

Diplomarbeit

**Trends in der Antibiotikaempfindlichkeit von
Helicobacter (H.) pylori**

eingereicht von

Jülg Elisabeth Maria

Mat. Nr.: 0433344

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin

unter der Anleitung von

Priv. Doz. ⁱⁿ Dr. ⁱⁿ med. univ. Grisold Andrea

Ort, Datum

Jülg Elisabeth Maria

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

Jülg Elisabeth Maria

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei meiner Betreuerin Frau Priv. Doz. ⁱⁿ Dr. ⁱⁿ Andrea Grisold bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit sowohl durch fachlichen Rat als auch durch konstruktive Kritik hervorragend betreute und motivierte. Ihrer Hilfe verdanke ich das Zustandekommen dieser Arbeit.

Weiteres möchte ich mir bei ihr für die Möglichkeit bedanken, die Arbeit über die regionalen Resistenzen veröffentlichen zu können und dabei als Erstautorin angeführt zu werden.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch meinen Eltern, die mir dieses lange Studium ermöglicht haben und mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützen.

Meinen Geschwistern Renate und Bernhard, sowie meinem Freund Sebastian möchte ich auch herzlich für ihre Unterstützung danken.

Zusammenfassung:

Die Inzidenz der *Helicobacter pylori* Infektion ist weltweit gestiegen; unter anderem gilt die Infektion mit diesem Erreger als Hauptursache von peptischen Magenerkrankungen und als Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms.

Die Eradikations - Therapie von *H. pylori* beinhaltet einen Protonenpumpenhemmer (PPI) und eine Kombination von zwei oder mehr Antibiotika, abhängig von der Antibiotikaempfindlichkeit der *H. pylori* Stämme. Obwohl die Infektion primär meist mit einer empirischen Standard- Antibiotika Therapie begonnen wird, ist es wichtig, die regionalen Antibiotika-Resistenzraten zu kennen und in die Therapieauswahl miteinfließen zu lassen.

Ziel der Studie war es, die Antibiotikaempfindlichkeit der *H. pylori* Isolate, die aus Magenbiopsien gewonnen wurden, zu analysieren.

In dieser retrospektiven Studie wurde das Resistenzverhalten von 546 *H. pylori* Stämmen (aus den Jahren 2004 bis 2008) am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz analysiert. Eingeschlossen in die Studie wurde jeweils nur 1 Isolat/Patient, die Resistenztestung der *H. pylori* Stämme erfolgte anhand Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration mittels Etest Methode für die Antibiotika Amoxicillin, Tetrazyklin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin.

Im Zeitraum von 2004 bis 2008 wurden 546 *H. pylori* Isolate (2004: 64; 2005: 94; 2006: 132; 2007: 109; 2008: 147) detektiert und eine Resistenztestung durchgeführt. Alle Isolate, bis auf eines im Jahr 2006, waren sensibel auf Amoxicillin und alle, bis auf ein Isolat im Jahr 2008, waren sensibel auf Tetrazyklin. Für Clarithromycin fanden sich folgende Resistenzraten (in % pro Jahr): 53.6/2004; 66.6/2005; 65.4/2006; 66.4/ 2007; und 68.8/2008, für Metronidazol: 35.7/2004; 53.3/2005; 35.5/2006; 48.4/2007, und 50.4/2008 und für Ciprofloxacin: 5.4 /2004; 8.0/2005; 15.0/2006; 15.8/2007; 13.3/2008.

In der vorliegenden retrospektiven Studie über *H. pylori* Isolate wurde eine 99.8%ige Empfindlichkeit für Amoxicillin und Tetrazyklin gefunden. Für Clarithromycin wurden konstant hohe Resistenzraten von 65.4% bis zu 68.8% erfasst. Wechselnde Resistenzraten zeigten sich bei Metronidazol mit Resistenzen von 35.5% bis 53.9%, bei Ciprofloxacin fanden sich anfangs zwar niedrige Resistenzraten von 5.4% im Jahr 2004, die aber bis auf 13.3% im Jahr 2008 anstiegen.

Diese Daten weisen nochmals auf die Wichtigkeit der individuellen Testung der *H. pylori* Stämme auf die Empfindlichkeit der Antibiotika und die Beobachtung der regionalen Resistenzlage von *H. pylori* hin.

Abstract

Incidence of *Helicobacter pylori* infection has increased worldwide, with *H. pylori* being the primary cause of peptic ulcer disease and an etiologic agent in the development of gastric cancer. Eradication of *H. pylori* infection requires a proton pump inhibitor (PPI) and a combination of two or more antibiotics depending on the antibiotic-susceptibility of isolates. As the infection is primarily treated with a standard therapeutic regimen, it is important to know the local antibiotic-susceptibility patterns. Aim of this study was to analyze the susceptibility trends of *H. pylori* strains isolated from gastric biopsies.

In this retrospective study 546 *H. pylori* strains, isolated from 2004- 2008 at the Institute of Hygiene, Medical University of Graz, Austria, were investigated. The isolates were characterised by standard laboratory methods. Susceptibility testing was performed by minimum inhibitory concentration (MIC) determination by the E-test method (AB biodisk, Solna Sweden) for amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline and ciprofloxacin according to the recommendations of CLSI.

From 2004 - 2008 a total of 546 *H. pylori* isolates were investigated (2004: 64; 2005: 94; 2006: 132; 2007: 109; 2008: 147). All isolates, except one in 2006 were susceptible to amoxicillin, and all except one in 2008 susceptible to tetracycline, respectively. For clarithromycin resistance rates (%/year) were: 53.6/2004; 66.6/2005; 65.4/2006; 66.4/ 2007; and 68.8/2008; for metronidazole: 35.7/2004; 53.3%/ 2005; 35.5/ 2006; 48.4/ 2007, and 50.4/2008, and for ciprofloxacin: 5.4 /2004; 8.0/2005; 15.0/2006; 15.8/2007; 13.3/ 2008, respectively.

