulcus pepticum sowie des distalen Adenokarzinoms des Magens in Verbindung gebracht. (7) Andere Gene deren klinische Relevanz derzeit noch untersucht wird sind *iceA*, *homB*, *hopQI* und *oipA*. (15)

1.1.4 MORPHOLOGIE DER *H.p.*-GASTRITIS

Die *H.p.*-Gastritis zeigt sich makroskopisch klassischerweise als antral betonte, fleckförmige oder flächenhafte Rötung der Schleimhaut. Das Antrum ist regelmäßig stärker entzündet als der Korpus. Die Ursache liegt darin, dass die Entzündung in der Regel ihren Ausgang im Antrum nimmt und sich erst sekundär nach distal und/oder proximal ausbreitet. Nun betrifft sie auch den Bulbus duodeni sowie den Korpus, seltener auch den Fundus. (1, 16) Histologisch zeigt sich im Antrum ein typisches Muster reaktiver Veränderungen mit einem mehr oder weniger diffusen Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen. Granulozyten finden sich eher im Bereich der Drüsenhäuse. Für die Diagnosestellung sowie für die vorzunehmende Gradeinteilung ist nach der dafür verwendeten Sydney-Klassifikation das Ausmaß, die Dichte, das Verteilungsmuster und das Vorhandensein von Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten entscheidend (histologische Merkmale im Detail siehe Tabelle 1). (1, 16, 17)

So sich die Entzündung in den Korpus ausbreitet bleibt sie dort an der Oberfläche und betrifft nur das interfoveoläre Stroma. Drüsenkörper und Interstitium bleiben frei von Entzündungszeichen. Die im Zuge der spezifischen Immunreaktion einwandernden Lymphozyten organisieren sich in den basalen Anteilen der Mukosa und können als Lymphfollikel mikroskopisch im Antrum sowie im Korpus gleichermaßen nachgewiesen werden. (16)

Als Besonderheit bei Kindern kann die *H.p.*-Gastritis makroskopisch in Form einer sogenannten „Gänsehautmukosa“ imponieren. Zugrunde liegt ihr die lymphonduläre Hyperplasie: hyperplastische Lymphfollikel werfen an der Oberfläche polypoide Strukturen auf und sind makroskopisch erkennbar. Dieser endoskopische Befund ist bei Kindern hoch spezifisch für die *H.p.*-Gastritis. (17)

Eine Sonderform der *H.p.*-Gastritis ist die lymphozytäre Gastritis bei der zahlreiche Lymphozyten das Epithel der Mukosa durchsetzen und zerstören. Sie führt mit einer erhöhten Frequenz zu Erosionen und Ulzerationen. In der Endoskopie kann sie als „Riesenfaltenmagen“ imponieren. Wie die Gänsehautmukosa ist auch diese Veränderung nach Keimeradikation voll reversibel, wird bei Kindern jedoch kaum beobachtet. (1, 17)

Graduierung	Chronizität	Aktivität	H.p.-Dichte
Normal	global wenig Lymphozyten und Plasmazellen	keine	keine
Gering	gleichmäßig lockere Infiltration durch Lymphozyten und Plasmazellen	wenige neutrophile Granulozyten ohne Leukopedese in das Epithel	wenige Bakterien an der Epitheloberfläche
Mittelgradig	mäßige Infiltration der Tunica propria durch Lymphozyten und Plasmazellen	mäßig viele neutrophile Granulozyten, Leukopedese in das Epithel	fast vollständige Bedeckung der Epitheloberfläche
Hochgradig	sehr dichte Infiltration der Tunica propria durch Lymphozyten und Plasmazellen	reichlich neutrophile Granulozyten mit Leukopedese in das Epithel und Leukozyten-pfröpfchen in den Grübchen.	sehr dichte Besiedelung, Bakterienhaufen

Tabelle 1: Vorschlag des updated Sydney-Systems zur Graduierung der wichtigsten histologischen Gastritis-Parameter; modifiziert nach Vieth, Stolte (17)

1.1.5 PRÄVALENZ DER INFEKTION IM KINDESALTER

H.p. ist einer der am weitest verbreiteten pathogenen Keime des Menschen und die *H.p.*-Gastritis gilt nach der Zahnkaries als die häufigste chronische Infektion. (18) Es wird angenommen, dass rund 50% der Weltbevölkerung Träger von *H.p.* sind, wobei starke regionale Unterschiede zu beobachten sind. (4) Risikofaktoren für eine Infektion sind im Allgemeinen niedriger sozioökonomischer Status, beengte Wohnverhältnisse, fehlende Warmwasserversorgung, Gemeinschaftstoiletten, eine dyspeptische Erkrankung der Eltern und insbesondere die *H.p.*-Infektion der Mutter. (4, 14, 15, 19) Obwohl auch die Neuinfektion im Erwachsenenalter beschrieben ist findet der Großteil der Infektionen im Kindesalter statt, und zwar innerhalb der ersten Lebensjahre. In Europa und den USA gilt für Erwachsene die Faustregel, dass das Alter der Bevölkerung in Jahren näherungsweise der Prävalenz der jeweiligen Altersschicht in Prozent entspricht (also z.B. 60-jährige in 60% infiziert). (1, 17) Dies ließe den Trugschluss zu, dass das Risiko einer Infektion mit zunehmendem Alter steigt, also die Infektion eher im Erwachsenenalter erworben wird. Tatsächlich beruht dieser Zusammenhang aber auf dem Kohortenphänomen, dass die älteren Geburtenjahrgänge in ihrer Kindheit aufgrund des damals niedrigeren sozioökonomischen Status einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt waren als dies bei

den jüngeren Geburtenjahrgängen der Fall ist. Aufgrund des steigenden Lebensstandards ist anzunehmen, dass sich künftig in der westlichen Welt die Prävalenz um 10% bis 25% pro Lebensdekade verringern wird. (4, 9, 19)

Weltweit betrachtet ist die Durchseuchung in Entwicklungsländern wesentlich höher als in Industrieländern (80%-90% vs. 10%-50%; Erwachsene) (20), wobei in letzteren die Prävalenz in Einwandererfamilien über dem Landesdurchschnitt liegt. (21) Auch in den ehemaligen Ostblockstaaten zeigt sich bei Erwachsenen eine Prävalenz die nur unwesentlich geringer ist als die in Entwicklungsländern. (18, 22) In der Türkei, der als Heimat vieler Zuwanderer in unserer Region besondere Bedeutung zukommt, beträgt die Prävalenz etwa 70-80% bei Erwachsenen (23) sowie zwischen 30,9% und rund 50% bei Kindern. (15, 18, 22) Kinder in den ehemaligen Ostblockstaaten sind in rund 50% infiziert. (22) Die zunehmende Verbesserung des Lebensstandards führt jedoch auch in diesen Ländern zu einem teils drastischen Rückgang der *H.p.*-Infektionen. Waren im Jahre 1995 in Russland 44% der Kinder infiziert, so waren es 10 Jahre später nur noch 13%. (24) In europäischen Industrienationen wurden für Erwachsene Prävalenzen zwischen 15% (Dänemark 1991, 25-34 Jährige) und 82% (Italien 1999, 56-66 Jährige) beobachtet. (20) In Deutschland ist die Prävalenz rund 24% für Erwachsene ohne Migrationshintergrund sowie 52%-86% für Erwachsene mit Migrationshintergrund. (21) Die einzige Erhebung von *H.p.*-Prävalenzen in Österreich ergab 10% in einer Gruppe von Medizinstudenten (Studienzeitraum 2000-2001, Durchschnittsalter 26 Jahre, Spannweite 21-39 Jahre). (25)

Bei Kindern werden in den europäischen Industrienationen die Prävalenzen zwischen 7% (Schweiz 1999) und 23% (Italien 1997) angegeben. (20) In den USA fanden Elitsur et al. (26) in einer aktuellen Untersuchung von 1.743 symptomatischen Kindern eine Prävalenz von 12,1%. Im untersuchten Zeitraum von 13 Jahren war darüber hinaus ein signifikanter Rückgang von 18,2% auf 7,3% zu beobachten. Dabei handelt es sich wie bereits festgestellt um einen Trend der weltweit in Ländern mit hohem soziökonomischem Status beobachtbar ist. (4, 26) Grimm et al. (18) untersuchten zwischen 1997 und 1998 insgesamt 540 Kinder in Süddeutschland und fanden eine Prävalenz von 7,1% bei Jugendlichen ohne Migrationshintergrund, während sie bei Jugendlichen ausländischer Herkunft 28,2% betrug. Der Begriff „ausländisch“ bezieht sich in der genannten Studie, der Zusammensetzung der Studienpopulation entsprechend, hauptsächlich auf Kinder und

Jugendliche mit türkischem Migrationshintergrund. Insgesamt war die gemittelte Prävalenz bei den 2 bis 20-jährigen 9,4%. Für Österreich sind zwar keine vergleichbaren Daten vorhanden aber aufgrund der geographischen Nähe, der Ähnlichkeit der Population sowie den ähnlichen sozioökonomischen Bedingungen haben diese Zahlen auch für Österreich Relevanz. Ebenfalls aufgrund der geographischen Nähe hoch relevante Daten lieferten kürzlich Sýkora et al. (27) aus Tschechien: unter 1.545 asymptomatischen Kindern bis 15 Jahre fanden sie eine durchschnittliche Prävalenz von 7,1%.

1.1.6 ÜBERTRAGUNG

Während in den Industrienationen die Prävalenz bei Kindern gering ist und erst mit dem Alter zunimmt, sind in Entwicklungsländern bereits 50-80% aller Kinder infiziert. (4) Neben den Unterschieden in der Häufigkeit der Infektion zwischen Ländern mit hohem und niedrigem sozioökonomischen Status scheinen in Entwicklungsländern andere Übertragungswege relevant zu sein als in Industrienationen. In den Entwicklungsländern erfolgt die Übertragung größtenteils fäko-oral, während in den Industrienationen hauptsächlich die gastro-orale Übertragung ins Gewicht fällt. (19)

Daneben wird auch der oro-orale Übertragungsweg diskutiert. Dieser ist jedoch schlecht belegt und wahrscheinlich zu vernachlässigen. Zwar ist es möglich *H.p.* mittels PCR aus dem Speichel oder aus Plaque nachzuweisen, ein kultureller Nachweis, der eine Gewinnung vitaler Keime voraussetzt, gelang bisher jedoch nur in Einzelfällen. (9) Unter Zahnärzten konnte im Übrigen keine erhöhte Prävalenz der *H.p.*-Infektion festgestellt werden, sehr wohl jedoch unter Endoskopeuren. (4)

Wesentlich stärker und besser belegt ist der gastro-orale Übertragungsweg, also die Infektion über kontaminiertes Erbrochenes oder kontaminierten Reflux. Diese Form der Übertragung setzt einen engen räumlichen bzw. familiären Kontakt voraus und dürfte für die Mehrzahl der Infektionen in Industrieländern verantwortlich sein. In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde belegt, dass das Infektionsrisiko für ein Kind signifikant erhöht ist wenn eine andere Person im Haushalt ebenfalls mit *H.p.* infiziert ist. Vor allem eine *H.p.*-Infektion der Mutter geht mit einem stark erhöhten Risiko einer Infektion des Kindes einher. Ist zusätzlich der Vater des Kindes Träger von *H.p.* steigt das Infektionsrisiko zusätzlich, fällt jedoch stark ab wenn nur der Vater alleine *H.p.*-positiv ist. Die Infektion von

medizinischem und paramedizinischem Personal im Krankenhaus dürfte kein starker Risikofaktor für eine Infektion sein. In einer länger andauernden Partnerschaft ist das Risiko einer *H.p.*-Infektion für die Partner selbst ebenfalls erhöht. Entsprechend dem Mechanismus der gastro-oralen Übertragung ist eine Gastritis mit Erbrechen im Haushalt ein isolierbarer Risikofaktor. (4, 9, 14, 15, 19, 21)

Was die fäko-orale Übertragung in Ländern mit schwachem sozioökonomischem Status und schlechten hygienischen Bedingungen angeht wird auch diskutiert ob *H.p.* außerhalb des Menschen in (verunreinigtem) Wasser überleben kann. *H.p.* ist aus dem Wasser zwar nur mittels molekularbiologischer Methoden nachweisbar und konnte nur in Einzelfällen daraus kultiviert werden, behält aber seine Infektiosität bei. (19, 28) In kontaminiertem Wasser können kokkoide Formen von *H.p.* gefunden werden von denen bekannt ist, dass sie in vitro nicht angezchtet werden können. Diese könnten aber ein Überdauern des Keimes im Wasser ermöglichen. Im Experiment war es darüber hinaus möglich vitale Keime mittels FISH zu isolieren nachdem diese über 3 Stunden chloriertem Wasser ausgesetzt wurden. (28)

Vor allem in Gebieten mit schlechter Hygiene und sehr dichter Besiedelung dürfte die Infektion über direkten Kontakt mit kontaminiertem Stuhl eine entscheidende Rolle spielen, wenngleich sich die kulturelle Anzüchtung aus entsprechenden Proben methodisch schwer gestaltet. Die kulturelle Anzüchtbarkeit von *H.p.* ist jedoch generell nicht allzu hoch. Die Toleranz von *H.p.* gegenüber Abweichungen in der Zusammensetzung seines bevorzugten Milieus ist relativ gering und die benötigte Anzahl vitaler Keime ist vergleichsweise groß. (4, 14, 15, 19, 21)

Insgesamt kann festgehalten werden, dass sich anhand der vorliegenden Daten zum Thema Übertragung von *H.p.* kein endgültig konklusiver und allgemein gültiger Übertragungsweg feststellen lässt. Die derzeit beste Evidenz haben die vertikale Übertragung innerhalb der Familie (gastro-oral) sowie die fäko-orale Übertragung in Entwicklungsländern. Darüber hinaus werden aber noch einige andere Übertragungswege diskutiert wie die oro-orale Übertragung, die Übertragung durch Speisen und Getränke sowie die Vektorübertragung durch Fliegen.

1.1.7 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA UND ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER

Bauchschmerz und H.p.

Bei erwachsenen Patienten verursacht die *H.p.*-assoziierte Gastritis klassischer Weise (vorübergehende) epigastrische Beschwerden mit Übelkeit und unspezifischen Bauchschmerzen. (12) Bei Kindern hingegen gibt es keine typische Symptomatik bzw. verläuft die Infektion zumeist klinisch stumm. (4, 29) In Kohorten- bzw. Fall/Kontroll-Studien wurde des Öfteren über die Erhebung klinischer Beschwerden und des *H.p.*-Status versucht einen kausalen Zusammenhang zwischen *H.p.* und chronischen Bauchschmerzen herzustellen. Die Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, meistens aber misslingt ein Nachweis eben weil es im Kindesalter einen sehr hohen Prozentsatz asymptomatischer Träger gibt. (4, 14, 15, 22) In einer prospektiven Doppelblindstudie von Kalach et al. (30) konnten die Autoren trotz Einschränkung der Studienpopulation (n=100) auf Patienten mit epigastrischen Beschwerden keinen positiven Zusammenhang nachweisen. Die Anerkennung von *H.p.* als eine Ursache chronischer Bauchschmerzen beruht im Wesentlichen auf der Tatsache, dass sich bei *H.p.*-positiven Schmerzpatienten nach Keimeradikation eine Besserung beziehungsweise Remission der Beschwerden einstellt. Dem gegenüber steht aber eine sehr hohe Ansprechrate funktioneller Beschwerden bei Kindern auf Placebo, sodass selbst diese Beobachtung alles andere als unumstritten ist. (21, 29, 31) Die einzig für Kinder bisher existierende randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zu diesem Thema kommt zu einem interessanten Ergebnis: Ashorn et al. (32) untersuchten 20 symptomatische *H.p.*-positive Kinder mit ausgeschlossenenem Ulcus. In der Verum-Gruppe wurde die Eradikation in 80% erreicht, in der Kontrollgruppe in 0%. Im 12-monatigen Beobachtungszeitraum nach Intervention konnte kein Unterschied bezüglich Besserung der Symptomatik festgestellt werden. Tendenziell hatte die Placebo-Gruppe sogar weniger Beschwerden, obwohl 5 von 9 Patienten aus dieser Gruppe am Ende des Beobachtungszeitraumes in der Endoskopie Zeichen einer schweren Gastritis hatten.

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Lange Zeit wurde der *H.p.*-Gastritis ein protektiver Effekt auf die Entwicklung von Refluxbeschwerden, Barret-Ösophagus und Adenokarzinom des Ösophagus beigemessen. Vor allem für Erwachsene schien dieser Zusammenhang gut belegt, da in vielen Arbeiten ein Rückgang dieser drei Entitäten nach Keimeradikation beobachtet wurde. Während des vergangenen Jahrzehnts wurden jedoch immer mehr Studien publiziert in denen dieser Zusammenhang aufgeweicht und in einzelnen Arbeiten sogar umgekehrt wurde. Dem derzeitigen Stand des Wissens nach zu urteilen scheint das Auftreten von Refluxbeschwerden eher mit der Lokalisation, histologischen Art und Schwere der Gastritis zu korrelieren als mit dem bloßen Vorhandensein von *H.p.* in der Mukosa. Auch ein unabhängiges Vorkommen von *H.p.*-Gastritis und der gastroösophagealen Refluxkrankheit als eigenständige Entitäten wird postuliert. (33) Die für Kinder spärlich zu diesem Thema vorhandenen Arbeiten legen entweder einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Refluxbeschwerden und *H.p.* nahe, oder sind nicht in der Lage irgendeine Assoziation nachzuweisen. Moon et al. (33) untersuchten aktuell 420 Kinder in den USA retrospektiv und fanden mit 81,3% vs. 38,1% *H.p.*-Prävalenz einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit respektive ohne Zeichen der Refluxösophagitis. Daugule et al. (29) beschrieben unter *H.p.*-positiven Kindern in 14% Zeichen der Refluxösophagitis, während dies in der *H.p.*-negativen Kontrollgruppe nur in 3,3% der Fall war. Denselben Zusammenhang konnten Elitsur et al. (34) in einer ähnlichen Studie nicht beobachten. Angesichts der allgemeinen Datenlage wären prospektive Doppelblindstudien mit ausreichenden Fallzahlen für Kinder in diesem Bereich zu fordern. (33, 34)

Ulcus pepticum

H.p. ist auch im Kindesalter eindeutig mit dem Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi assoziiert, wenngleich die Läsion bei Kindern um ein Vielfaches seltener ist. Unter den Erwachsenen entwickeln 5-10% der Infizierten ein Ulcus, für Kinder ist die genaue Inzidenz unbekannt. (7, 22) Anders als die *H.p.*-Infektion alleine hat das Ulcus im Kindesalter außerdem einen klar nachweisbaren Zusammenhang mit dyspeptischen Beschwerden und chronischen Bauchschmerzen. Die klassische Symptomatik umfasst Schmerzen im oberen oder rechten Quadranten die eine Stunde oder länger nach dem Essen auftreten. Die Nahrungsaufnahme selbst verbessert die Symptomatik. Zur Verschlechterung führen

Sodawasser, stark gewürzte Speisen, Tomaten oder saure Säfte. Die Spezifität dieser Symptomatik nimmt mit dem Alter der Patienten zu. Bei vorhandenem Ulcus führt die erfolgreiche Keimeradikation regelmäßig zum Verschwinden des Ulcus und zur Beschwerderemission. Bei Patienten mit Ulcus ist darüber hinaus die Eradikation häufiger erfolgreich als bei solchen mit alleiniger *H.p.*-Gastritis. Besonders stark ist bei Kindern der Zusammenhang zwischen Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes und dem Ulcus duodeni. (4, 20–22) In einer Studie in China wurden kürzlich 76 Kinder mit oberen GI-Blutungen evaluiert. In 90% fand sich ein Ulcus duodeni, die *H.p.*-Infektion konnte in 55% nachgewiesen werden. (15)

Adenokarzinom des Magens

Derzeit gilt als gesichert, dass die *H.p.*-Infektion im Erwachsenenalter in einem positiven Zusammenhang mit der Entwicklung des Adenokarzinoms des Magens steht. Dabei besteht ein besonders hohes Risiko zur Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Pan- oder Korpusgastritis. Bei der Entwicklung des Magenkarzinoms ist außerdem ein umgekehrter Zusammenhang mit dem Auftreten des Ulcus pepticum nachweisbar. Patienten die also ein Ulcus ventriculi oder duodeni entwickeln haben ein geringeres Risiko zur Entwicklung eines Magenkarzinoms als Patienten die nie ein Ulcus entwickelt haben. Das relative Risiko zur Entwicklung eines Magenkarzinoms erhöht sich bei Vorliegen einer *H.p.*-Infektion um den Faktor 3. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei 55 bis 65 Jahren und die Inzidenz von derzeit rund 20:100.000 ist in Mitteleuropa sinkend. (16, 21)

Die Eradikation von *H.p.* führt zur Rückbildung präkanzeröser Läsionen, sodass *H.p.* als wichtiger Faktor in der Karzinogenese des Magenkarzinoms gilt und von der WHO als Karzinogen erster Ordnung bezeichnet wird. (1) Im Kindesalter ist das Adenokarzinom des Magens eine absolute Rarität. Seine Prävalenz ist in dieser Patientengruppe weitgehend unbekannt (rund 0,05% aller gastrointestinalen Neoplasien) und die genannten Erkenntnisse für Erwachsene sind aufgrund der geringen Fallzahlen im Kindesalter nicht überprüfbar. (35)

MALT-Lymphom

Das MALT-Lymphom des Magens (MALT = „Mucosa Associated Lymphoid Tissue“) ist im Kindesalter eine Rarität. (21) Im Erwachsenenalter macht es 5% aller Tumore des Magens aus. (20) Seine Assoziation mit der *H.p.*-Gastritis wurde hinreichend belegt. Da die Mukosa des Magens normalerweise kein lymphatisches Gewebe enthält, sondern erst die chronische *H.p.*-Infektion zur Ausbildung submuköser Lymphfollikel führt, ist auch die Kausalität dieses Zusammenhanges gut erklärbar. In 95% aller Patienten mit MALT-Lymphom kann *H.p.* diagnostiziert werden. Das relative Risiko eines MALT-Lymphoms ist bei vorhandener *H.p.*-Infektion 6-fach erhöht. (21, 22) Liegt kein Lymphknotenbefall vor (Stadium I) führt die alleinige Keimeradikation in 80% zur Remission des Tumors, sodass in diesem Stadium die *H.p.*-Eradikation als Therapie der ersten Wahl unter kurativem Ansatz angesehen ist. (21)

Andere Erkrankungen

Betreffend extraintestinale Manifestationen der *H.p.*-Infektion werden seit einigen Jahren immer wieder Publikationen mit unterschiedlichen Aussagen veröffentlicht denen oft eine schwache Evidenz gemein ist. (14, 29)

Immer wieder im Fokus des Interesses steht die Eisenmangelanämie. Obwohl es einige Arbeiten gibt in denen eine Besserung der Anämie nach Keimeradikation berichtet wird, gibt es wenige Daten darüber ob dieser Effekt auch über längere Zeit anhält. Fagan et al. haben in einer jüngeren Arbeit Kinder 40 Monate nach *H.p.*-Eradikation beobachtet und dabei in der *H.p.*-positiven Gruppe eine erhöhte Prävalenz von Eisenmangel und manifester Eisenmangelanämie feststellen können. (15) Generell stellen in den durchgeführten Arbeiten der soziale Status der Eltern, die Ernährung, die Therapiecompliance und begleitende Erkrankungen starke Confounder dar, die in retrospektiven Arbeiten nur sehr schwer zu eliminieren sind. Der Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und den genannten Faktoren ist beispielsweise an sich schon hoch. (29) In den kanadischen Guidelines zur Therapie der *H.p.*-Infektion bei Kindern (31) wird empfohlen bei therapierefraktärer Eisenmangelanämie nach *H.p.* zu suchen, sofern andere Ursachen bereits ausgeschlossen wurden.

Auch der idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP), dem Minderwuchs und dem Morbus Parkinson wird unter anderen ein möglicher Zusammenhang mit *H.p.* attestiert.

Den meisten Arbeiten zu diesen Themen fehlt es jedoch ebenso an Kontrollgruppen und angemessenen Patientenzahlen – ganz speziell was die Situation in Kindern betrifft. So heißt es in den eben schon erwähnten Therapierichtlinien auch: „Evidence supporting a causal role for *H pylori* for most of this diseases is, at best, weak.“ (31)

1.1.8 DIAGNOSTIK

Die Bandbreite von verfügbaren Tests zur Diagnose der *H.p.*-Gastritis ist groß und die Aussagekraft einiger Methoden unterscheidet sich zwischen Kindern und Erwachsenen. Wie bei allen Tests in der Medizin lässt sich auch hier grundsätzlich zwischen invasiven und nicht invasiven, sowie zwischen direkten und indirekten Nachweisverfahren unterscheiden. Zu den invasiven Tests zählt im Bereich *H.p.*-Diagnostik in erster Linie die Endoskopie mit Probengewinnung, Kultur und Histologie. Alle anderen zur Verfügung stehenden Testmethoden sind im Wesentlichen als nicht invasiv zu erachten. Direkte Tests sind die Kultur aus Magenbiopsat, Histologie und PCR. Zu den indirekten Methoden zählen ¹³C-Harnstoff-Atemtest, Urease-Schnelltest, ELISA oder Antigentests.

Für Kinder wurden eigene Richtlinien zur Diagnose und Therapie der *H.p.*-Infektion beschlossen. (21, 31, 36–38) Die darin für Kinder als akkurat erachten Testmethoden sind die Gastroskopie mit anschließender Kultur als Goldstandard sowie der nicht invasive ¹³C-Harnstoff-Atemtest (UBT). In den 2009 erschienenen deutschen Richtlinien (21) wird außerdem noch der ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern aus dem Stuhl als geeignet angesehen. Serologische Tests werden in allen Guidelines als ungeeignet bewertet.

In allen Diagnose- und Therapierichtlinien wird darüber hinaus ein Prinzip besonders betont, das in der Medizin ohnehin generelle Gültigkeit besitzt: Eine Diagnostik sollte möglichst nur dann durchgeführt werden wenn das Testergebnis eine therapeutische Konsequenz hat. Darüber hinaus stellen chronisch rezidivierende Bauchschmerzen alleine im Kindesalter keine Indikation für einen invasiven oder auch nicht-invasiven Test auf *H.p.* dar. (21, 31, 36, 37) Möglichst erst nach Ausschluss der häufigsten anderen Ursachen sollte eine spezifische *H.p.*-Diagnostik durchgeführt werden. Begründet wird dies mit dem sehr schwachen Zusammenhang zwischen chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen im Kindesalter und der *H.p.*-Infektion (siehe Abschnitt 1.1.7). Wenn eine Abklärung

durchgeführt wird sollte möglichst bald die invasive Diagnostik (Gastroskopie) angestrebt werden um Komplikationen der *H.p.*-Gastritis mit zu erfassen beziehungsweise um ein möglichst breites Spektrum von Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes diagnostizieren zu können. (31) Abbildung 3 gibt einen Überblick über das Management der *H.p.*-Infektion bei Kindern. Es handelt sich dabei um einen Vorschlag aus den Guidelines der „European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori“ von 2000 (36), der für diese Arbeit nach den neuesten Richtlinien (21, 31) modifiziert wurde. Zu den Details der möglichen Therapien siehe Abschnitt 1.1.9.

Im Folgenden findet sich eine Besprechung der wichtigsten zur Verfügung stehenden diagnostischen Modalitäten.

Gastroskopie

Die Gastroskopie ist allgemein ein wichtiges Werkzeug in der Gastroenterologie mit der sich auch andere Ursachen chronischer Beschwerden außer der *H.p.*-Gastritis nachweisen lassen. Sie ist die einzige Methode mit der makroskopisch erfassbare Veränderungen (Entzündung, Atrophie, Perforation, Stenose, Tumoren,...) im oberen Gastrointestinaltrakt beurteilt werden können und sie ist die einzige Methode mit der sich ein Ulcus, eine Blutung und andere Komplikationen sicher ausschließen bzw. diagnostizieren lassen. Bei einem großen Anteil der Gastritis-Patienten entwickeln sich jedoch keine mit dem freien Auge sichtbaren Alterationen. Hinzu kommt, dass die auftretenden makroskopischen Veränderungen wie Erythem oder Schleimhautödem unspezifisch auf das Vorliegen einer *H.p.*-Gastritis sind (Näheres siehe auch Abschnitt 1.1.4). In der *H.p.*-Diagnostik stellt daher die Probengewinnung für die anschließende Histologie und Kultur einen wesentlichen und an sich unverzichtbaren Bestandteil dieser Untersuchung dar.

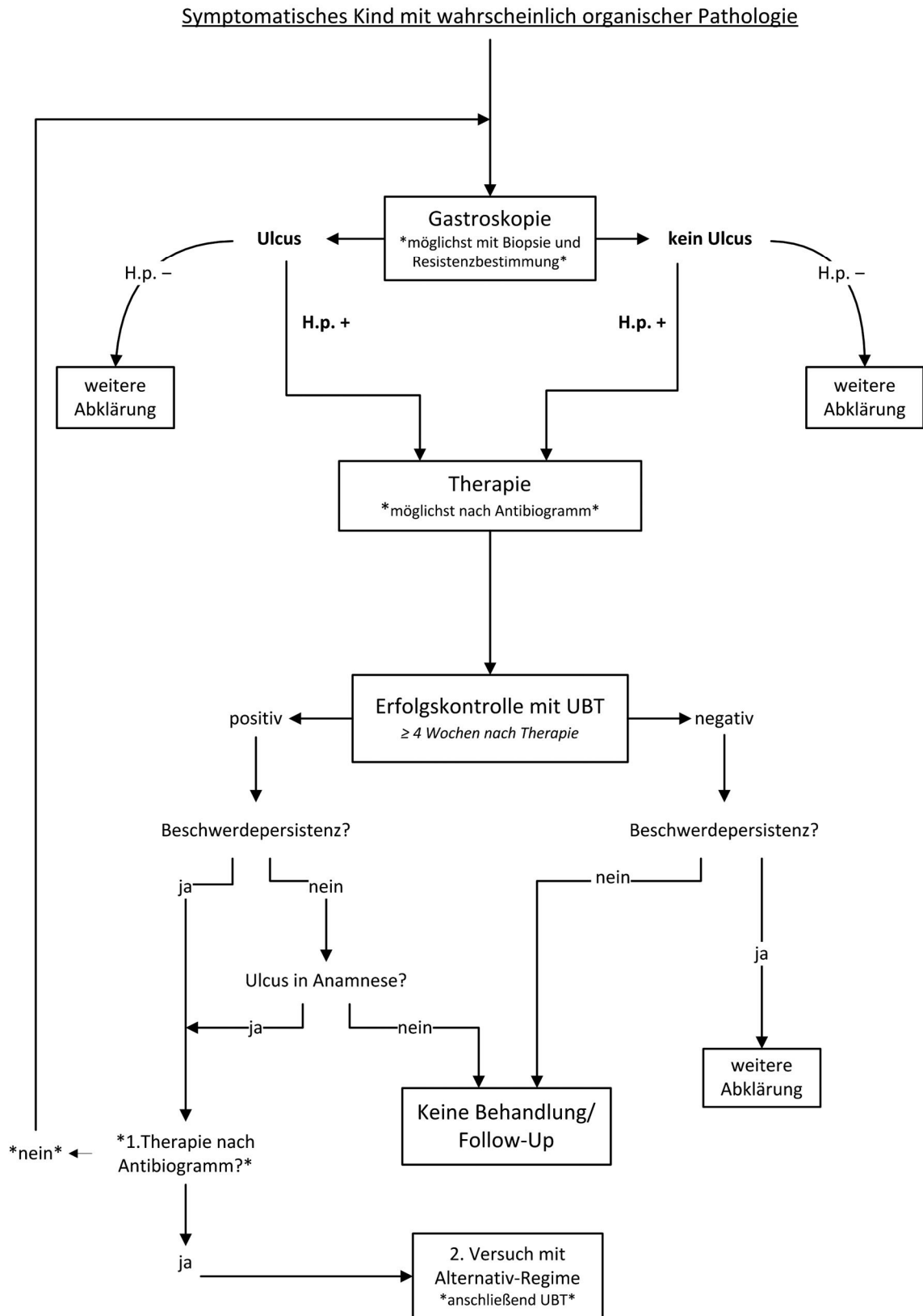


Abbildung 3: Vorschlag für das Management der *H.p.*-Gastritis bei Kindern; modifiziert nach (36)

Modifikationen sind mittels Stern (*) gekennzeichnet.