In this retrospective study of *H. pylori* isolates 99.8% susceptibility was found for amoxicillin and tetracycline. For clarithromycin resistance rates were found to be constantly high at 65.4% to 68.8%. Varying resistance rates were found for metronidazole, ranging from 35.5% (2006) to 53.9% (2005), whereas rates of resistance for ciprofloxacin were at a low but increasing rate from 5.4% in 2004 to 13.3% in 2008.

These data underline once more the usefulness of individual testing and local surveillance in *H. pylori*.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1. Einleitung	1
2. Mikrobiologie	3
2.1. Historisches	3
2.2. Epidemiologie	4
2.3. Allgemeine Charakteristika	6
2.3.1. Allgemeines zu Gram-negativen Bakterien	6
2.3.2. Molekularbiologie	7
2.4. Pathogenese und Virulenzfaktoren	8
2.5. Erkrankungen durch <i>H. pylori</i>	10
2.5.1. <i>H. pylori</i> Infektion und Magenphysiologie	10
2.5.2. Klinik	11
Akute Infektion und chronische Gastritis:	11
Folgekrankheiten:	11
2.5.3. Risikofaktoren und Übertragung	12
2.5.4. Prophylaxe und Rezidivinfektionen	13
2.6. Therapie	14
2.6.1. Therapieindikationen:	15
2.6.2. Allgemeine Empfehlungen zur Therapie (aus den S3 Leitlinien)	18
2.6.3. Gründe für das Therapieversagen der Helicobacter Eradikationstherapie ..	18
.....	18
2.6.4. Therapieoptionen	20
2.6.4.1. Tripel- Therapie	20
2.6.4.2. Quadrupel- Therapie	20
2.6.4.3. Zweitlinientherapie	21
2.6.5. Antibiotika	22
2.6.5.1. Makrolide: Clarithromycin	22
2.6.5.2. Imidazole: Metronidazol	22
2.6.5.3. Aminopenicilline: Amoxicillin	23
2.6.5.4. Reserveantibiotika	23
2.7. Diagnostik	25
2.7.1. Nicht invasive Tests	25
2.7.2. Invasive Tests	25
2.8. Resistenzen	27
2.8.1. Resistenzmechanismus von <i>H. pylori</i> bei den einzelnen Antibiotika	27
3. Material und Methoden	29
3.1. Labordiagnostik von <i>H. pylori</i>	29
3.2. Resistenztestung von <i>H. pylori</i>	30
3.3. Retrospektive Analyse	31

4. Ergebnisse - Resultate:	32
4.1. Probeneinsendungen auf <i>H. pylori</i> 2004- 2008	32
4.2. Ergebnisse der Resistenztestungen:.....	34
4.3. Zusammenfassung und Trends in den Resistenzraten von <i>H. pylori</i> von 2004 bis 2008 (Graz):	40
5. Diskussion	42
6. Anhang	49
6.1. Lebenslauf.....	49
7. Literaturverzeichnis	52

Glossar und Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
BabA	Adhäsion B (Oberflächenprotein)
bzw.	beziehungsweise
CagA	Cytotoxin assoziiertes Antigen
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CO ₂	Kohlendioxid
DLBCL	diffuses großzelliges B Zell Lymphom
DIN	Deutsches Institut für Normung
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EHSG	European Helicobacter Study Group
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
I	intermediär
IDA	ungeklärte Eisenmangelanämie
ITP	idiopatische thrombozytopenische Purpura
MALT	mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe
MIK=MHK	minimal inhibitory concentration= minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocussequenztypisierung
NSAR	Nicht- steroidale Antirheumatika/-phlogistika
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPI	Protonenpumpenhemmer
R	resistent
RNA	Ribonukleinsäure
RFLP-PCR	restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction
S	sensibel
VacA	vakuolisierendes Zytotoxin A
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Weltweite Verteilung der Infektionsraten von <i>H. pylori</i>	4
Abbildung 2. <i>Helicobacter pylori</i>	6
Abbildung 3. <i>H. pylori</i> unter dem Mikroskop	10
Abbildung 4. Petri-Schale mit <i>H. pylori</i> auf einem <i>Trypticase Soy Agar</i> -	29
Abbildung 5. <i>H. pylori</i> -	31
Abbildung 6. <i>H. pylori</i> -	31
Abbildung 7. Anzahl der eingesendeten Magenbiopsate pro Jahr;.....	32
Abbildung 8. Vergleich der eingesendeten Magenbiopsate pro Jahr.....	33
Abbildung 9. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H. pylori</i> 2004	35
Abbildung 10. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H. pylori</i> 2005.....	36
Abbildung 11. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H. pylori</i> 2006.....	37
Abbildung 12. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H. pylori</i> 2007.....	38
Abbildung 13. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H. pylori</i> 2008.....	39
Abbildung 14. Zusammenfassung aller <i>H. pylori</i> mit verminderter und kompletter Resistenz (Angabe in %) gegen die getesteten Antibiotika (2004-2008).....	41
Abbildung 15. Trend in der Antibiotikaresistenz von <i>H. pylori</i> (2004-2008)	41
Abbildung 16. Clarithormycin Resistenzen Westeuropa (Stand 2000)	44
Abbildung 17. Metronidazol Resistenzen in Westeuropa (Stand 2000).....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Richtlinien für die Austestung der Antibiotikaempfindlichkeit bei <i>H. pylori</i>	30
Tabelle 2. Verhältnis der eingesendeten Magenbiopsien, zu den Stämmen, die daraus angezüchtet werden konnten und der Anzahl der Patienten, von denen die Proben stammen (2004-2008).....	33
Tabelle 3. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten <i>H.pylori</i> Stämme im Jahr 2004	35
Tabelle 4. Antibiotikaempfindlichkeit von <i>H.pylori</i> im Jahr 2005;	36
Tabelle 5. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten <i>H.pylori</i> Stämme im Jahr 2006..	37
Tabelle 6. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten <i>H.pylori</i> Stämme im Jahr 2007	38
Tabelle 7. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten <i>H.pylori</i> Stämme im Jahr 2008..	39

1. Einleitung

Helicobacter pylori ist ein Bakterium, das durch seine hervorragende Anpassung an das saure Milieu des Magens die Ursache von vielen Magenerkrankungen darstellt. Darunter die Typ B Gastritis - die häufigste Form der Gastritis, Magengeschwüre oder Zwölffingerdarmgeschwüre. Eine chronische Infektion mit *H. pylori* stellt auch einen Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms oder eines Magenlymphoms dar.

Seit der zufälligen Entdeckung von *H. pylori* im Jahr 1982¹, änderte sich einiges in Bezug auf das Verständnis und die Behandlung von Gastrointestinalen Erkrankungen. Zuerst konzentrierte sich die Forschung rund um die *H. pylori* Infektion auf die Genese und die Behandlung der Gastroduodenalen Ulzera - erst nach und nach wurde die ganze Tragweite der Infektion erkannt. Nämlich, als sich darüber hinaus auch Zusammenhänge der Infektion mit der Ursache für Magenlymphome, Magenkarzinome und extragastrale Erkrankungen auftraten. Seit 1994 gehört *H. pylori* zur Gruppe 1 der definitiven Kanzerogene der WHO (World Health Organization).⁸

Weltweit sind circa 50% der Menschen mit *H. pylori* infiziert, wobei Entwicklungsländer deutlich höhere Infektionsraten aufweisen als Industrieländer, was größtenteils auf den mangelnden Hygienestatus zurückzuführen ist.⁸

Im Laufe der Jahre erkannte man, dass für die Eradikation (also der vollständigen Entfernung) des Bakteriums spezielle Therapieansätze notwendig sind.

Die Eradikationstherapie bei unkomplizierten *H. pylori* Infektionen beruht auf einer Tripeltherapie bestehend aus den Antibiotika Clarithromycin plus Metronidazol und einem Protonenpumpenhemmer (z.B. Pantoprazol), um das saure Milieu des Magens zu neutralisieren und die vollständige Wirkung der Antibiotika zu gewährleisten. Alternativ können auch die Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin eingesetzt werden.

Bei komplizierten Infektionen oder Therapieversagern können auch Tetrazyklin und Metronidazol zusammen mit einem Protonenpumpenhemmer und einem Wismutsalz

bzw. Amoxicillin und Rifabutin zusammen mit einem Protonenpumpenhemmer zum Einsatz kommen.

Somit konnte die Erkrankung, die früher mit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme verbunden war oder gar einer chirurgischen Intervention bedurfte, zu einer (relativ) einfach behandelbaren Erkrankung gemacht werden.

Mit dem Einsatz von Antibiotika und steigenden Zahlen bei den Eradikationstherapien zeigt sich nun aber ein Problem: Weltweit finden sich im Verlauf der letzten Jahre ansteigende Resistenzraten bei *H. pylori*, vor allem bei den am häufigsten verwendeten Antibiotika Clarithromycin und Metronidazol und so kommt es immer öfter zum Therapieversagen der „first line therapy“.

Der Anteil resistenter *H. pylori* Stämme variiert zwischen den einzelnen Ländern, vor allem zwischen Entwicklungsländern und Industrieländern zeigen sich große Unterschiede, aber auch regional in den einzelnen Staaten finden sich Unterschiede in den Resistenzraten.

Daten über die aktuelle und lokale Resistenzsituation sind daher wichtig für eine adäquate Therapie und für (lokale) therapeutische Empfehlungen.

In dieser Diplomarbeit wurden für den Zeitraum 2004 bis 2008 die Ergebnisse der Resistenztestungen von fünf verschiedenen Antibiotika (Amoxicillin, Tetrazyklin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin), die routinemäßig bei jeder *H. pylori* positiven Kultur am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz getestet werden, analysiert und Trends im Resistenzverhalten herausgearbeitet.

Ziele der Studie:

- 1) retrospektive Analyse der Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* Isolaten am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der MUG im Zeitraum von 2004-2008
- 2) Auflistung und Vergleich der lokalen Resistenzsituation
- 3) Trendanalyse im internationalen Kontext

2. Mikrobiologie

2.1. Historisches

Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* 1982 (damals noch: *Campylobacter pylori*) revolutionierte die Gastroenterologie, weil sie die Ulkuskrankheit, die bis dahin nur durch lebenslange Medikamenteneinnahme oder sogar durch chirurgische Maßnahmen zu behandeln war, zu einer mit Antibiotika leicht und dauerhaft behandelbaren Erkrankung machte.¹

Die beiden australischen Wissenschaftler Barry Marshall und Robin Warren von der Universität in Perth, forschten schon seit einiger Zeit an Magenbiopsien um eine Ursache der Gastritis und des Ulkusleidens zu finden. Sie erhielten dabei jedoch stets negative Resultate, bis sie über ein paar Feiertage im Jahr 1982 einige Proben im Brutschrank liegen ließen. Nach diesen Feiertagen fanden sie ein „neues“ gewachsenes Bakterium auf den vergessenen Nährböden. So entdeckten die beiden das Magenbakterium *H. pylori* und forschten dann weiter an dessen Besiedelung des Magens im Zusammenhang mit den Krankheitsbildern einer Gastritis bzw. des Ulkusleidens.²

Barry Marshall und Robin Warren bekamen 2005 den Nobelpreis in Medizin für ihre revolutionäre Entdeckung.³

2.2. Epidemiologie

Mehr als die Hälfte der Menschheit ist mit *H. pylori* infiziert. Die Prävalenz der Infektion in den verschiedenen Ländern variiert stark - zwischen mehr als 90% in manchen Entwicklungsländern und 30 - 40% in westlichen Industrieländern.⁸