Das Sydney-System empfiehlt die Entnahme von je zwei Biopsien aus dem Antrum und dem Fundus sowie eine aus der Incisura angularis. Diese werden danach in einer 10%igen Formaldehyd-Lösung für die Histopathologie fixiert, bzw. für die kulturelle Anzucht in Kochsalzlösung (Kurzzeittransport) oder speziellen Agar-Transportmedien (längerer Transport). Die Qualität der daran anschließenden Diagnostik hängt wesentlich von der Transportzeit bzw. der Zeit bis zur weiteren Verarbeitung ab. (39)

Histopathologie

Diese Methode führte bei Warren und Marshall zur Entdeckung von *H.p.* und sie ist bis heute ein wichtiger Bestandteil in dessen Diagnostik. Sie basiert auf der direkten Beobachtung von *H.p.* an der Oberfläche der Epithelzellen sowie dem Nachweis der reaktiven Veränderungen die mit der Infektion einhergehen. Die Details zu den beobachtbaren morphologischen Veränderungen wurden bereits in Abschnitt 1.1.4 beschrieben. Die Güte der Methode hängt ganz entscheidend von Faktoren ab die leider oft variabel sind: in erster Linie von der Expertise des mikroskopierenden Pathologen und seiner aufgewandten Zeit, von der Qualität der Biopsate, von der Qualität des Präparates sowie von der Anzahl der Keime im Präparat. Insgesamt erreicht die Methode eine Spezifität von 94-100%, die Sensitivität schwankt jedoch entsprechend den aufgezählten Faktoren zwischen 66% und 100%. (39, 40)

Urease-Schnelltest

Der Urease Schnelltest ist einfach und zudem billig. Er kann vom Untersucher direkt im Anschluss an die Endoskopie aus entsprechendem Biopsie-Material durchgeführt werden. Wird eine Gewebeprobe mit (vitalen) *H.p.*-Keimen in ein harnstoffhaltiges Medium eingebracht bzw. darauf aufgebracht steigt durch die Urease-Aktivität der pH-Wert im Reagens (Abschnitt 1.1.3) was durch einen entsprechenden Indikator sichtbar gemacht wird. Je nach Herstellerangabe kann der Test nach ein bis mehreren Stunden abgelesen werden. Im Allgemeinen werden für einen positiven Testnachweis 10^5 vitale Keime benötigt. Sensitivität und Spezifität dieser Testmethode liegen leicht über der Histopathologie. (40) Falsch positive Ergebnisse können vor allem bei zu langer Inkubation in Verbindung mit Kontamination durch andere Urease-bildende Bakterien auftreten. (39)

Kultur

Die Kultur ist mit einer Spezifität von 100% der Referenzstandard zum Nachweis von *H.p.* – jedoch auf Kosten der Sensitivität welche nur 55-96% beträgt. (40) *H.p.* ist außerhalb des menschlichen Körpers eine sehr fragile Lebensform, was oftmals falsch negative Befunde verursacht. Die Proben dürfen nicht der normalen Atmosphäre (Raumluft) oder der Raumtemperatur ausgesetzt werden. Bei Verwahrung in Kochsalzlösung muss die Kultur innerhalb von 4 Stunden angesetzt werden, bei Verwendung eines Agar-Transportmediums innerhalb von maximal 24 Stunden. Vor der Probenentnahme müssen Protonenpumpenhemmer (PPI) für mindestens 14 Tage abgesetzt werden da sie die Keimlast senken und so ebenfalls falsch negative Ergebnisse produzieren können. Für die Zusammensetzung des Kulturmediums selbst sind im Übrigen einige Möglichkeiten beschrieben, unterschiedliche Zentren verwenden unterschiedliche Nährböden. Grundsätzlich wird die Kultur auf Platten angelegt, die Basis für das Medium ist immer Agar. Als Nährstofflieferant dienen 5-10% Blut und/oder Serum wobei mit menschlichem Blut in der Regel bessere Ergebnisse erzielt werden als mit Schafs- oder Pferdeblut. Daneben gibt es einige „Wachstumsbeschleuniger“ (z.B. Eidotter, Aktivkohle, Stärke, Eisensulfat, Katalase, bovines Albumin u.a.). Die Inkubation selbst erfolgt bei 37°C in mikroaerophilem Milieu für maximal 10 Tage. (39)

¹³C-Harnstoff-Atemtest (UBT)

Beim UBT trinkt der Patient auf nüchternen Magen eine Lösung die mit ¹³C markiertem Harnstoff versetzt ist. Findet sich *H.p.* in ausreichender Zahl in der Magenmukosa wird der markierte Harnstoff entsprechend gespalten und das dabei entstehende ¹³CO₂ wird analog dem normalerweise entstehenden ¹²CO₂ (Abbildung 2, Abschnitt 1.1.3) in die Blutbahn aufgenommen. ¹³CO₂ wird sodann über die Lunge abgeatmet wo es im Expirium detektiert werden kann. Ist *H.p.* nicht in der Magenmukosa präsent wird der ¹³C-Harnstoff als solcher resorbiert und unverändert über die Niere eliminiert. Ein Ausgangswert für ¹³CO₂ wird vor Ingestion der Testlösung gemessen, der eigentliche Testwert wird standardisiert 30 Minuten danach bestimmt. Das Ergebnis des Tests ist die Differenz der vor und nach Ingestion gemessenen ¹³CO₂-Konzentration, welche im Befund als Delta (Δ) angegeben wird. Ab welchem Delta das Testergebnis als positiv angesehen werden kann ist nicht ganz unstrittig, generell liegt dieser Bereich zwischen 3,5 und 5. (39) Die Bestimmung eines

Baseline-Wertes ist deshalb notwendig, da ^{13}C ein natürliches vorkommendes Isotop ist dessen Konzentration im Körper von der zuletzt aufgenommenen Nahrung bzw. den Ernährungsgewohnheiten abhängt. Da der UBT nicht invasiv und völlig ungiftig ist eignet er sich grundsätzlich besonders gut für Kinder. Die Güte der Messung hängt jedoch bei diesem Verfahren ganz wesentlich von der Compliance des Patienten ab. Besonders jüngere Kinder können oder wollen oft nicht auf Kommando die Luft anhalten bzw. abatmen, sodass der Wert verfälscht werden kann. Unter einem Alter von 6 Jahren sind beim UBT rund 8% falsch positive Ergebnisse beschrieben. (31) Die Compliance ist vor allem deshalb notwendig, da die Urease-Reaktion schnell abläuft und der Mund von Urease-spaltenden Bakterien besiedelt sein kann, die falsch hohe Werte produzieren. Davon unabhängig kann auch eine seltene Besiedelung des Magens mit anderen Urease-spaltenden Bakterien den Test falsch positiv ausfallen lassen. Falsch negativ fällt der Test bei PPI-Einnahme vor dem Test aus, sie müssen wie für die Biopsie auch 2 Wochen zuvor abgesetzt werden. Die Spezifität und Sensitivität der Methode schwanken zwischen 75% und 100% vor Eradikationstherapie und 93% bis 100% nach Eradikationstherapie. (40) Das macht den UBT vor allem zu einer geeigneten Methode der Erfolgskontrolle nach Therapie, aber er ist auch zur Verwendung vor Therapie in den Guidelines empfohlen. (21) Zwischen Ende der Eradikationstherapie und dem UBT müssen dabei mindestens 4 Wochen liegen da auch eine erfolglose Eradikationstherapie die Keimlast auf ein Niveau senkt bei dem die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses stark erhöht ist.

Antigentests aus dem Stuhl mittels ELISA

Bei den ELISA-Stuhltests wird nicht das gesamte Bakterium als solches nachgewiesen, sondern es werden lediglich seine im Stuhl vorhandenen Antigene mittels markierten Antikörpern detektiert. Die im Stuhl enthaltenen Antigene sind wesentlich weniger anfällig auf Transportbedingungen (Temperatur, Transportdauer) als die vitalen Keime, die etwa für eine Kultur erforderlich sind. Das macht das Verfahren grundsätzlich geeignet für breite epidemiologische Untersuchungen oder Bedingungen in denen sehr lange Transportwege in Kauf genommen werden müssen. Aufgrund seiner nicht-Invasivität und der leichten Probegewinnung eignet sich die Methode auch besonders zum Einsatz bei Kindern unter 6 Jahren (siehe UBT) oder etwa bei behinderten Patienten bei denen eine Kooperation nicht möglich ist. Sensitivität und Spezifität bei Kindern sind für den ELISA mit Verwendung

monoklonaler Antikörper vergleichbar mit dem UBT. Demzufolge wird er in den neueren Guidelines auch als Alternative in Situationen empfohlen in denen der UBT nicht verfügbar oder nicht einsetzbar ist. (21, 31)

In pädiatrischen Patienten streng davon abzugrenzen ist der ELISA unter Verwendung polyklonaler Antikörper. Diese Tests befinden sich bereits länger auf den Markt. Es gibt eindeutige Evidenz dafür, dass sie bei Kindern aufgrund schlechter Sensitivität (65-100%) und Spezifität (60-100%) ungeeignet sind. Sie werden daher bei Kindern nicht empfohlen. (40)

DNA-Nachweisverfahren aus dem Stuhl mittels PCR

Die neueste Entwicklung im Bereich *H.p.*-Diagnostik stellen PCR-Verfahren dar, die bakterielle DNA aus dem Stuhl detektieren. Da die Methode noch recht jung ist wurde sie noch nicht ausreichend evaluiert um in die Diagnoserichtlinien für Kinder aufgenommen werden zu können. (21, 31) Insgesamt sind die vorliegenden Ergebnisse jedoch vielversprechend, obwohl die Tests für Kinder wahrscheinlich weniger geeignet sind als für Erwachsene. Mit einer Sensitivität von 62-93% scheint die PCR Methode schlechter zu sein als der UBT bzw. der monoklonale ELISA. Die Spezifität ist mit 92-100% ausreichend. (40) Die Tests haben darüber hinaus den Vorteil, dass sie Makrolid- und Chinolon-Resistenzen (über den Nachweis von Mutationen) miterfassen können. Die Übereinstimmung mit der am häufigsten verwendeten Methode der Resistenztestung (Etest®) beträgt 100%. (21, 40)

Serologische Tests

Daneben gibt es auch Tests die mittels ELISA oder Immunoblot spezifische IgA- und IgG-Antikörper im Serum nachweisen. Sie erreichen bei Kindern lediglich eine Sensitivität von 20-50% und sind damit ungeeignet. Dies gilt insbesondere für die ebenfalls am Markt verfügbaren Schnelltests aus Vollblut, Serum oder Urin. (21)

1.1.9 PROBLEM DER RESISTENZENTWICKLUNG UND THERAPIEOPTIONEN

Wie die meisten Bakterien ist auch *H.p.* in der Lage Resistenzen gegen Antibiotika auszubilden. Im Falle von *H.p.* geschieht dies hauptsächlich durch die Ausprägung und Vererbung von Punktmutationen in kritischen Bereichen der DNA. (39) Als Konsequenz daraus erfolgt die Weitergabe von Resistenzen vertikal, und weniger horizontal als dies (über Plasmide) bei vielen anderen Gattungen der Fall ist. (39) Das ermöglicht *H.p.* seine erworbenen Resistenzen über Generationen zu vererben. Der über die anhaltende Verwendung von Antibiotika erzeugte selektionäre Druck führt dazu, dass auch die Resistenzen ansteigen. In der Therapie der *H.p.*-Infektion spielen deshalb steigende Resistenzen von *H.p.* auf Antibiotika mittlerweile eine ganz entscheidende Rolle – und das vor allem im Kindesalter. Das Hauptproblem ergibt sich in der klinischen Praxis aus der Tatsache, dass bei vorliegenden Resistenzen die Auswahl an möglichen Antibiotika im Kindesalter extrem begrenzt ist. Viele für Erwachsene verfügbare Antibiotika haben im Kindesalter ungünstige Nebenwirkungsprofile, mangels vorhandener Studien nur schlechte Evidenz und sind für Kinder oftmals nicht zugelassen. In der Literatur werden für die Erstlinientherapie der *H.p.*-Gastritis nur Amoxicillin (AMO), Clarithromycin (CLA), Metronidazol (MET) und Protoneninhibitoren (PPI) vorgeschlagen, wobei diese Medikamente laut Richtlinien in einer Eradikationstherapie nach dem Schema PPI + 2 Antibiotika kombiniert werden sollten (näheres siehe dieser Abschnitt weiter unten). Für alle anderen vom Wirkprofil her in Frage kommenden Antibiotika existiert im Kindesalter keine bis nur sehr schwache Evidenz. Alternativen betreffend schlagen die amerikanischen Guidelines Tetracyclin als Teil einer möglichen Zweitlinientherapie vor. (38) Darüber hinaus gibt es einzelne Arbeiten zu Doxycyclin, Furazolidon (41), Levofloxacin (42) und Nifuratel. (29) Bismuth-Präparate kommen anstelle von PPI infrage. (21, 38, 43)

Das Mittel der ersten Wahl zur Therapie der *H.p.*-Infektion ist Amoxicillin. Resistenzen von *H.p.* gegen Amoxicillin stellen dabei eine Rarität dar weshalb es in den gängigen Richtlinien auch als fixer Bestandteil der Eradikationstherapie im Kindesalter empfohlen wird. (21) Aufgrund steigender Resistenzraten steht derzeit das Makrolidantibiotikum Clarithromycin im Zentrum der Betrachtung. In europäischen Ländern wird seit mehr als zehn Jahren eine steigende Rate von Resistenzen gegen dieses Antibiotikum bei Kindern beobachtet. (44) Sie ist in Deutschland unter Kindern sogar höher als unter Erwachsenen, was angesichts der Fähigkeit von *H.p.* seine Resistenzen zu vererben darauf schließen lässt, dass sie unter den

Kindern selbst entstehen. (44) Makrolide sind in der Kinderkeilkunde eine wichtige Gruppe von Antibiotika denen vor allem in der Therapie von Infektionen des Respirationstraktes eine große Bedeutung zukommt. Es kann daher vermutet werden, dass deren vermehrte Verschreibung bei Kindern in den letzten Jahrzehnten die steigenden Resistenzraten von Clarithromycin verursacht. Angesichts des vergleichsweise hohen Preises moderner Makrolide wurden diese im selben Zeitraum in Entwicklungsländern sowie in den Ländern des ehemaligen Ostblocks weniger verschrieben. Dementsprechend finden sich dort auch im Vergleich weniger Resistenzen gegen Clarithromycin. (44)

Etwas anders stellt sich die Situation für Metronidazol dar, einem weiteren zur Therapie der *H.p.*-Gastritis hauptsächlich in Frage kommenden Antibiotikum. Ein allgemeiner Trend in Richtung steigender Resistenzen ist für Metronidazol in dieser Form europaweit nicht beschrieben. Aus Frankreich wurden kürzlich sogar rückläufige Zahlen berichtet. (45) Auch die Häufigkeit der Metronidazol-Resistenz dürfte mit der Häufigkeit der Verschreibung in den jeweiligen Ländern korrelieren. Für Metronidazol sind im Gegensatz zu Clarithromycin sehr ähnliche Resistenzfrequenzen für Kinder und Erwachsene berichtet worden. Daher ließe sich schlussfolgern, dass die Höhe der Metronidazol-Resistenzen im Kindesalter eher auf Vererbung von der Mutter auf das Kind zurückzuführen ist. (44) Diese Annahme steht in Kongruenz mit der häufigen Verschreibung von Metronidazol bei gynäkologischen Erkrankungen und dem in Industrienationen als prädominant postulierten Übertragungsweg von *H.p.* (siehe Abschnitt 1.1.5). Im Gegensatz zu Clarithromycin sind für Metronidazol die Resistenzen auch und insbesondere in den ärmeren Ländern dieser Welt auf einem hohen Niveau. Der Grund ist hierbei wahrscheinlich wiederum in der großen Verbreitung des Medikamentes in diesen Ländern zu suchen. (44)

Vor dem Hintergrund der steigenden Resistenzraten und den Besonderheiten bei Kindern was Reservetherapien angeht, fordern die Richtlinien zur Therapie der *H.p.*-Infektion im Kindesalter durchwegs eine Resistenztestung vor Beginn einer Eradikationstherapie. Besonders in Regionen in denen hohe Resistenzraten bekannt sind wird dies empfohlen. (21, 31, 36–38) Als besonders kritische Grenze wird für Clarithromycin 20% angegeben (21, 44), für Metronidazol rund 40%. (44)

Die empfohlene Therapie der *H.p.*-assoziierten Gastritis ist im Kindesalter eine Kombination aus einem PPI, Amoxicillin und wahlweise Clarithromycin oder Metronidazol für 7, 10 oder

14 Tage. (21, 31, 37, 38) Es ist gut belegt, dass bei Gabe eines Clarithromycin beinhaltenden Dreier-Regimes das Vorhandensein einer Resistenz auf Clarithromycin den limitierenden Faktor für den Erfolg der Therapie darstellt. Liegt keine Clarithromycin-Resistenz vor, so führt die Kombination CLA/AMO/PPI in 87,8% zur Keimeradikation, während sich der Erfolg bei vorhandener Resistenz in lediglich 18,3% einstellt. (39) Resistenzen auf die Alternative Metronidazol sind weniger ausschlaggebend für einen Therapieerfolg. Wird bei Vorliegen einer Metronidazol-Resistenz das Regime MET/CLA/PPI verabreicht, so führt dies immerhin noch in 72,6% zur Eradikation. Bei Empfindlichkeit gegenüber jedem der drei erfolgt die Eradikation hier in 97%. (39)

Die einzelnen Therapien und deren Effizienz wurden zwischen 2001 und 2002 europaweit von der „European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori“ in einem Register (PERTH) zusammengetragen und analysiert. (43) Obwohl die Kombination CLA/MET/PPI die deutlich beste Eradikationsrate lieferte wurde sie dennoch nur bei 18 von 518 Patienten angewandt. Die Autoren der Untersuchung vermuten den Grund in der Tatsache, dass bei Versagen dieser Kombination keine Alternativtherapie mehr zur Verfügung steht. Außerdem kam man zu dem Schluss, dass eine 14-tägige Eradikationstherapie keinen signifikanten Unterschied gegenüber der 7-tägigen Therapie aufweist. Insgesamt zeigten Therapien bessere Erfolge wenn sie Bismuth anstatt PPI enthielten. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in den Leitlinien vorgeschlagenen Erst- und Zweitlinientherapien, fehlende Resistenztestung vorausgesetzt. (21, 38)

Tabelle 2: Vorschläge zur Therapie der H.p.-Gastritis

nach (38)

Erstlinientherapien	
CLA/AMO/PPI	7 - 10 Tage
MET/AMO/PPI	7 - 10 Tage
CLA/MET/PPI	7 - 10 Tage
Zweitlinientherapien	
CLA/MET/Bismuth	14 Tage
MET/PPI/Bismuth + AMO od. CLA od. TET ^a	14 Tage

Dosierungen: CLA: 15 mg/kgKG; MET: 20 mg/kg; AMO: 50 mg/kg
in jeweils 2 Einzeldosen

a.) Tetracyclin, kontraindiziert < 50 kgKG

Neben der klassischen Dreifach-Therapie wurden in der Vergangenheit auch immer wieder sequentielle Therapien getestet. Diese bestehen aus der Gabe eines PPI und eines Antibiotikums für 5 Tage, gefolgt von einem PPI plus 2 anderen Antibiotika für weitere 5 Tage. Arbeiten die sich damit befassen kommen zu unterschiedlichen, teilweise aber vielversprechenden Ergebnissen. (15) Die größte Studie zu diesem Thema ist eine jüngst erschienene Metaanalyse. (46) Es sind darin die Daten von 260 Kindern berücksichtigt (3 Studien, davon 2 aus Italien). Beim Vergleich 10-tägige sequentielle Therapie vs. 7- oder 14-tägige Dreifach-Therapie konnten die Autoren bei mittleren Eradikationsraten von 90,7% vs. 82,9% keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen feststellen. Beim eingeschränkten Vergleich Dreifach-Therapie über 7 Tage vs. sequentielle Therapie (über 10 Tage) schnitt letztere signifikant besser ab. Die Autoren schließen mit der Erkenntnis, dass weitere Arbeiten aus mehreren Ländern zu diesem Thema erforderlich sind, wenngleich unter Kindern wie auch unter Erwachsenen eine Tendenz in Richtung bessere Eradikationsraten bei sequentieller Therapie erkennbar ist.

1.2 ZUSAMMENFASSUNG DER RESISTENZRATEN IN EUROPA

Alle Arbeiten aus dem europäischen Raum bis Jänner 2010, in denen Antibiotikaresistenzen von *H.p.* bei Kindern erhoben wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Insgesamt wurden im Rahmen einer Literaturrecherche (Pubmed) 27 einzelne Arbeiten mit Daten aus 12 verschiedenen Ländern zu diesem Thema gefunden. Darunter sind 4 Arbeiten in denen Daten aus mehreren Ländern ausgewertet wurden, davon waren 3 prospektiv. Bei den verbleibenden Arbeiten handelt es sich um wesentlich kleinere, zumeist retrospektive Monocenter-Studien. Von diesen stammen 10 aus Südeuropa (Griechenland, Italien, Spanien, Portugal, Türkei) wobei darin zusammen 857 Patienten eingeschlossen sind. Aus westeuropäischen Ländern (Frankreich, Belgien, Deutschland, Österreich) stammen 8 Arbeiten mit insgesamt 1.547 untersuchten Patienten. Osteuropäische Länder (Bulgarien, Polen, Tschechien) wurden in ebenfalls 8 verschiedenen Arbeiten behandelt wobei hier die Daten von zusammengerechnet 1.401 Patienten ausgewertet wurden. Es gibt keine Arbeiten aus nordeuropäischen Ländern. Die einzige Studie die Daten für Kinder aus dieser Region enthält (n=31) ist die große prospektive Multicenterstudie von Koletzko et al. (44) Diese Gruppe analysierte zwischen 1998 und 2001 die Daten von 1.233 Kindern aus 14 europäischen Ländern und lieferte damit die größte und qualitativ hochwertigste Studie zum Thema *H.p.*-Resistenzen bei europäischen Kindern. Die in dieser Arbeit berichteten Resistenzen sind im einzelnen in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Gesamtresistenzrate (primäre + sekundäre Resistenzen) beträgt danach im europäischen Schnitt 25,0% für Metronidazol und 24,0% für Clarithromycin, die Rate primärer Resistenzen 23,0% bzw. 20,0% (Tabelle 3). Daneben gab es noch 2 weitere prospektive Multicenterstudien mit Daten aus mehr als einem Land (43, 47), jedoch mit wesentlich kleineren Patientenzahlen. Oderda et al. berichteten Gesamtresistenzen von 19% für MET und 18% für CLA. Aus den Daten die Glupczynski et al. präsentierten errechnen sich 15,4% für Clarithromycin. Metronidazol wurde für Kinder nicht untersucht. Eine grafische Zusammenfassung der Resistenzraten aus allen Arbeiten unabhängig von der Zeit bieten die Abbildungen 4 und 5 (Seiten 31 u. 32).

Tabelle 3: Resistenzen von H.p. bei Kindern in Europa

Land	MET(%)	CLA(%)	Res. Art	n^o	Zeitraum	Test	Referenz
Europa ^{a,b}	19,0	18,0	gesamt	345/361	01-02	k.A.	Oderda (43)
Europa ^{a,b}	k.A.	15,4 ^c	prim.	162 ^c	97-98	Etest	Glupczynski (47)
Europa ^{a,b,d}	23,0	20,0	getrennt	1233	98-01	Etest, AD	Koletzko (44)
Osteuropa ^{b,e}	31,2	11,7	prim.	282	98-00	Etest, AD, DD	Boyanova (48)
Belgien	18,0 ^f	10,3 ^g	getrennt	555	89-00	AD, DD	Bontems (49)
Bulgarien ^h	16,2	19,0	prim.	105	05-08	?	Boyanova (50)
Bulgarien ^b	16,0	18,7	prim.	75	05-07	BST, Etest, AD	Boyanova (51)
Bulgarien	14,5	11,9	prim.	186	00-03	AD	Boyanova (52)
Bulgarien ⁱ	19,7	11,3	prim.	71	98-00	Etest, AD, DD	Boyanova (48)
Deutschland ⁱ	27,5	15,9	prim.	201	98-01	Etest, AD	Koletzko (44)
Deutschland ^a	15,5	8,6	gesamt	58 ^j	00-03	Etest	Arenz (53)
Frankreich ^a	42,7	21,4	gesamt	150	94-99	Etest	Kalach (54)
Frankreich ^k	n.u.	23,0	gesamt	217	93-04	PCR, Etest	Raymond (55)
Frankreich ^k	36,7	22,8	prim.	377	94-05	Etest	Kalach (45)
Frankreich ^{a,b,l}	35,9	7,7	prim.	39	2000	AD	Gottrand (56)
Griechenland ⁱ	28	5,5	prim.	36	98-00	Etest, AD, DD	Boyanova (48)
Italien	n.u.	37,0 ^m	prim.	89	02-06	Etest, FISH	Caristo (57)
Italien	55,6	15,9	gesamt	63	97-98	Etest	Street (58)
Österreich ^k	16,2	20,4	getrennt	117/98	97-00	Etest	Crone (59)
Polen ^b	40,3	28,0	prim.	179	01-04	PCR	Dzierzanowska-F. (60)
Polen ^h	37,0	19,3	gesamt	259	96-00	PCR, Etest, AD	Rozynek (61)
Polen ⁱ	36,0	13,1	prim.	175	98-00	Etest, AD, DD	Boyanova (48)
Polen	35,2	8,6	prim.	409	97-01	Etest	Gosciniak (62)
Portugal ^l	19,0	44,8	gesamt	58	98-99	Etest	Cabrita (63)
Portugal	16,5	39,4	gesamt	109	99-03	Etest	Lopes (64)
Spanien ^h	32,8	49,2	getrennt	101	02-06	Etest	Agudo (65)
Spanien	23,9	29,1	gesamt	96	99-00	PCR, AD	Alarcón (66)
Spanien ^h	36,1	22,3	gesamt	36	2006 ⁿ	AD	Díaz-Reganon (67)
Spanien	23,0	21,3	gesamt	239/246	91-99	AD	Lópes-Brea (68)
Tschechien ^{a,b}	n.u.	21,2	prim.	47	2005 ⁿ	AD	Sýkora (69)
Türkei	36,4	18,2	prim.	33	01-02	Etest	Ozcay (23)
<p><i>Erläuterungen: k.A = keine Angabe, n.u. = nicht untersucht, prim. = primäre Resistenz, AD = Agardilutions-Methode, DD = Plattendiffusions-Methode, BST = engl. "Breakpoint Susceptibility Testing", PCR = Polymerase-Kettenreaktion (mit anschließendem Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus); FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung</i></p> <p><i>Bei Arbeiten in denen primäre und gesamte Resistenzen getrennt behandelt wurden ist hier die primäre Resistenz eingetragen.</i></p>							
Fortsetzung nächste Seite							

Fortsetzung Tabelle 3

- a.) prospektiv
- b.) multicenter
- c.) Wert im Text der Studie ausformuliert; aus präsentierten Daten berechnet
- d.) siehe auch Tabelle 3
- e.) eingeschlossene Länder: Griechenland, Bulgarien, Polen
- f.) bezogen auf Nitromidazol-Derivate; laut Studientext 18,0%; laut Tabellen 16,0%
- g.) bezogen auf Makrolide; Wert aus präsentierten Daten hierfür errechnet
- h.) nur Abstract
- i.) innerhalb einer Multicenterstudie für dieses Land separat angeführt
- j.) hoher Immigrantanteil: laut Studientext 81%, laut Tabellen 72%
- k.) bicenter
- l.) nur Patienten bis zum Alter von 15 Jahren eingeschlossen
- m.) FISH: 42% (n=157, Zeitraum 1997-2006)
- n.) Publikationsjahr; Studie macht keine Angaben zum untersuchten Zeitraum
- o.) Anzahl der Patienten für die tatsächlich eine Resistenztestung durchgeführt wurde

Die beste Übersicht über die Charakteristika und geographische Verteilung von Resistenzen bei Kindern in Europa liefert die Studie von Koletzko et al. (44): Aus Tabelle 4 geht hervor, dass die Resistenzen gegen Metronidazol in den verschiedenen Ländern ähnlich hoch berichtet wurden, während es bei Clarithromycin starke regionale Schwankungen gibt. Kinder in Südeuropa haben nach den Ergebnissen dieser Arbeit ein signifikant erhöhtes Risiko einen Clarithromycin resistenten Keim zu beherbergen als Kinder am Rest des Kontinents. Daneben waren auch das Geburtsland des Kindes oder der Mutter in Süd- oder Westeuropa als Risikofaktoren isolierbar. Kinder aus Osteuropa oder mit osteuropäischem Migrationshintergrund hatten also ein geringeres Risiko von einer Clarithromycin-Resistenz betroffen zu sein. In der Gruppe der Patienten bis 6 Jahre war die Clarithromycin-Resistenz außerdem signifikant häufiger als im Rest der Studienpopulation. Das Risiko einer Resistenz sank mit zunehmendem Alter. Männliche Patienten hatten ein höheres Risiko von Resistenzen gegen Clarithromycin betroffen zu sein als weibliche. Das Risiko einer Metronidazol-Resistenz war erhöht wenn das Geburtsland des Kindes oder der Mutter in Asien, Afrika, Amerika oder dem mittleren Osten lag. Es konnte kein erhöhtes Risiko von Metronidazol-Resistenzen in Südeuropa festgestellt werden und es gab auch keine Abhängigkeit vom Alter.

Vor dem Hintergrund, dass Koletzko et al. nur Daten bis 2001 ausgewertet haben lassen sich über die Entwicklungen der letzten 10 Jahre gesicherte Aussagen im großen Kontext nur schwer treffen. Aus den Daten und Studien in Tabelle 3 kann man aber ganz allgemein zumindest folgende Schlüsse ziehen: Die Resistenzraten werden für Metronidazol

regelmäßig höher berichtet als für Clarithromycin und die Ergebnisse werden selbst innerhalb einzelner geographischer Regionen in recht unterschiedlicher Höhe berichtet (siehe auch Abbildungen 9-11, Abschnitt 4). Die Resistenzraten aus den einzelnen Ländern bzw. aus den einzelnen Regionen Europas werden in Abschnitt 4 ausführlich diskutiert.

Tabelle 4: Primäre Resistenzen von *H.p.* bei Kindern in Europa
nach Koletzko et al. (44)

Region	MET(%)	CLA(%)	n
Europa gesamt	25,0	24,0	1216/1181
Europa primär	23,0	20,0	1024/991
Nordeuropa ^a (FIN, SWE, DEN)	23,3	3,3	30/31
Osteuropa ^a (POL, HUN, CRO)	23,8	17,5	84/57
Südeuropa ^a (GRE, ITA, ESP, POR)	22,2	32,5	184/181
Westeuropa ^a (BEL, FRA, GER, AUT)	24,0	18,2	533/531
Asien, Afrika, Amerika, Mittlerer Osten ^b	27,2	19,2	334/281

a.) Aufenthaltsland

b.) Herkunftsland der Mutter

Die Metronidazol-Resistenzen sind für die Regionen in der Studie nicht ausformuliert, sondern wurden hierfür aus der publizierten Ergebnistabelle berechnet.

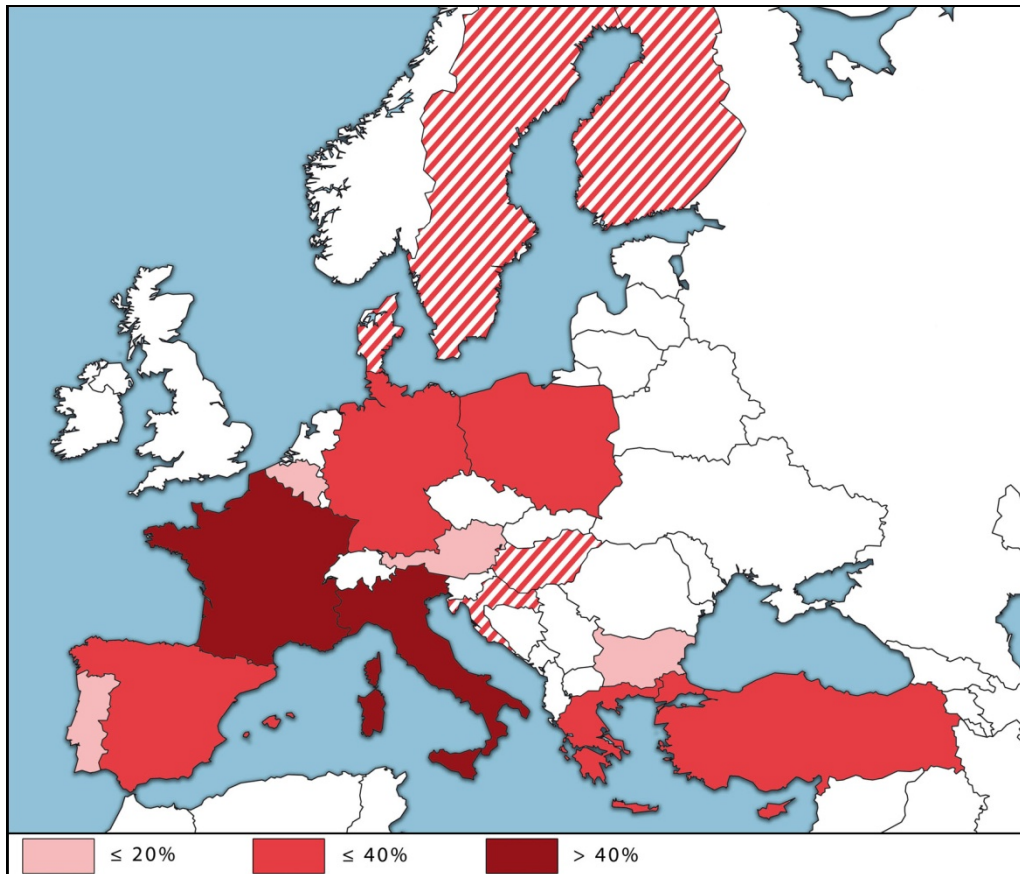


Abbildung 4: Europakarte der Metronidazol-Resistenzen von *H.p.*
 Aus den schraffierten Ländern gibt es direkt keine Arbeiten – die Angaben wurden aus den regionalen Auswertungen in (44) entnommen.
 Quelle geographisches Rohmaterial: Wikimedia Commons (70)

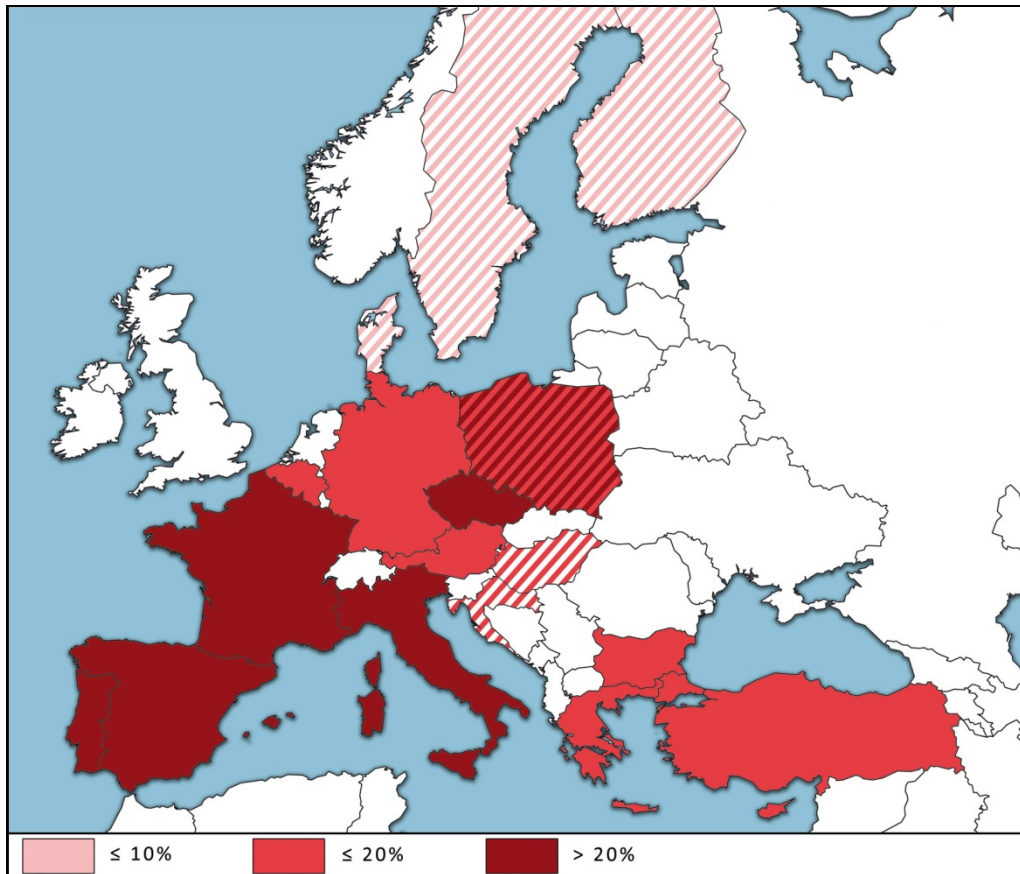


Abbildung 5: Europakarte der Clarithromycin-Resistenzen von *H.p.*
 Aus den schraffierten Ländern gibt es direkt keine Arbeiten – die Angaben wurden aus den regionalen Auswertungen in (44) entnommen.
 Polen: Daten aus lokalen Arbeiten und die regionalen Auswertungen aus (48) liegen in unterschiedlichen Bereichen.
 Quelle geographisches Rohmaterial: Wikimedia Commons (70)

1.3 FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

Wie beschrieben ist die Kenntnis lokaler Resistenzmuster von ganz entscheidender Bedeutung für die Therapie der *H.p.*-Gastritis im Kindesalter. In Österreich ist jedoch die Datenlage betreffend Resistenzhäufigkeiten von *H.p.* erschreckend spärlich. Es gibt in der Literatur keine Studien aus Österreich die sich mit *H.p.*-Resistenzen bei Erwachsenen beschäftigen und bisher nur eine publizierte Studie für Kinder. (59) Aus dieser im Jahre 2003 publizierten Arbeit geht ein signifikanter Zuwachs der Clarithromycin-Resistenzen hervor (Studienzeitraum 1997-2000) der seither nicht weiter untersucht wurde. Auch wurden keine größeren Multicenter-Studien publiziert die aktuelle Daten aus Österreich enthalten oder neuere Rückschlüsse auf unsere Region zuließen. Die jüngste in Deutschland bei Kindern ausgeführte Studie (53) enthält Daten bis 2003 und fand bei einem sehr großen Immigrantenteil in der Studienpopulation (81%) ungewöhnlich niedrige Resistenzraten für Clarithromycin und Metronidazol, zumindest bezogen auf unseren Kulturkreis.