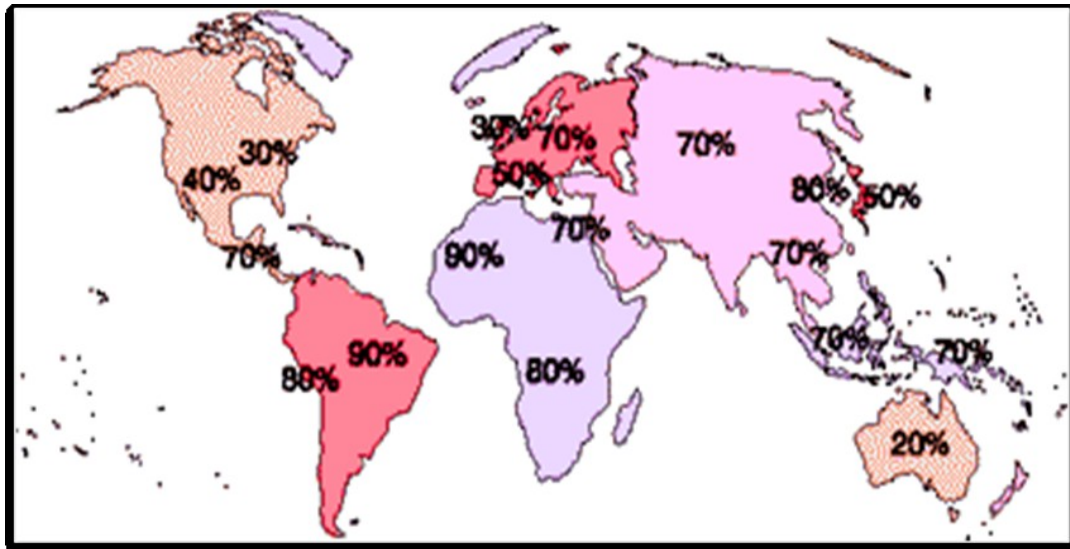


Abbildung 1. Weltweite Verteilung der Infektionsraten von *H. pylori*
(von <http://cbs.ym.edu.tw/cbs-01/images/stories/cbs/digitalife/Epidemiology.gif>;
Stand 20. Jänner 2010)

Meistens wird die Infektion in der Kindheit erworben und bleibt ein Leben lang persistent, wenn keine Behandlung erfolgt.

Aber auch zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen und Gesellschaften ist die Krankheitshäufigkeit sehr unterschiedlich. Man erklärt sich diesen Unterschied vor allem durch eine unterschiedliche Expositionsintensität der einzelnen ethnischen Gruppen, zu denen vor allem soziale Faktoren, Ernährungs- und Umweltfaktoren gehören. Vor allem im Kindesalter ist hier der sozioökonomische Status, der aus Beruf, Einkommen bzw. Wohnungssituation besteht, am wichtigsten.

Immigranten weisen eine höhere Prävalenz der Infektion als die Einwohner eines Industrielandes auf, wobei das Heimatland einen Risikofaktor darstellt. Jedoch ist das Risiko umgekehrt proportional zur Aufenthaltsdauer im Immigrationsland.⁴

Die Häufigkeit einer Infektion mit *H. pylori* steigt um ca. 1% pro Lebensjahr in den Industrieländern; in den Entwicklungsländern hingegen ist die Häufigkeit unter 20

Jahren bereits sehr hoch und beträgt in der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren bereits ca. 80%.⁵

2.3. Allgemeine Charakteristika

Helicobacter pylori ist ein (relativ) schwierig zu isolierendes, bewegliches, Gram-negatives Stäbchenbakterium. Es besitzt eine hohe Aktivität des Enzyms *Urease*. Der Mensch ist der einzige Wirt dieses Bakteriums.

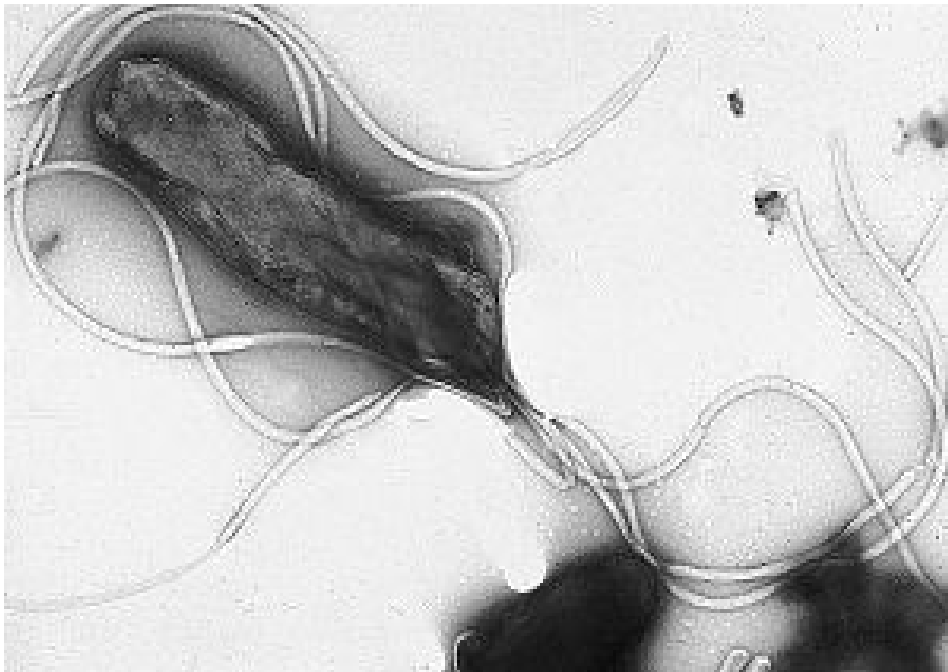


Abbildung 2. *Helicobacter pylori*

(von:<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d6/EMpylori.jpg/300px-EMpylori.jpg>
Stand: 16.10.2009)

2.3.1. Allgemeines zu Gram-negativen Bakterien

In der für Bakterien geläufigen Färbung, der Gram- Färbung, werden Gram-negative Bakterien rot gefärbt, im Unterschied zu Gram-positiven Bakterien, die in der Gram-Färbung blau erscheinen.

Gram-negative Bakterien besitzen im Gegensatz zu Gram-positiven Bakterien eine wesentliche dünnere Zellwand aus Peptidoglykanen, die nur 10-20 nm dick ist. Dafür haben gramnegative Bakterien zusätzlich eine äußere Zellmembran aus Proteinen, Lipoproteinen und Lipopolysacchariden. Diese ist über Proteine mit der Peptidoglykanschicht der Zellwand verbunden. Die Lipopolysaccharide der äußeren Membran bestehen aus einem Lipidanteil, dem Lipid A und einem Polysaccharidrest,

der aus der äußeren Membran hervorragt. Beim Zerfall des Bakteriums werden diese Endotoxine frei und wirken, hier vor allem der Lipidanteil (Lipid A), beim Menschen als extrem aktives Pyrogen. Das äußere Ende der Polysaccharidketten, das O-Antigen (Oberflächenantigen), wird für die Einteilung von Bakterien herangezogen und ist für die Virulenz der Zellen ausschlaggebend.⁶

2.3.2. Molekularbiologie

1997 wurde die erstmals die vollständige Genomsequenz eines Vertreters der Spezies *H. pylori* im Journal „Nature“ publiziert.⁷

Das Genom von *H. pylori* besteht aus 1,65 Millionen Basenpaaren - es ist also eher klein - dennoch ist eine große Anzahl verschiedener Genotypen bekannt. Durch molekularbiologische Methoden, wie zum Beispiel der Multilocussequenztypisierung (MLST), können die unterschiedlichen Stämme im Labor bestimmt werden.

Bei Magen-, Ulcus- oder Karzinompatienten konnten *H. pylori* Stämme isoliert werden, in deren Genom sich sogenannte Pathogenitätsinseln befanden. Pathogenitätsinseln sind DNA Regionen von ca. 40 000 Basenpaaren, die für bestimmte Virulenz- oder Pathogenitätsfaktoren (wie *VacA*, *BabA*, etc.) codieren.

Die hohe genetische Variabilität zwischen den einzelnen Stämmen erklärt man sich durch eine hohe Mutationsrate und vor allem durch Rekombination, d.h. der Fähigkeit zum DNA Austausch zwischen den einzelnen *H. pylori* Stämmen (wie z.B. bei einer Mischinfektion mit mehreren Stämmen).

Die Gene für alle bekannten Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen sind auf einem ringförmigen Chromosom (Nukleoid) lokalisiert.⁸

2.4. Pathogenese und Virulenzfaktoren

Über die Ursache der Gastritis, die durch *H. pylori* verursacht wird, ist noch vieles unklar. Erforscht sind jedoch schon einige Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren, die dem Bakterium die Besiedelung des Magens und eine darauffolgende Entzündung überhaupt ermöglichen.

H. pylori besitzt mehrere unipolare Geißeln, die ihm Beweglichkeit verleihen und mit denen die Magenschleimschicht durchdrungen werden kann. In der Schleimschicht, die den Magen vor der Magensäure schützt, herrschen - durch einen höheren pH-Wert - bessere Lebensbedingungen als im Lumen des Magens. Die Anheftung an die Magenzelle kann das Bakterium durch das Oberflächenprotein *Adhäsion B (Bab A)* bewerkstelligen. Einer der wichtigsten Virulenzfaktoren, die dem Bakterium ein längeres Überleben ermöglichen, ist das Enzym *Urease*. Die *Urease* spaltet Harnstoff in alkalischen Ammoniak und Kohlendioxid und neutralisiert so die Magensäure in unmittelbarer Umgebung des Bakteriums. In dieser Nische schafft es *H. pylori* viele Jahre zu überleben und durch die Besiedelung eine leichte Entzündung in Gang zu setzen. Zusätzliche Pathogenitätsfaktoren des Erregers verursachen eine verstärkte Entzündungsreaktion der Magenschleimhaut mit den dazugehörigen Krankheitsbildern wie Ulkus oder Karzinom.

Zu den Pathogenitätsfaktoren gehören z.B. das vakuolisierende Zytotoxin (*VacA*), das eine Schädigung der Epithelzellen bewirkt, durch die Granulozyten und Makrophagen angelockt werden und die Schleimhaut infiltrieren. Als weiterer Pathogenitätsfaktor gibt es das Gen *CagA*, das Cytotoxin assoziiertes Antigen, eine spezielle Allele des vakuolisierenden Zytotoxins *VacA*.

Das oben erwähnte Lipid A im Endotoxin von gramnegativen Bakterien ist als Pathogenitätsfaktor jedoch um das 1000fache weniger inflammatorisch wirksam als bei anderen gramnegativen Bakterien.⁹

Die oben genannten Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren (wie das *CagA* oder das entzündungsassoziierte Oberflächenprotein *BabA*) werden in zahlreichen Publikationen mit bestimmten Krankheiten, wie Ulkus oder Karzinom in Verbindung gebracht.^{10 11} Ein gemeinsames Merkmal dieser Faktoren ist, dass alle mit einer verstärkten Entzündungsreaktion einhergehen.

Für den Krankheitsverlauf von Bedeutung ist dabei, dass diese Pathogenitätsfaktoren nicht in allen *H. pylori* Stämmen vorhanden sind oder in unterschiedlichen Varianten vorliegen. Die Kenntnis der Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren hat derzeit jedoch noch keine gesicherte Konsequenz auf das klinische Management.

Weiter spielt auch eine gewisse genetische Prädisposition des Wirtes eine Rolle und beeinflusst den Verlauf einer Erkrankung. So wurde z.B. nachgewiesen, dass eine Kombination von bestimmten *CagA* - positiven *H. pylori* Stämmen und bestimmten Allelen von Interleukin-1 β des Wirtes das Risiko erhöht, an einem Magenkarzinom zu erkranken.¹²

2.5. Erkrankungen durch *H. pylori*

2.5.1. *H. pylori* Infektion und Magenphysiologie

Die Entzündung der Magenschleimhaut erfolgt vor allem durch eine direkte toxische Wirkung von bakteriellen Produkten wie *VacA*, *Urease* und anderen Zytotoxinen auf die Epithelzelle. Eine zusätzliche Schädigung der Schleimhaut bewirken dann die vom körpereigenen Immunsystem gebildeten Zellen (z.B. Granulozyten, Lymphozyten oder Plasmazellen), die durch Entzündungsmediatoren der Magenepithelzelle (Interleukine, Tumornekrosefaktor- α , etc.) angelockt werden. Diese lokale und systemische Entzündungsreaktion bewirkt aber keine Elimination des Keimes, wodurch der Keim über Jahre persistieren kann.