In Österreich gibt es im pädiatrischen Patientengut einen nicht geringen Anteil von Patienten mit Migrationshintergrund, vornehmlich aus der Region Südosteuropas. Gleichzeitig sind Unterschiede in den *H.p.*-Resistenzraten zwischen verschiedenen Regionen Europas gut dokumentiert. (44) In keiner Arbeit aus unserer Region wurden bisher mögliche Unterschiede in der Verteilung der Resistenzhäufigkeiten zwischen Patienten mit und ohne Migrationshintergrund untersucht. Vor diesem Hintergrund und dem Hintergrund des beschriebenen Mangels an Daten zu den *H.p.*-Resistenzen in westeuropäischen Ländern, aber auch in Europa generell, führten wir daher an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz eine retrospektive Studie mit folgenden Zielen durch:

- Erhebung der Resistenzraten von Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin, Tetracyclin
- Erhebung von Veränderungen in den Resistenzhäufigkeiten über die Zeit
- Erhebung von möglichen Unterschieden in den Resistenzhäufigkeiten zwischen Patienten mit und ohne Migrationshintergrund

- Erhebung von möglichen Unterschieden in den Resistenzhäufigkeiten zwischen den Geschlechtern
- Erhebung möglicher Zusammenhänge zwischen Resistenzhäufigkeiten und Unterschieden im Bezug auf das Alter
- Zusammenfassen der an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde durchgeführten Eradikationstherapien und Erhebung des über die letzten Jahre erzielten Eradikationserfolges.

2 METHODEN

2.1 DATENERHEBUNG UND HERKUNFT DER DATEN

Anhand der Daten zu den im Zeitraum 2002 bis 2009 am Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie der KAGes erstellten Resistenztestungen wurden die zugehörigen Patientenakten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde retrospektiv auf ausgewählte Merkmale hin ausgewertet und statistisch analysiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten welche im Untersuchungszeitraum gegen eine *H.p.*-Gastritis in unserem Zentrum behandelt wurden, sofern das Ergebnis einer antibiotischen Resistenztestung vorlag.

Bei allen Patienten wurde eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt. Die im Zuge der Untersuchung entnommenen Biopsien (je 2 aus dem Antrum und Korpus sowie 2-4 aus dem Duodenum) wurden in Formalinlösung fixiert und anschließend histologisch untersucht. Die Proben für die bakterielle Kultur wurden in Agar-Transportmedium fixiert und binnen maximal 6 Stunden am Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie der KAGes weiterverarbeitet. Der Erfolg der *H.p.*-Eradikation wurde frühestens 4 Wochen nach Ende der Eradikationstherapie mittels UBT überprüft.

2.2 METHODE DER RESISTENZTESTUNG

Die Resistenztestung erfolgte in allen Fällen mittels Etest® (bioMérieux, Frankreich) laut Herstellerangaben. Untersucht wurden Resistenzen auf Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin und Tetracyclin. Die MHKs wurden wie folgt festgelegt: Clarithromycin $\geq 0,25\mu\text{g/mL}$, Metronidazol $\geq 8\mu\text{g/mL}$, Amoxicillin $\geq 1\mu\text{g/mL}$ und Tetracyclin $\geq 4\mu\text{g/mL}$.

2.3 ERHOBENE MERKMALE

Neben dem Resistenzstatus und dem Datum der Resistenztestung waren die weiteren erhobenen Patientenmerkmale insbesondere: Alter, Geschlecht, Geburtsland von Mutter und Kind, dokumentierte vorausgegangene *H.p.*-Eradikationstherapie, Vorliegen eines

Ulcus, Lokalisation der Entzündung, Vorliegen einer LNH, Vorliegen einer GI-Blutung, Dauer und Zusammensetzung der eingeleiteten Eradikationstherapien sowie Ergebnis (Delta) des UBT vor und nach Eradikationstherapie.

Als Patienten mit Migrationshintergrund wurden solche definiert, bei denen das Geburtsland der Mutter und/oder des Kindes im Ausland lag. Anhand des Datums der Resistenztestung wurde die Studiendauer zur Analyse von Veränderungen über die Zeit in 2 Zeiträume unterteilt: Zeitraum 1 (P1) 2002-2005, Zeitraum 2 (P2) 2006-2009

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *SPSS Statistics 17.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Für den Nachweis von Zusammenhängen zwischen metrischen und kategoriellen Merkmalen wurde der Student-t-Test verwendet. Bei fehlender Varianzgleichheit zwischen zwei Testgruppen oder nicht erfüllter Annahme der Normalverteilung wurde alternativ der Mann-Whitney-U-Test berechnet. Assoziationen zwischen kategorialen Variablen wurden mittels des Exakten Tests nach Fischer ausgewertet. Für alle Tests galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% ($p \leq 0,05$).

3 ERGEBNISSE

Im gesamten Studienzeitraum konnten die Daten von 74 Kindern erhoben werden. Davon waren 46 (62,8%) weiblich. In beiden Untersuchungszeiträumen war die Anzahl der Patienten fast identisch (38 in P1 vs. 36 in P2). Die Patienten waren zwischen 3 und 18 Jahre alt mit einem durchschnittlichen Alter von 12,1 Jahren. In dieser Verteilung gab es zwischen den beiden Zeiträumen keine signifikanten Schwankungen, ebensowenig wie in der Verteilung der Geschlechter (siehe Tabelle 5). Patienten mit Migrationshintergrund waren insgesamt tendentiell älter als jene ohne Migrationshintergrund, jedoch nicht signifikant ($p=0,085$; U-Test).

42 (56,8%) Patienten hatten Migrationshintergrund. Die Geburtsländer der Mütter waren wie folgt verteilt: 19 Türkei (45,2%), 7 Russland (16,7%), 6 Ex-Jugoslawien (14,3%), 2 Rumänien (4,8%), 5 Afrika (11,9%), 2 China (4,8%), 1 Großbritannien (2,4%). (siehe auch Abbildung 8, Seite 44)

Tabelle 5: Patienten- und Resistenzdaten

		Anzahl (Prozent)			p Wert
		2002-2009	2002-2005	2006-2009	
Anzahl Patienten	<i>Gesamt</i>	74	38	36	<i>n.s.</i>
	<i>Männlich</i>	28 (37,8)	15 (39,5)	13 (36,1)	
	<i>Weiblich</i>	46 (62,2)	23 (60,5)	23 (63,9)	
Ø Alter, STD Range		12,12 ± 3,58	11,71 ± 3,91	12,56 ± 3,19	<i>n.s.</i>
		3-18	3-18	5-17	
Herkunft^a	<i>Österreich</i>	32 (43,2)	21 (55,3)	11 (30,6)	< 0,05
	<i>Migranten</i>	42 (56,8)	17 (44,7)	25 (69,4)	
Resistenz vorhanden	<i>Gesamt</i>	29 (39,2)	11 (28,9)	18 (50,0)	<i>n.s.</i>
	<i>CLA</i>	16 (21,6)	7 (18,4)	9 (25,0)	<i>n.s.</i>
	<i>MET</i>	16 (21,6)	5 (13,2)	11 (30,6)	<i>n.s.</i>
	<i>CLA+MET</i>	3 (4,1)	1 (2,6)	2 (5,6)	<i>n.s.</i>
	<i>AMO</i>	0	0	0	-
	<i>TET</i>	0	0	0	-

Abkürzungen: STD = Standardabweichung; CLA = Clarithromycin; MET = Metronidazol; AMO = Amoxicillin; TET = Tetracyclin

a.) Migrationshintergrund definiert als Geburtsland der Mutter im Ausland

Während in P1 der Anteil von Patienten ohne Migrationshintergrund gegenüber jenen mit Migrationshintergrund leicht überwog (55,3% vs. 44,7%) verschob sich dieses Verhältnis in P2 in Richtung Patienten mit Migrationshintergrund (30,6% vs. 69,4%; $p=0,038$).

Über den gesamten 8-jahres-Zeitraum gesehen betrug die Rate an Resistenzen gegen ein oder mehrere Antibiotika 39,2%. Diese stieg nicht signifikant von 28,9% in P1 auf 50,0% in P2. Die Resistenzrate für Clarithromycin betrug 21,6%. Sie änderte sich von 18,4% in P1 auf 25,0% in P2 (n.s.). Ebenfalls 21,6% aller Patienten waren resistent auf Metronidazol. Die Steigerung in dieser Gruppe von 13,2% in P1 auf 30,6% in P2 war tendenziell stärker, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p=0,09$). Doppelresistenzen gegen Clarithromycin und Metronidazol traten in 4,1% auf. Es gab keine Resistenzen gegen Amoxicillin oder Tetracyclin. Es gab keinen Unterschied in den Resistenzhäufigkeiten zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 6: Resistenzen und Ethnizität über die Zeit

		Anzahl (Prozent)			p Wert
		n = 74	2002-2009	2002-2005	
		irgendein Antibiotikum			
Migranten	resistent	16 (38,1)	5 (29,4)	11 (44,0)	n.s.
	sensibel	26	12	14	
Österreicher	resistent	13 (40,6)	6 (28,6)	7 (63,6)	0,07
	sensibel	19	15	4	
		Clarithromycin			
Migranten	resistent	9 (21,4)	2 (11,8)	7 (28,0)	n.s.
	sensibel	33	15	18	
Österreicher	resistent	7 (21,9)	5 (23,8)	2 (18,2)	n.s.
	sensibel	25	16	9	
		Metronidazol			
Migranten	resistent	8 (19,0)	3 (17,6)	5 (20,0)	n.s.
	sensibel	34	14	20	
Österreicher	resistent	8 (25,0)	2 (9,5)	6 (54,5)	< 0,01
	sensibel	24	19	5	

Von den Patienten mit Migrationshintergrund hatten 38,1% Resistenzen gegen ein oder mehrere Antibiotika während des gesamten Zeitraums. Bei Patienten ohne

Migrationshintergrund war dies in 40,6% der Fall (siehe Tabelle 6). Diese Rate stieg unter den Patienten mit Migrationshintergrund von 29,4% in P1 auf 44,0% in P2 (n.s.). Unter den Patienten ohne Migrationshintergrund war eine Steigerung von 28,6% auf 63,6% um mehr als das Doppelte zu beobachten ($p=0,072$).

Von Resistenzen auf Clarithromycin alleine waren Patienten mit und ohne Migrationshintergrund nahezu im gleichen Ausmaß betroffen. Patienten mit Migrationshintergrund waren insgesamt in 21,4% resistent, Patienten ohne Migrationshintergrund in 21,9%. Unter Patienten mit Migrationshintergrund stiegen die Clarithromycin-Resistenzen von 11,8% in P1 auf 28,0% in P2 (n.s.), bei Patienten ohne Migrationshintergrund war ein leichter Rückgang von 23,8% auf 18,2% zu beobachten (n.s.).

Die Metronidazol-Resistenz trat bei Patienten mit Migrationshintergrund in 19,0% auf. Sie blieb in dieser Gruppe nahezu gleich mit einer Änderung von 17,6% in P1 auf 20,0% in P2. Ein sehr starker und signifikanter Anstieg der Metronidazol-Resistenzrate konnte allerdings unter den Patienten ohne Migrationshintergrund beobachtet werden. Sie stieg von 9,5% in P1 auf 54,5% in P2 ($p=0,0098$; siehe Tabelle 6). Über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt trat die Metronidazol-Resistenz unter Patienten ohne Migrationshintergrund in 25,0% auf.

Bei 6 Patienten konnte aus den aufgezeichneten Daten eine vorangegangene Eradikationstherapie erhoben werden (Angaben nicht in Tabellen enthalten). Bei 5 dieser Patienten lag eine Resistenz vor (2 CLA, 1 MET, 2 doppelresistent). Die Frequenz der Resistenzen war damit unter diesen Patienten signifikant höher als unter solchen, die noch nie gegen *H.p.* behandelt wurden (83,3% vs. 35,3; $p=0.031$).

Nach Ausschluss der vorbehandelten Patienten mit Resistenzen aus der Gesamtzahl der Patienten, ergeben sich die in Tabelle 7 dargestellten Raten von primären Resistenzen. Die Bezeichnung „primär“ bezieht sich dem zu Folge auf Patienten ohne dokumentiert vorausgegangene Eradikationstherapie.

Auch der Anstieg primärer Metronidazol-Resistenzen war in der Gruppe von Patienten ohne Migrationshintergrund signifikant (5,0% in P1 vs. 50,0% in P2; $p=0,0088$), während die primäre Clarithromycin-Resistenz in beiden Zeiträumen identisch blieb (je 20,0%). Bei den Patienten mit Migrationshintergrund blieb hingegen die primäre Metronidazol-Resistenz praktisch gleich (18,8% in P1 vs. 17,4% in P2) und die primäre Clarithromycin-Resistenz

stieg tendentiell an (6,3% vs. 21,7%; n.s.). Insgesamt war die primäre Resistenz auf Clarithromycin über alle Gruppen und Zeiträume berechnet 17,4% (13,9% in P1 vs. 21,2% in P2; n.s.) und die primäre Metronidazol-Resistenz 18,8% (11,1% in P1 vs. 27,3% in P2; n.s.). Die primäre Resistenz gegen ein oder mehrere Antibiotika betrug 34,8%, sie stieg nicht signifikant von 25,0% in Zeitraum 1 auf 45,5% in Zeitraum 2. (Daten nicht in Tabellen)

Tabelle 7: Primäre Resistenzen und Ethnizität über die Zeit

		Anzahl (Prozent)			p Wert
		n = 69	2002-2009	2002-2005	
		irgendein Antibiotikum			
Migranten	<i>resistent</i>	13 (33,3)	4 (25,0)	9 (39,1)	n.s.
	<i>sensibel</i>	26	12	14	
Österreicher	<i>resistent</i>	11 (36,7)	5 (25,0)	6 (60,0)	n.s.
	<i>sensibel</i>	19	15	4	
		Clarithromycin			
Migranten	<i>resistent</i>	6 (15,4)	1 (6,3)	5 (21,7)	n.s.
	<i>sensibel</i>	33	15	18	
Österreicher	<i>resistent</i>	6 (20,0)	4 (20,0)	2 (20,0)	n.s.
	<i>sensibel</i>	24	16	8	
		Metronidazol			
Migranten	<i>resistent</i>	7 (17,9)	3 (18,8)	4 (17,7)	n.s.
	<i>sensibel</i>	31	13	18	
Österreicher	<i>resistent</i>	6 (20,0)	1 (5,0)	5 (50,0)	< 0,01
	<i>sensibel</i>	24	19	5	

Wie in Tabelle 8 gezeigt, wurde bei 62 Patienten (83,8%) ein UBT vor Endoskopie durchgeführt (nicht erfolgt bei 5 wegen akuter GI-Blutung, 1 wegen CED-Ausschluss, 1 schwere Anämie, 1 nicht möglich wegen geistiger Retardierung; bei 4 nicht dokumentiert). Die Delta-Werte des UBT vor Endoskopie reichten von 4,4 bis 64,7. Bei 48 Patienten (65,8%) wurde in der Endoskopie eine lymphonoduläre Hyperplasie (LNH) nachgewiesen (P1: 56,8%, P2: 75,0%). Unter den weiblichen Patienten war die Gruppe derer mit LNH signifikant jünger ($p=0,02$; U-Test). Eine gastrointestinale Blutung wurde bei 6 Patienten (8,1%) diagnostiziert (2 Patienten Ulcus, 1 erosive Bulbitis, 1 erosive Gastritis, 1 Mb. Crohn, 1 Polyposis coli). Ein Ulcus wurde bei insgesamt 4 Patienten (5,4%) diagnostiziert. Alle Patienten mit Ulcus waren älter als 14 Jahre und damit signifikant älter

als Patienten ohne Ulcus ($p=0,007$; U-Test). Eine Antrumgastritis lag bei 41 Patienten (55,4%) vor, eine Pangastritis wurde bei 27 Patienten (32,4%) und eine Korpusgastritis bei 2 Patienten (2,7%) gefunden.

Tabelle 8: Details zu Diagnose, Pathologie und Eradikation

		Anzahl (Prozent)		
		2002-2009	2002-2005	2006-2009
UBT^a durchgeführt		62	31	31
Ø Delta, STD		23,5 ± 13,3	24,0 ± 14,11	23,1 ± 12,9
LNH^b		48 (65,8)	21 (56,8)	27 (75,0)
GI-Blutung^c		6 (8,1)	2 (5,3)	4 (11,1)
Ulkus		4 (5,4)	1 (2,6)	3 (8,3)
Eradikationsrate^d	<i>Patienten</i>	50	21	29
	<i>Erfolg</i>	42 (84,0)	18 (85,7)	24 (82,8)
Fokus der Entzündung	<i>Antrum</i>	41 (55,4)		
	<i>Corpus</i>	2 (2,7)		
	<i>beide</i>	27 (32,4)		
	<i>andere^e</i>	4 (5,4)		
1.Eradikationsregime	<i>ACP</i>	56 (75,7)		
	<i>AMP</i>	8 (10,8)		
	<i>ADP</i>	2 (2,7)		
	<i>andere^f</i>	3 (4,0)		
	<i>n.d.</i>	5 (6,8)		
Dauer 1. Therapie	<i>7 Tage</i>	61 (82,4)		
	<i>andere^g</i>	4 (5,4)		
	<i>n.d.</i>	9 (12,2)		
2.Eradikationsregime	<i>AMP</i>	4 (66,7)		
	<i>ACP</i>	1 (16,7)		
	<i>ALP</i>	1 (16,7)		
Dauer 2. Therapie	<i>7 Tage</i>	3 (50,0)		
	<i>10 Tage</i>	1 (16,7)		
	<i>14 Tage</i>	2 (33,3)		

Abkürzungen: STD = Standardabweichung; LNH = lymphonoduläre Hyperplasie; UBT = ¹³C-Atemtest; IDA = Eisenmangelanämie; ACP = AMO/CLA/PPI; AMP = AMO/MET/PPI; ADP = AMO/Doxycyclin/PPI; ALP = AMO/Levofloxacin/PPI; n.d. = nicht dokumentiert

- a.) wurde für 8 Patienten nicht durchgeführt: 5 wegen akuter GI-Blutung, 1 CED-Ausschluss, 1 schwere Anämie, 1 nicht möglich wegen geistiger Retardierung; 4 nicht dokumentiert
b.) 1 Patient nicht dokumentiert
c.) 2 Ulkus, 1 Erosive Bulbitis, 1 Erosive Gastritis, 1 Mb. Crohn, 1 Polyposis coli
d.) 24 Patienten lost to follow up (nicht zur Kontrolle erschienen)
e.) 1 Ösophagitis, 1 Erosive Bulbitis, 1 keine Entzündungszeichen, 1 nicht dokumentiert
f.) 1 AMO/Doxycyclin, 1 CLA/MET/PPI, 1 AMO/TET/PPI
g.) 2 Therapien 8 Tage, 1 Therapie 10 Tage, 1 Therapie 14 Tage

Von den 74 eingeschlossenen Patienten erschienen 24 nicht zur Kontrolluntersuchung, sodass der Eradikationserfolg in 50 Fällen kontrolliert werden konnte. Die erzielte Eradikationsrate nach maximal 2 Therapieversuchen betrug unter diesen 84,0%. Sie änderte sich de facto nicht über die Zeit (P1: 85,7%, P2: 82,8%) und war signifikant niedriger bei Patienten die bereits in der Vergangenheit eine *H.p.*-Eradikationstherapie erhalten hatten (40,0% vs. 88,9%; $p=0.024$). Die Eradikationsrate nach dem 1. Eradikationsversuch betrug 79,6%.

Nach erfolgter Resistenztestung erhielten 56 Patienten (75,7%) ACP als Eradikationsregime, 8 (10,8%) erhielten AMP, 2 (2,7%) ADP und 3 (4,0%) wurden initial mit anderen Kombinationen therapiert. Bei 61 Patienten (82,4%) wurde die Therapie über 7 Tage verabreicht, 2 (2,7%) wurden für 8 Tage therapiert, 1 Patient (1,4%) für 10 Tage und 1 Patient (1,4%) für 14 Tage.

Bei 6 Patienten wurde nach erfolgloser 1. Eradikation ein weiterer Eradikationsversuch unternommen. Dazu wurde 2 Patienten (66,7%) AMP verabreicht und jeweils einem Patienten ACP beziehungsweise ALP. In 3 Fällen (50,0%) wurde diese für 7 Tage verabreicht, bei 2 Patienten für 14 Tage und in einem Fall für 10 Tage.

Entwicklung der Antibiotikaresistenzen

2002-2005 2006-2009

mit Migrationshintergrund

ohne Migrationshintergrund

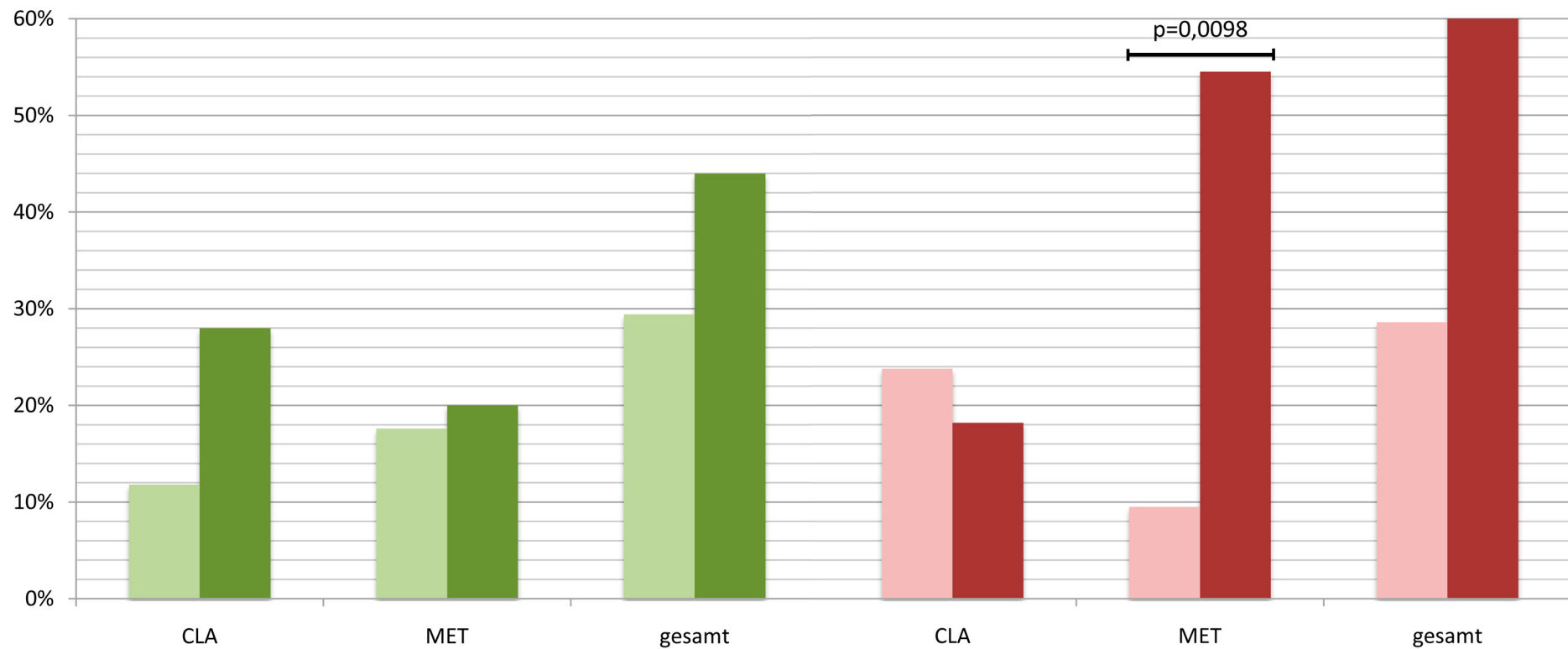


Abbildung 6: Entwicklung der Gesamtresistenzraten einzelner Antibiotika unter Berücksichtigung des Migrationshintergrundes

Entwicklung der Resistenzen gesamt

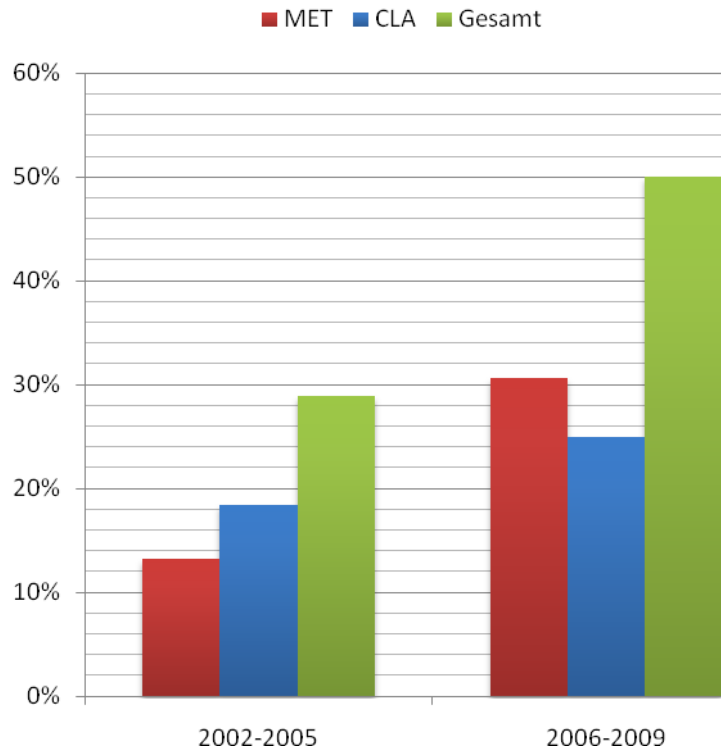


Abbildung 7: Entwicklung der Gesamtresistenzrate einzelner Antibiotika

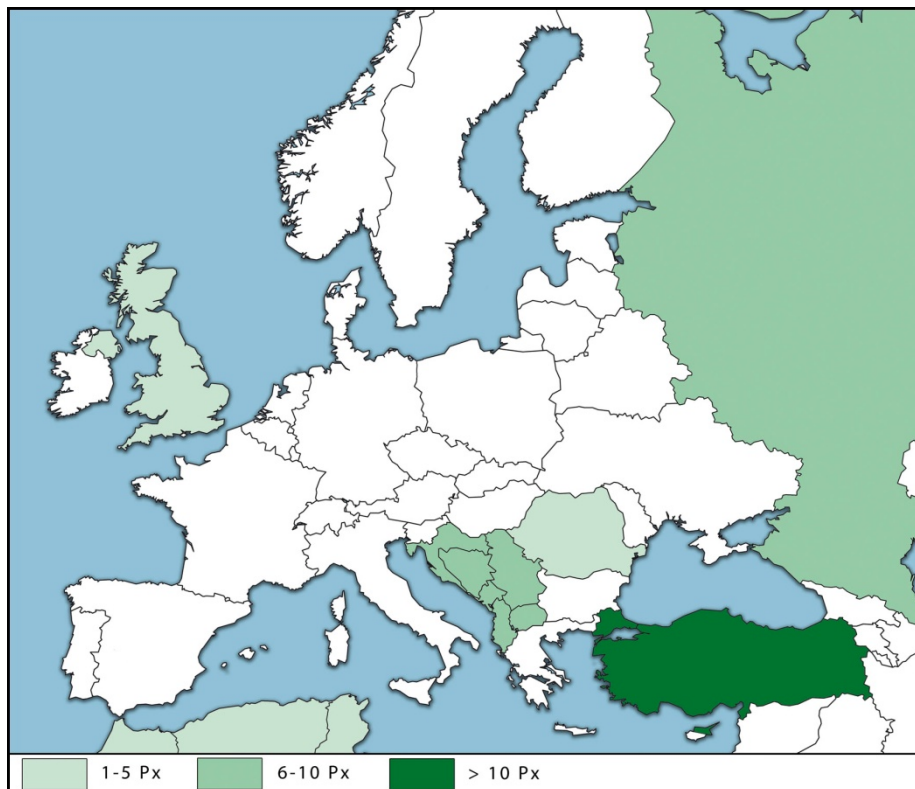


Abbildung 8: Herkunft der eingeschlossenen Patienten mit Migrationshintergrund

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden die *H.p.*-Resistenzraten von Clarithromycin und Metronidazol bei österreichischen Kindern über einen 8-Jahres-Zeitraum erhoben. In unserer Region erstmalig wurden darin Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Migrationshintergrund behandelt, wobei wir primäre und gesamte Resistenzraten getrennt voneinander ausgewertet haben. Dazu ist allgemein anzumerken, dass eine primäre Resistenz per Definition nur dann vorliegt wenn vor der Eradikationstherapie noch nie eines der relevanten Antibiotika eingenommen wurde, also der isolierte Keim einem resistenten Wildtyp entstammt. Die gesamte Resistenzrate umfasst zusätzlich sekundäre Resistenzen. Sie liegen vor wenn der Patient ein in der Eradikation verwendetes Antibiotikum bereits in der Vergangenheit eingenommen hatte, die Resistenz also wahrscheinlich nach der Infektion durch Kontakt mit dem Antibiotikum neu erworben wurde. Auch die Einnahme von Antibiotika aus der selben Wirkstoffgruppe müsste streng genommen berücksichtigt werden. Weil zuverlässige Daten über vergangene Verschreibung und Einnahme von Antibiotika im Setting einer Studie jedoch zumeist nur mit beträchtlichem Aufwand zu gewinnen sind wurde die Unterscheidung primäre/gesamte Resistenzen weder in dieser, noch in einer anderen europäischen Studie zum vorliegenden Thema in dieser strengen Form getroffen. Dessen ungeachtet haben Gesamtresistenzraten im Rahmen der Patientenversorgung allgemein mehr klinische Relevanz als Angaben zu primären Resistenzraten, wodurch letzteren weniger Informationsgehalt im praktischen Sinne beizumessen ist. Insgesamt wurden in 16 europäischen Studien „primäre“ Resistenzen erhoben. (23, 44, 45, 47–52, 56, 57, 59, 60, 62, 65, 69) Als primär resistent werden dabei in allen Arbeiten solche Fälle bezeichnet, in denen lediglich keine vorausgegangene Eradikationstherapie bekannt ist. Der Rest der Untersuchungen trifft keine Unterscheidung hinsichtlich primärer oder sekundärer Resistenz sondern gibt Gesamtresistenzen an (siehe Tabelle 3).