Ein Eindringen des Bakteriums in die Magenepithelzelle kommt selten vor.

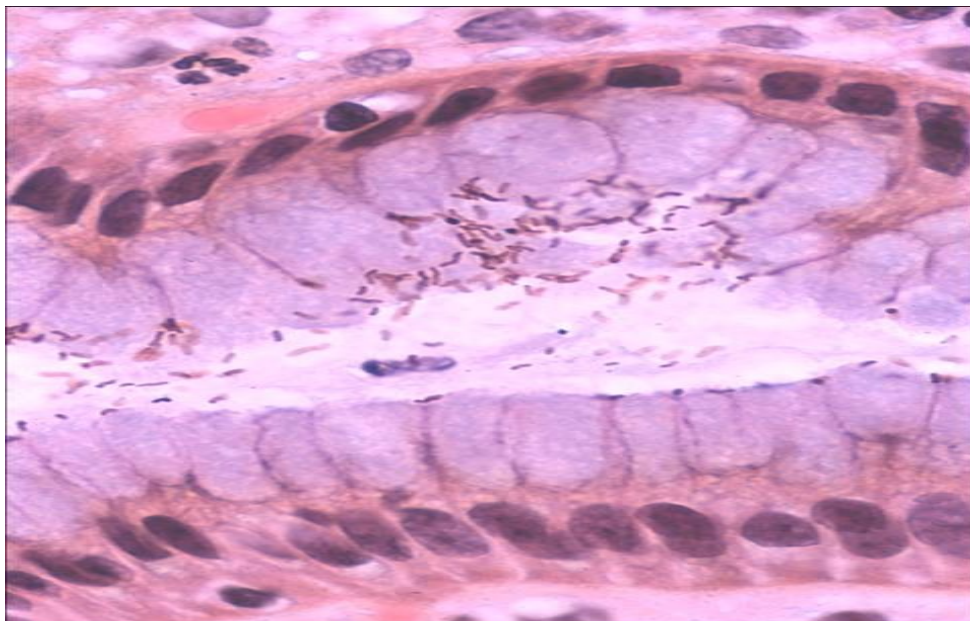


Abbildung 3. *H. pylori* unter dem Mikroskop
(von <http://www.gidisease.com/Hpylori.htm> am 26.12.2009)

2.5.2. Klinik

Akute Infektion und chronische Gastritis:

Da die Beschwerden einer akuten Infektion (Übelkeit, Erbrechen oder Oberbauchschmerzen) relativ unspezifisch sind, wird sie selten erkannt und behandelt. Die Symptome bilden sich auch ohne Behandlung meist innerhalb einer Woche zurück, jedoch bleibt der Keim oft über Jahre persistent.

Diese chronische Infektion mit *H. pylori* induziert eine lokale und systemische Entzündungsreaktion der Magenschleimhaut mit Infiltration von Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, die aber nicht zur Elimination des Keimes führt. Es entsteht so eine chronische Typ B Gastritis oder chronisch aktive Gastritis.

Die Gastritis ist vor allem im Antrum des Magens lokalisiert. Im Duodenum kann *H. pylori* nur diejenigen Stellen besiedeln, die eine gastrale Metaplasie (Stellen in denen das duodenale Epithel durch gastrales Epithel ersetzt wird) aufweisen.⁸

Folgekrankheiten:

Die *H. pylori* Infektion verursacht eine chronische aktive Gastritis, die durch bakterielle Toxine und durch die körpereigene Entzündungsreaktion aufrechterhalten wird. Die meisten chronischen Infektionen verlaufen symptomlos oder mit unspezifischen Oberbauchbeschwerden. Bei ca. 10-20% der Infizierten kommt es jedoch am Boden dieser Gastritis zu Folgekrankheiten oder Komplikationen.

Die häufigste Komplikation der Infektion ist die **gastroduodenale Ulkuskrankheit.**

Duodenalulzera (Ulcus duodeni) sind eigentlich immer mit einer *H. pylori* Infektion assoziiert, während **Magenulzera (Ulcus ventriculi)** auch ohne Infektion vorhanden sein können (30-40% der Magenulzera entstehen zum Beispiel durch Nicht-steroidale Antiphlogistika oder Einnahme von Acetylsalicylsäure).

Eine chronische Infektion erhöht das Risiko circa um das 4 - 6 fache an einem **distalen Adenokarzinom** des Magens zu erkranken; für das Kardiakarzinom des Magens konnte jedoch nachgewiesen werden, dass keine Assoziation mit der Infektion besteht.⁸

Eine Infektion mit einem *H. pylori* Stamm mit einer Positivität für den Serummarker *Cag A* (Zytotoxin-assoziierte Gen A) erhöht das Risiko, an einem Magenkarzinom bzw. an einem Nicht-Kardiakarzinom zu erkranken, zusätzlich um das 1.64 bzw. 2.01 fache.¹³

Zu den möglichen Komplikationen der chronischen Entzündungsreaktion gehört auch die Entstehung eines mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT), aus dem später ein **malignes MALT Lymphom des Magens** (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom oder DLBCL = diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) entstehen kann.

Die Inzidenz dieser MALT Lymphome korreliert mit der Prävalenz von *H. pylori*.

In einer großen Fallkontrollstudie war das relative Risiko an einem primären Magenlymphom zu erkranken, bei serologisch nachgewiesener *H. pylori* Infektion um den Faktor 6 erhöht.¹⁴

1994 wurde daher *H. pylori* von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Karzinogen der Klasse 1 (definitives Karzinogen) eingestuft.¹⁵

Für die unterschiedlichen klinischen Ausprägungen einer Infektion mit *H. pylori* sind verschiedene Faktoren, wie die Virulenzfaktoren des Erregers, die genetische Prädisposition des Menschen und die Einflüsse der Umwelt auf den Wirt wie Stress, Ernährung oder Hygiene, verantwortlich.