Die Gesamtresistenzrate für Clarithromycin unabhängig von allen Faktoren beträgt in Europa für Kinder 24,0% (44) wobei in der Literatur in unterschiedlichen geographischen Regionen teilweise sehr unterschiedliche Resistenzfrequenzen berichtet werden (siehe Abbildungen 9-11). In Osteuropa werden die Clarithromycin-Resistenzen etwa zwischen 8,6% und 28,0% angegeben. (60, 62) Waren die Werte für die Clarithromycin-Resistenz um

die Jahrtausendwende in Bulgarien, wie auch im Rest Osteuropas, noch deutlich unter den damaligen westlichen Zahlen (48, 52), so sind sie mittlerweile auf westlichem Niveau. (50, 51) Wie an anderer Stelle (siehe Abschnitt 1.1.9) bereits ausgeführt dürfte dies am ehesten ein Effekt der gestiegenen Verschreibung von Makroliden in diesen Ländern sein. (44, 51) In Polen lag die Clarithromycin-Resistenz zuletzt bei 28,0% (60), was die Resistenzraten westlicher europäischer Länder übertrifft. Davor wurden in Polen 19,3%, 13,1% und 8,6% erhoben. (48, 61, 62) Aus Tschechien, das für Österreich aufgrund der geographischen Nähe direkte Bedeutung hat, wurden kürzlich 21,6% berichtet. (69)

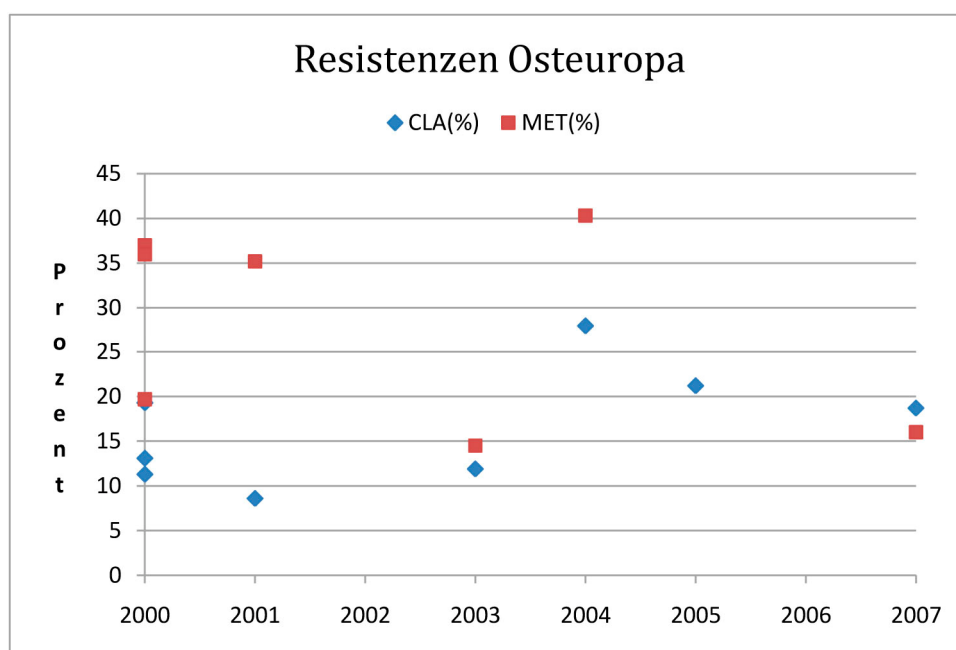


Abbildung 9: Überblick der *H.p.*-Resistenzraten in Osteuropa

In Südeuropa liegen die Clarithromycin-Resistenzraten zwischen 5,5% und 49,2%. (48, 65) In Italien wurden die Clarithromycin-Resistenzen aktuell von Caristo et al. erhoben (57): Die über Etest® erhobene Rate war 37,0%, mittels FISH wurden parallel 42,0% resistent getestet. Davor war 1998 die Resistenzrate in Italien mit 15,9% vergleichsweise gering. (58) Sehr hohe Resistenzraten von 39,4% und 44,8% sind die einzigen bisher aus Portugal publizierten Zahlen (63, 64) und in Spanien wurde mit 49,2% der höchste Wert für Kinder in Europa überhaupt gemessen. (65) Zuvor lagen die publizierten Zahlen aus Spanien im Bereich von 21-29%. (66–68) Die einzige Arbeit aus der Türkei ergab Werte die mit 18,2% wiederum im europäischen Schnitt liegen. (23) In Griechenland beträgt die Clarithromycin-Resistenz lediglich 5,5%. (48)

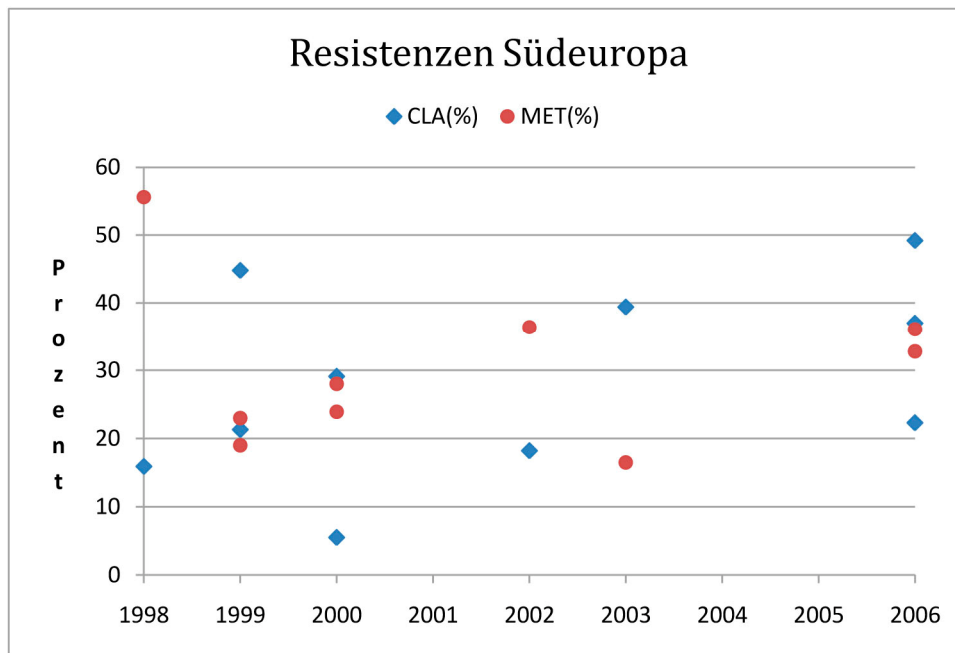


Abbildung 10: Überblick der *H.p.*-Resistenzraten in Südeuropa

In Westeuropa wurden die Clarithromycin-Resistenzen bei Kindern zwischen 7,7 und 23,0% beschrieben (55, 56), wobei im Großteil der Arbeiten um die 20% berichtet werden. (44, 45, 54, 55, 59) Der überwiegende Teil der aus Westeuropa publizierten Studien stammt dabei aus Frankreich, so auch die beiden aktuellsten Arbeiten mit Daten aus 2004 und 2005. Es wurden darin fast idente Clarithromycin-Resistenzraten von 23,0% und 22,8% erhoben. (45, 55) Aus Deutschland wurden 15,9%, 8,6% und 2,7% Clarithromycin-Resistenz berichtet. (44, 47, 53) Der letzte Wert stammt dabei aus einer von Glupczynski et al. (47) 1998 europaweit durchgeführten prospektiven Multicenterstudie, wobei unter den 1.274 untersuchten Patienten auch 162 Kinder eingeschlossen waren. Ohne Angabe ob es sich dabei vorwiegend um Kinder oder Erwachsene handelt betrug des Weiteren die Clarithromycin-Resistenz unter den 49 aus Österreich (Wien) eingeschlossenen Patienten 23,4%. In der einzigen aus Österreich stammenden Studie erhoben Crone et al. (59) im Zeitraum 1997-2000 unter Kindern eine primäre Clarithromycin-Resistenz von 20,4%. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit für die Clarithromycin-Resistenz (21,6% gesamt bzw. 17,4% primär) lässt sich daher schlussfolgern, dass diese während der letzten 10 Jahre in Österreich auf dem gleichen Niveau geblieben ist. Darüber hinaus liegt die Resistenzrate für Clarithromycin in Österreich auch weiterhin im europäischen Schnitt. (44)

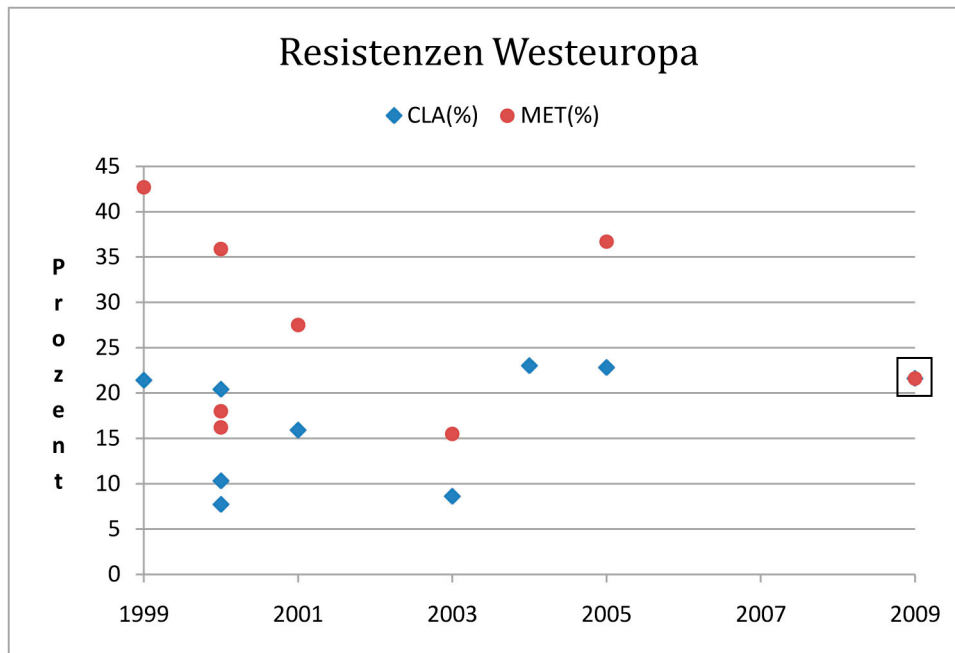


Abbildung 11: Überblick der *H.p.*-Resistenzraten in Westeuropa
Die markierten (□) Werte entstammen der vorliegenden Studie (je 21,6%)

Angaben über die zeitliche Entwicklung der Clarithromycin-Resistenzen bei Kindern gibt es in bisher 13 europäischen Studien, wobei in 2 davon (48, 51) Kinder und Erwachsene gemeinsam eingeschlossen waren: In 7 Arbeiten wurde dabei im jeweiligen Untersuchungszeitraum ein signifikanter Anstieg der Clarithromycin Resistenzen beobachtet (49, 51, 55, 59, 62, 63, 68), in den restlichen Arbeiten konnte kein Unterschied festgestellt werden. (44, 45, 48, 54, 57, 64) Während den 1990ern wurde in Spanien und Portugal ein signifikanter Zuwachs der Clarithromycin-Resistenzen gefunden. (63, 68) In Polen wurde im Zeitraum 1997-2001 ein signifikanter Anstieg von 4,0% (1999) und 5,3% (2000) auf 15% (2001) beobachtet (62) und in Frankreich wurde zuletzt ein Anstieg in den Zeiträumen 1997-2000 vs. 2001-2004 von 19,7% auf 41,6% berichtet. (55) Zur selben Zeit konnte jedoch von einer anderen französischen Studie mit noch größeren Patientenzahlen (n=377) keine zeitliche Veränderung festgestellt werden. (45) Ebenfalls keine Änderung konnte in Italien im Zeitraum 2002-2006 festgestellt werden (57), was zuvor auch in der größten europäischen Studie unter Kindern (n=1.233, prospektiv, multicenter) über einen Zeitraum von 4 Jahren (1998-2001) nicht möglich war. (44)

In Österreich wurde ein Anstieg der Clarithromycin-Resistenz von 14,3% im Jahr 1997 auf zuletzt 27,6% im Jahr 2000 beschrieben. (59) Als signifikant wurde dabei jedoch nicht der absolute Anstieg der Resistenzen zwischen zwei oder mehreren Zeiträumen ermittelt

sondern, dass die (mathematisch) zwischen 1997 und 2000 angenommene tägliche relative Steigerung des Risikos eines Patienten eine Clarithromycin-Resistenz auszuprägen 1,13% beträgt. Auch innerhalb des von uns untersuchten Zeitraumes (2002-2009) hat sich in Österreich die Clarithromycin-Resistenz nicht signifikant verändert sondern blieb auf sehr ähnlichem Niveau (18,4% in P1 vs. 25,0% in P2; $p=0,60$).

In der Literatur wurden in der Vergangenheit immer wieder Unterschiede bei den Clarithromycin-Resistenzraten im Bezug auf die Ethnizität von Patienten beschrieben. Um derartige Unterschiede feststellen zu können sind in der Regel große Patientenzahlen notwendig. (44) Unterschiede in den Resistenzhäufigkeiten von Clarithromycin zwischen Kindern verschiedener Herkunft konnten bisher in 4 europäischen Arbeiten nachgewiesen werden. (44, 45, 47, 64) In einer davon waren Kinder und Erwachsene gemeinsam eingeschlossen (47) und es waren darin Patienten aus Südeuropa signifikant häufiger von der Clarithromycin-Resistenz betroffen als Patienten aus Zentral- oder Nordeuropa. In der größten nur unter Kindern durchgeführten Studie (44) hatten Patienten in Südeuropa oder solche mit südeuropäischem Migrationshintergrund signifikant mehr Clarithromycin-Resistenzen als Kinder aus anderen europäischen Regionen (Aufenthaltsland Süd: 32,5% vs. Aufenthaltsland West, Nord od. Ost: 17,4%). Ebenso waren Kinder in Westeuropa signifikant häufiger von der Clarithromycin-Resistenz betroffen. In einer portugiesischen Arbeit (64) hatten europäische Kinder signifikant mehr Clarithromycin-Resistenzen als nicht-europäische. Die jüngste Arbeit zu diesem Thema untersuchte 377 französische Kinder: Kinder aus Europa hatten eine signifikant höhere Resistenzrate als Kinder aus dem Mittleren Osten und Nord-Afrika (31,7% vs. 15,7%). Im deutschen Sprachraum bzw. in der unmittelbaren geographischen Umgebung Österreichs wurden bisher noch keine Arbeiten mit dieser Fragestellung durchgeführt.

In der gegenwärtigen Erhebung unterschied sich die Gesamtresistenzrate von Clarithromycin unter Patienten mit und ohne Migrationshintergrund faktisch nicht (21,4% vs. 21,9%) und auch die Rate primärer Resistenzen unterschied sich nur geringfügig (15,4% vs. 20,0%).

Ebenso wurden noch in keiner europäischen Arbeit zeitliche Entwicklungen der *H.p.*-Resistenzraten für Kinder mit und ohne Migrationshintergrund getrennt betrachtet. Auch hier fanden wir bei Patienten ohne Migrationshintergrund praktisch gleichbleibende Clarithromycin-Resistenzraten über den untersuchten 8-Jahres-Zeitraum (23,8% in P1 vs.

18,2% in P2). Bei Patienten mit Migrationshintergrund konnten wir hingegen eine tendenzielle Steigerung der Gesamtresistenzrate von 11,8% auf 28,0% und der primären Resistenzrate von 6,3% auf 21,7% beobachten.

Was die Metronidazol Resistenzen betrifft werden bei diesen in noch stärkerem Ausmaß als bei Clarithromycin in allen Regionen zum Teil sehr unterschiedliche Werte berichtet. Die Gesamtresistenzrate beträgt europaweit 25,0%, die primäre Resistenzrate wurde mit 23,0% erhoben. (44)

In Osteuropa liegen die Resistenzraten zwischen 16,0 und 40,3%. (51, 60) In Bulgarien werden sie mit 14,5%, 16,0%, 16,2% und 19,2% regelmäßig niedriger berichtet als im gesamteuropäischen Vergleich (48, 50–52), wobei die Arbeiten aus diesem Land alle von der gleichen Autorin stammen. Was den ehemaligen Ostblock anlangt gibt es darüber hinaus nur noch aus Polen Daten zu den Metronidazol-Resistenzen. Dort wurden 35,2%, 36,0%, 37,0% und 40,3% berichtet. (48, 60–62)

Der Spitzenwert für die Metronidazol-Resistenzen bei europäischen Kindern wurde mit 55,6% in Italien gemessen. (58) Dieser aus 1998 stammende Wert ist zugleich der einzige aus diesem Land welcher sich rein auf Kinder bezieht. Glupczynski et al. (47) fanden im selben Jahr 49,0% für Italien. In Portugal ist die Metronidazol-Resistenz mit 16,5-19,0% (63, 64) auf einem mittleren Niveau. Die Ergebnisse aus Spanien liegen mit 23,0% bis 32,8% dazwischen. (65–68) In der Türkei wurden für die Metronidazol-Resistenz 36,4% ermittelt. (23)

In Westeuropa stammen die meisten Daten wiederum aus Frankreich. Die Metronidazol-Resistenzraten sind dort mit 42,7%, 36,7% und 35,9% auf einem sehr hohen Niveau berichtet worden. (45, 54, 56) In Belgien hingegen beträgt die Metronidazol-Resistenz vergleichsweise geringe 18,0%. (49) Unter deutschen Kindern wurden 27,5% und 15,5% Metronidazol-Resistenz gemessen. (44, 53) Glupczynski et al. (47) fanden in ihrer Auswertung für Deutschland 24,6%. In derselben Arbeit wurden für Österreich 44,9% erhoben, wobei auch hier der Anteil von eingeschlossenen Kindern wiederum nicht angegeben wurde. Die einzige aus Österreich stammende Studie erhob eine Metronidazol-Resistenz von 16,2% unter 117 Kindern. (59) Die Angaben dieser Arbeit als Basis nehmend deuten die von uns gefundenen Ergebnisse (21,6% gesamte bzw. 18,8% primäre Resistenz)

darauf hin, dass sich in absoluten Zahlen die Metronidazol-Resistenz unter Kindern in Österreich während der letzten 10 Jahre nicht wesentlich verändert hat.

Über die zeitliche Entwicklung der Metronidazol-Resistenz gibt es Angaben in 10 europäischen Studien, darunter wiederum 2 (48, 51) in denen Kinder mit Erwachsenen zusammen eingeschlossen waren. Ein signifikantes Ergebnis konnte insgesamt in nur 3 Arbeiten festgestellt werden. (45, 48, 68) In den restlichen Studien konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. (44, 49, 51, 54, 59, 62–64) Eine signifikante Steigerung der Metronidazol-Resistenzrate von 30,5% auf 36,4% fanden Boyanova et al. (48) in einer 1996-2000 in Osteuropa ausgeführten Multicenterstudie, wobei sich dieses Ergebnis auf Erwachsene und Kinder gemeinsam in einer Subgruppe von 5 nicht näher bezeichneten Ländern bezieht. Die einzige Arbeit in der explizit unter Kindern eine signifikante Steigerung der Metronidazol-Resistenzen festgestellt wurde stammt aus Spanien (68): Im Zeitraum 1991-1999 stieg diese von 7,1% auf 43,9%. In Frankreich wurde in einer neueren Arbeit ein signifikanter Rückgang der Metronidazol-Resistenzen unter Kindern auf hohem Niveau von 43,3% auf 32,0% berichtet. (45)

Aus unserer Region gibt es in der Literatur damit bisher keine Studien mit Angaben zu dieser Fragestellung. Innerhalb des von uns untersuchten Zeitraumes war unter in Österreich lebenden Kindern eine tendenzielle Steigerung der gesamten Metronidazol-Resistenzrate von 13,2% auf 30,6% bzw. der primären Resistenzrate von 11,1% auf 27,3% zu beobachten.

Unterschiede der Metronidazol-Resistenz bei Kindern im Bezug auf die Ethnizität wurden bisher in 6 Arbeiten untersucht. (44, 45, 47, 52, 54, 64) In einer davon waren Kinder und Erwachsene gemeinsam eingeschlossen. (47) In 3 Studien wurde ein signifikantes Ergebnis erzielt. (44, 47, 54) Glupczynski et al. fanden signifikant erhöhte Resistenzraten bei Patienten (Erwachsene + Kinder) aus Afrika und Asien. In der Studie von Koletzko et al. (44) hatten Kinder signifikant häufiger eine Metronidazol-Resistenz wenn ihr Geburtsland oder das ihrer Mutter in Asien, Afrika, Amerika oder dem mittleren Osten lag. Die Vergleichsgruppe waren hier Patienten aus West- und Osteuropa. Ebenfalls vermehrt Metronidazol-Resistenzen unter Patienten aus Afrika und dem mittleren Osten konnten von Kalach et al. (54) unter 150 französischen Kindern festgestellt werden.

Im deutschen Sprachraum sowie in der direkten geographischen Region Österreichs wurde eine derartige Fragestellung bisher nicht untersucht. In unserer Studie befanden sich die

Metronidazol-Resistenzraten von Patienten mit und ohne Migrationshintergrund auf ähnlichem Niveau: Die Gesamtresistenzrate unter Patienten ohne Migrationshintergrund betrug 25,0% und die Gesamtresistenzrate unter Patienten mit Migrationshintergrund 19,0%. Die primäre Resistenzrate betrug 20,0% bzw. 17,9%.

Ebenso wie für Clarithromycin-Resistenzen wurden auch für Metronidazol-Resistenzen unter Kindern bisher noch in keiner Arbeit zeitliche Veränderungen in Kombination mit dem Migrationshintergrund untersucht. Diesbezüglich fanden wir eine signifikante Steigerung der Metronidazol-Resistenzen unter Patienten ohne Migrationshintergrund: Die Gesamtresistenz stieg von 9,5% auf 54,5% ($p=0,0098$) und die primäre Resistenz stieg um das Zehnfache von 5,0% auf 50,0% ($p=0,0088$).

Was das bemerkenswerte Ausmaß der Metronidazol-Resistenzen im Kindesalter betrifft stellt die Weitergabe eines resistenten *H.p.*-Stammes von den Eltern auf das Kind die plausibelste Erklärung dar (siehe Abschnitte 1.1.5 und 1.1.9). (19, 21) Die häufige Verschreibung von Metronidazol zur Behandlung extraintestinaler Infektionen und im Speziellen seine Verwendung in der Frauenheilkunde dürften für den Anstieg der Resistenzraten im Kindes- und Jugendalter besonders ausschlaggebend sein. (44) Aufgrund seines niedrigen Preises wird Metronidazol insbesondere auch in Entwicklungsländern verstärkt zur Behandlung parasitärer Infektionen eingesetzt, was die im Vergleich zu Europa wesentlich höheren Resistenzraten in diesen Ländern (bis zu 100% in symptomatischen Kindern) erklären könnte. (71)

Zusammenfassend berichten wir über eine in unserer Region erstmalig beobachtete Steigerung der *H.p.*-Resistenzraten von Metronidazol bei Kindern, welche sich unter Patienten ohne Migrationshintergrund als signifikant erwies. Die Resistenzraten unter österreichischen Kindern sind sowohl für Clarithromycin als auch für Metronidazol weiterhin auf einem besorgniserregenden Niveau, welches die antibiotische Resistenztestung vor der *H.p.*-Eradikationstherapie ebenso erforderlich macht wie die Beobachtung der weiteren Entwicklung.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Böcker**, Denk, Heitz. Pathologie. 3. Auflage. München: Urban & Fischer/ Elsevier; 2004.
2. **Marshall BJ**, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390):1311–5.
3. **Goodwin CS**, Armstrong JA, Marshall BJ. Campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39(4):353–65.
4. **Wallis-Crespo MC**, Crespo A. Helicobacter pylori infection in pediatric population: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Fetal Pediatr Pathol* 2004; 23(1):11–28.
5. Wikimedia Commons File:EMpylori.jpg [cited 2010 Feb 20]. Available from: URL:<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:EMpylori.jpg>.
6. **Euzéby JP**. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature [cited 2010 Jan 2]. Available from: URL:<http://www.bacterio.cict.fr/h/helicobacter.html>.
7. **Malfertheiner P**, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374(9699):1449–61.
8. **Hof H**, Dörries R, Geginat G. Medizinische Mikrobiologie: 198 Tabellen ; [nach neuer AO - mit den Fächern: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektiologie, Hygiene]. 3., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. (Duale Reihe).
9. **Wolle K**, Leodolter A, Malfertheiner P. Epidemiologie und Pathogenese der Helicobacter pylori-Infektion. *Wien Med Wochenschr* 2002; 152(5-6):117–22.
10. **Marshall BJ**, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med. J. Aust.* 1985; 142(8):436–9.
11. **Malfertheiner P**, Bellutti M. Ulkuskrankheit. Klinische Bewertung 2006. *Internist (Berl)* 2006; 47(6):588, 590-5.
12. **Renz-Polster H**, Aries S. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich. 3. Aufl., 1. Nachdr. München: Elsevier Urban & Fischer; 2006.
13. **Blaser MJ**, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 113(3):321–33.
14. **Veres G**, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 1:38–44.
15. **Kindermann A**, Lopes AI. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2009; 14 Suppl 1:52–7.
16. **Riede U**, Bianchi L. Allgemeine und spezielle Pathologie: 168 Tabellen. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004.
17. **Vieth M**, Stolte M. Gastritis aus histologischer Sicht. *Internist (Berl)* 2006; 47(6):578, 580-7.
18. **Grimm W**, Fischbach W. [Helicobacter pylori infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2003; 128(37):1878–83.
19. **Lehours P**, Yilmaz O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 1:1–3.

20. **Rothenbacher D**, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect.* 2003; 5(8):693–703.
21. **Fischbach W**, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O et al. S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie - AWMF-Register-Nr. 021 / 001. *Z Gastroenterol* 2009; 47(1):68–102.
22. **Torres J**, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch. Med. Res.*; 31(5):431–69.
23. **Ozçay F**, Koçak N, Temizel INS, Demir H, Ozen H, Yüce A et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9(3):242–8.
24. **Tkachenko MA**, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45(4):428–32.
25. **Hoffmann KM**, Eherer AJ, Krejs GJ. Are dyspeptic symptoms linked to *Helicobacter pylori*? A prospective cohort study among medical students. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2003; 115(5-6):175–8.
26. **Elitsur Y**, Dementieva Y, Rewalt M, Lawrence Z. *Helicobacter pylori* infection rate decreases in symptomatic children: a retrospective analysis of 13 years (1993-2005) from a gastroenterology clinic in West Virginia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(2):147–51.
27. **Sýkora J**, Siala K, Varvarovská J, Pazdíora P, Pomahacová R, Huml M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. *Helicobacter* 2009; 14(4):286–97.
28. **Vale FF**, Vitor JMB. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: Does food play a role in rural and urban areas? *International journal of food microbiology* 2010. Available from: URL:doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.016.
29. **Daugule I**, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2008; 13 Suppl 1:41–6.
30. **Kalach N**, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005; 115(1):17–21.
31. **Bourke B**, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents--an evidence-based evaluation. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19(7):399–408.
32. **Ashorn M**, Rägö T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(8):646–50.
33. **Moon A**, Solomon A, Beneck D, Cunningham-Rundles S. Positive association between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49(3):283–8.

34. **Elitsur Y**, Durst P, Lawrence Z, Rewalt M. Does *Helicobacter pylori* protect children from reflux disease? *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42(2):215–6.
35. **Aydođan A**, Corapçiođlu F, Elemen EL, Tugay M, Gurbüz Y, Oncel S. A case report: gastric adenocarcinoma in childhood. *Turk. J. Pediatr.*; 51(5):489–92.
36. **Drumm B**, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30(2):207–13.
37. **Malfertheiner P**, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6):772–81.
38. **Gold BD**, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31(5):490–7.
39. **Mégraud F**, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20(2):280–322.
40. **Guarner J**, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur. J. Pediatr.* 2010; 169(1):15–25.
41. **Machado RS**, Silva MRd, Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. *J Pediatr (Rio J)*; 84(2):160–5.
42. **Egan BJ**, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13 Suppl 1:35–40.
43. **Oderda G**, Shcherbakov P, Bontems P, Urruzuno P, Romano C, Gottrand F et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007; 12(2):150–6.
44. **Koletzko S**, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55(12):1711–6.
45. **Kalach N**, Serhal L, Asmar E, Campeotto F, Bergeret M, Dehecq E et al. *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 59(2):217–22.
46. **Gatta L**, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104(12):3069-79; quiz 1080.
47. **Glupczynski Y**, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20(11):820–3.
48. **Boyanova L**, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8(7):388–96.
49. **Bontems P**, Devaster JM, Corvaglia L, Dezsöfi A, van Den Borre C, Goutier S et al. Twelve year observation of primary and secondary antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20(11):1033–8.
50. **Boyanova L**. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58(Pt 7):930–5.

51. **Boyanova L**, Gergova G, Nikolov R, Davidkov L, Kamburov V, Jelev C et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 60(4):409–15.
52. **Boyanova L**, Gergova G, Koumanova R, Jelev C, Lazarova E, Mitov I et al. Risk factors for primary *Helicobacter pylori* resistance in Bulgarian children. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt 9):911–4.
53. **Arenz T**, Antos D, Rüssmann H, Alberer M, Buderus S, Kappler M et al. Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43(2):180–4.
54. **Kalach N**, Bergeret M, Benhamou PH, Dupont C, Raymond J. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(1):394–7.
55. **Raymond J**, Burucoa C, Pietrini O, Bergeret M, Decoster A, Wann A et al. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from French children: prevalence of the different mutations and coexistence of clones harboring two different mutations in the same biopsy. *Helicobacter* 2007; 12(2):157–63.
56. **Gottrand F**, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougnot JF, Tounian P et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: A prospective randomized double-blind trial. *J. Pediatr.* 2001; 139(5):664–8.
57. **Caristo E**, Parola A, Rapa A, Vivenza D, Raselli B, Dondi E et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from children' gastric antrum and fundus as assessed by fluorescent in-situ hybridization and culture on four-sector agar plates. *Helicobacter* 2008; 13(6):557–63.
58. **Street ME**, Caruana P, Caffarelli C, Magliani W, Manfredi M, Fornaroli F et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in *Helicobacter pylori* infection: advantages and outcome. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84(5):419–22.
59. **Crone J**, Granditsch G, Huber W, Binder C, Innerhofer A, Amann G et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997-2000. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 36(3):368–71.
60. **Dzierzanowska-Fangrat K**, Rozynek E, Celińska-Cedro D, Jarosz M, Pawłowska J, Szadkowski A et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 26(3):230–4.
61. **Rozynek E**, Dzierzanowska-Fangrat K, Celińska-Cedro D, Józwiak P, Madaliński K, Dzierzanowska D. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents in Polish children. *Acta Microbiol. Pol.* 2002; 51(3):255–63.
62. **Gościński G**, Iwańczak B, Przondo-Mordarska A, Grabińska J, Iwańczak F. High level of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Poland (1997-2001). *Folia Microbiol. (Praha)* 2004; 49(2):133–6.
63. **Cabrita J**, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46(6):1029–31.
64. **Lopes AI**, Oleastro M, Palha A, Fernandes A, Monteiro L. Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24(5):404–9.

65. **Agudo S**, Alarcón T, Cibrelus L, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. [High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from Spanish children]. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22(2):88–92.
66. **Alarcón T**, Vega AE, Domingo D, Martínez MJ, López-Brea M. Clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from children: prevalence and study of mechanism of resistance by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(1):486–99.
67. **Díaz-Reganon J**, Alarcón T, Domingo D, López-Brea M. [Susceptibility of 36 *Helicobacter pylori* clinical isolates to four first-line antibiotics and virulence factors]. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(1):34–8.
68. **López-Brea M**, Martínez MJ, Domingo D, Alarcón T. A 9 year study of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* from Spanish children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48(2):295–7.
69. **Sýkora J**, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39(8):692–8.
70. Wikimedia Commons File:Blank map europe.svg [cited 2010 Feb 20]. Available from: URL:http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blank_map_europe.svg.
71. **Seck A**, Mbengue M, Gassama-Sow A, Diouf L, Ka MM, Boye CS. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(2):137–40.

Anhang: Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Johannes Maximilian Prechtl
Geburtsdatum: 2.7.1982
Staatsbürgerschaft: Österreich
Geburtsort: Salzburg
Heimatadresse: Dürnbergstraße 17, 5161 Elixhausen
Studienadresse: Grazbachgasse 47/2, 8010 Graz
E-Mail: jhp@gmx.at

Ausbildungen:

1989 – 1993 4 Jahre Volksschule Elixhausen
1993 – 2001 8 Jahre Bundesgymnasium Zaunergasse, Salzburg
Reifeprüfung im Juni 2001
12/2001 – 2/2002 1 Semester Pädagogik-Studium an der Universität Salzburg
10/2003 Beginn des Diplomstudiums Humanmedizin
an der Medizinischen Universität Graz
6/2004 Absolvierung des 1. Studienabschnittes Humanmedizin
(1. Diplomprüfung)
5/2006 Beendigung der Ausbildung zum Rettungssanitäter
an der Bezirksstelle Graz-Stadt des Österreichischen Roten Kreuzes
6/2009 Absolvierung des 2. Studienabschnittes Humanmedizin
(2. Diplomprüfung)
seit 10/2009 3. Studienabschnitt Humanmedizin / Praktisches Jahr
Sponson zum Dr. med. univ. voraussichtlich im Juli 2010

Zivildienst:

11/2001 begonnener Zivildienst im SOS Kinderdorf in Karachi, Pakistan
Abbruch aus politischen Gründen
2/2002 – 1/2003 Zivildienst beim Salzburger Blinden- und Sehbehindertenverband

Famulaturen im Inland:

Aug./Sep. 2005	Unfallkrankenhaus Salzburg, Unfallchirurgie (4 Wochen)
Aug./Sep. 2006	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Innere Medizin (4 Wochen)
Aug./Sep. 2007	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Anästhesiologie (4 Wochen)
Feb. 2008	Landeskrankenhaus Salzburg - Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Kinder- und Jugendheilkunde (3 Wochen)
Aug./Sep. 2008	Christian-Doppler Klinik Salzburg - Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Neurologie (2 Wochen)
Okt. 2008	LKH Universitätsklinikum Graz, Anästhesiologie (Schmerzambulanz) (3 Wochen)
Feb. 2009	Krankenhaus Hallein, Innere Medizin (3 Wochen)

Famulaturen im Ausland:

Jul. 2009	University Teaching Hospital, Lusaka, Sambia, Innere Medizin (2 Wochen)
Aug. 2009	University Teaching Hospital, Lusaka, Sambia, Kinder- und Jugendheilkunde (2 Wochen)

Wissenschaftliche Präsentationen:

J. Prechtl, K.M. Hoffmann, A. Deutschmann, J. Jahnel, T. Savic, A. Bogiatzis, A. Hauer.
Monitoring von Helicobacter pylori-Resistenzen bei Kindern in Österreich 2002-2009:
Steigende Metronidazol-Resistenz. *25. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische
Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), 12.-14. Mai 2009 in Bonn (Poster)*

Freiwilliges Engagement:

seit 2005	aktiv als Mitarbeiter im Rettungsdienst des Österreichischen Roten Kreuzes, Bezirksstelle Graz, Dienstag-Nachtdienstgruppe
-----------	---

Studienbegleitende Weiterbildungen:

2005	„Behandlungsprinzipien für eine moderne Psychopharmakotherapie in der Behandlung schizophrener Erkrankungen bei älteren Patienten“ „Phantomübungen für Anästhesiologie und Notfallmedizin“ „Schmerz“ „Biopsychosoziale Medizin: Anamnesegruppe“
2006	„Physikalische Grundlagen und Methoden der MR in der Medizin“
2007	„Basic Medical English I“
2008	„Basic Medical English II“ „Interpretation von Laborbefunden“ „Sonographie in der Inneren Medizin“ „EKG-Seminar“ „Angewandte Schmerztherapie“ „CIP I+II – Häufige Invasive Eingriffe“ „Einführung in die Akupunktur“ „Traditionelle Chinesische Medizin“ „Design und Interpretation Klinischer Studien I+II“
2009	„Methodenseminar Biostatistik für DiplomandInnen“

Sprachen

Deutsch: Muttersprache

Englisch: fortgeschritten, geübt in medizinischem Englisch

Italienisch: Grundkenntnisse