So findet man auch unterschiedliche klinische Manifestationen der Infektion in Entwicklungsländern bzw. Industrieländern. Peptische Ulzera als Komplikation einer *H. pylori* Infektion kommen häufiger in westlichen Ländern vor, Magenkrebs jedoch ist häufiger in Entwicklungsländern. Eine Theorie dafür ist, dass dieses Phänomen mit dem Zeitpunkt der Infektion zu tun hat. In den Entwicklungsländern werden die meisten Infektionen zum Beispiel in der Kindheit erworben. Es kommt dabei zu einer chronischen, niedriggradigen Gastritis und als Folge davon zur Ausbildung eines Magenkarzinoms.

In den westlichen Ländern kommt es dagegen häufiger erst in höherem Alter zu einer akuten Infektion mit einem daraus resultierendem Ulcus.¹⁶

2.5.3. Risikofaktoren und Übertragung

Die Übertragung von *H. pylori* findet von Mensch zu Mensch statt.

Die genaue Übertragungsweise, ob oral-oral, gastral-oral (Kontakt durch mit *H. pylori* infiziertem Magenschleim bei Erbrechen) oder fäkal-oral (Ausscheidung des

Bakteriums über den Stuhl und anschließend Aufnahme über kontaminiertes Wasser oder Essen) ist aber bis heute ungeklärt.¹⁷

Der Erreger kann in erbrochenem Mageninhalt (hier findet man die höchste Bakteriendichte), Stuhl und Speichel nachgewiesen werden.¹⁸

Am häufigsten findet die Übertragung innerhalb einer Familie statt - hier vor allem durch den engen Kontakt von Kindern mit *H. pylori* infizierten Familienangehörigen. Über diese interfamiliäre Übertragung wurden schon einige Studien publiziert.^{19 20 21} Genetisch findet man eine hohe Übereinstimmung zwischen den Stämmen von *H. pylori* infizierten Müttern und den Stämmen ihrer infizierten Kinder.²²

Bei der interfamiliären Übertragung spielen auch die Anzahl der Familienmitglieder und die Größe des Wohnraumes eine wichtige Rolle.²³

2.5.4. Prophylaxe und Rezidivinfektionen

Es gibt derzeit noch keine anerkannten Präventionsstrategien zur Verhinderung der *H. pylori* Infektion. Auch eine wirksame Impfung gegen das Bakterium steht derzeit nicht zur Verfügung.

Nach erfolgreicher Eradikationstherapie besteht in den Industrieländern ca. 1% Risiko pro Jahr einer neuerlichen Infektion. In den Entwicklungsländern beträgt das Risiko an einer Rezidivinfektion zu erkranken 13 - 24%.²⁴

2.6. Therapie

Hier gilt im europäischen Raum vor allem der Maastricht Consensus Report, der von der European *Helicobacter Study Group* erstellt wurde.²⁵ Die *European Helicobacter Study Group (EHSg)* wurde 1987 in Kopenhagen von den Vorsitzenden der nationalen europäischen *Helicobacter* Forschungsgruppen, sowie Experten der *Helicobacter* Forschung mit dem Ziel gegründet, die multidisziplinäre Forschung in der Pathogenese rund um *H. pylori* zu verstärken. Seit der Gründung 1987 werden jährlich Treffen abgehalten.

1996 wurde der erste *Maastricht Consensus Report*²⁶ von der *EHSg* publiziert, um möglichst genaue und aktuelle Leitlinien zur Behandlung einer *Helicobacter* Infektion aufzustellen. 2000 wurde dieser zum ersten Mal aktualisiert²⁷ und seit 2005 gilt nun der *Maastricht 3 Consensus Report* als aktuellste Leitlinie.²⁸

Hauptaugenmerk wird im *Maastricht 3 Consensus Report* vor allem auf 3 große Themen gelegt:

- 1) Indikationen und Kontraindikationen zur Eradikation von *H. pylori* unter besonderer Berücksichtigung von Dyspepsie, NSARs (Nicht-steroidale Antirheumatika, -phlogistika), GÖR (= Gastroösophagealer Reflux) und extraintestinale Manifestationen
- 2) Diagnostische Tests und Behandlung der Infektion
- 3) Prävention von Magenkarzinomen und anderen Komplikationen

Derzeit liegt ein Hauptaugenmerk der Forschung auf dem Thema *Helicobacter* und Magenkrebs, das ein großes Thema im Gesundheitswesen darstellt.

In Deutschland wurde außerdem von der *Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)* die S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ zur genauen Behandlung erstellt.²⁹

2.6.1. Therapieindikationen:

Als Vorlage für die folgende Zusammenfassung dienten hierbei die Empfehlungen aus dem „*Maastricht 3 Consensus Report*“ und aus den „*S3 Leitlinien*“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten:

A)

Indikationen zur Therapie der *H. pylori* Infektion bei **benignen Erkrankungen**:

I. Peptisches Ulkus:

peptisches Ulcus duodeni oder -ventriculi ist eine obligate Behandlungsindikation mit dem Ziel der Keimeradikation. Die Indikation besteht auch bei einem abgeheilten oder anamnesticen Ulkus.

II. Dyspeptischer Symptomenkomplex bei negativer Endoskopie („funktionelle Dyspepsie“):

Eradikation bei länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden (≥ 4 Wochen) ist eine fakultative und mögliche Behandlungsindikation. Die Entscheidung ist individuell zu treffen und führt bei Therapie in 5-10% der Fälle zu einer Symptombesserung.

III. nicht untersuchte Dyspepsie:

alleinige (nicht- invasive) *H. pylori* Testung ist in Ländern mit niedriger *Helicobacter* Prävalenz mit anschließender Eradikationsbehandlung („test & treat“) nicht empfohlen. Hier genügt eine Säuresuppression mit konventionellen Protonenpumpenhemmern.

IV. asymptomatische *H. pylori*-assoziierte-Gastritis:

kann einer Eradikationstherapie unterzogen werden. Dies kann unter Aspekten einer zukünftigen NSAR (Nicht-Steroidale Antirheumatika) oder ASS(Acetylsalicylsäure)-Medikation oder Karzinomprävention erfolgen.

V. Gastroösophageale Refluxkrankheit (= GÖR):

es liegt eine indirekt proportionale Assoziation der *Helicobacter* Infektion und der gastroösophagealen Refluxkrankheit vor: Länder mit einer hohen Prävalenz von *H. pylori* Infektionen weisen eine niedrige Prävalenz mit GÖR auf. Mit sinkenden Infektionsraten von *H. pylori* und den damit verbundenen Krankheiten steigt dafür die Prävalenz der GÖR. Eine koexistente (oder anamnestische) Refluxkrankheit hat keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine *H. pylori* Eradikation.

VI. NSARs (Nicht-Steroidale-Antirheumatika):

Eine Testung auf das Vorliegen einer *Helicobacter* Infektion muss vor einer NSAR Therapie nicht durchgeführt werden. Tritt jedoch eine obere gastrointestinale Blutung unter laufender NSAR Dauermedikation auf, erscheint eine Testung und gegebenenfalls eine Eradikation von *H. pylori* sinnvoll. Jedoch ist eine Dauertherapie mit einem Protonenpumpenhemmer besser als eine alleinige Eradikation. Vor einer geplanten ASS Dauermedikation können eine Testung auf *H. pylori* und ggf. eine Eradikationstherapie nicht generell empfohlen werden. Im Falle einer ASS- Dauermedikation und dem Auftreten einer gastroduodenalen Blutung sollte eine Dauertherapie mit einem PPI initiiert werden. Gleichzeitig sollten eine Testung auf eine *H. pylori* Infektion und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie erfolgen.

VII. sonstige Indikationen:

nach adäquater Diagnostik bzw. positivem *H. pylori* Nachweis: bei einer ungeklärter Eisenmangelanämie (IDA) oder einer Idiopathischer Thrombozytopenischen Purpura (ITP) können Patienten Nutzen im Falle einer Eradikationstherapie haben.

VIII. auf Wunsch des Patienten nach vollständiger ärztlicher Beratung

B)

Indikationen zur Therapie der *H. pylori* Infektion bei **neoplastischen Magenerkrankungen** (MALT = Marginalzonen B-Zell-Lymphom, Magenkarzinom vom distalen Typ):

IX. Gastrales MALT- Lymphom:

Bei *H. pylori* positivem gastralen MALT Lymphom **muss** eine Keimeradikation durchgeführt werden! Aktuelle neue Studien belegen die Notwendigkeit zur Eradikation. Beim Stadium 1 ist die alleinige *H. pylori* Eradikation die Therapie der ersten Wahl mit kurativer Intention. Bei allen anderen Stadien dient die Eradikation der Rezidivprophylaxe nach einer Strahlen- oder Chemotherapie.

X. Magenkarzinom (Nichtkardia-/ distales Magenkarzinom) :

a) *H. pylori* ist ein wesentlicher Risikofaktor für das distale (Nichtkardia-) Magenkarzinom. Schon 1994 wurde *H. pylori* von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Eine Eradikation verhindert auch die Progression bzw. das Neuauftreten von prä-/ parakanzerösen Läsionen, wie intestinaler Metaplasie und Atrophie.

b) Prophylaxe bei Risikopersonen:

Diese ist anzustreben bei Patienten mit einer Pan- Gastritis, einer korpusdominanten *H. pylori* Gastritis, prä-/parakanzerösen Läsionen wie intestinaler Metaplasie oder Corpus-Atrophie. Zusätzlich auch bei Patienten nach Magenkarzinomresektion bzw. bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom.

Die Eradikation hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern. Entscheidend für die Effizienz der *H. pylori* Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung. Die Eradikation ist vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/ paraneoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen.

2.6.2. Allgemeine Empfehlungen zur Therapie (aus den S3 Leitlinien)

Vor Einleitung einer Therapie muss neben den allgemein akzeptierten Indikationen ein Nachweis der Infektion vorhanden sein.

Das Wissen um die prätherapeutische Resistenzlage von *H. pylori* ist von großer Relevanz, dementsprechend sollten Vorbehandlungen des Patienten mit Antibiotika – auch aus anderer Indikation – bei der Auswahl des Therapieregimes berücksichtigt werden.

Beeinflussbare Faktoren für die Wirksamkeit einer Therapie sind:

Therapietreue (Compliance), Rauchen und das Ausmaß der Säurehemmung.

Absolute Kontraindikationen gegen eine *H. pylori* Therapie sind nicht bekannt, die Rate schwerwiegender Nebenwirkung eines Regimes liegt bei unter 5%.

Eine Überprüfung des Therapieerfolgs muss bei der Ulkuskrankheit und beim MALT Lymphom erfolgen. Bei einem unkomplizierten Ulcus duodeni kann dies ein nicht-invasiver Atem- oder Stuhltest sein, beim komplizierten Ulcus duodeni und auf jeden Fall beim Ulcus ventriculi sowie beim MALT Lymphom, ist eine Kontrollendoskopie erforderlich. Bei anderen Therapieindikationen ist es ratsam, eine Erfolgskontrolle durchzuführen, da die Feststellung einer persistierenden *H. pylori* Infektion prognostische Relevanz hat. Zwischen Ende der Antibiotikatherapie und der Überprüfung der Therapieerfolgs (Eradikation) müssen mindestens 4 Wochen liegen.

Eine routinemäßige Suche nach einer *H. pylori* Reinfektion sollte nicht erfolgen, wenn eine primäre Eradikationskontrolle korrekt erfolgt ist, da in westlichen Ländern eine Reinfektionsrate unter 1% pro Jahr besteht.

2.6.3. Gründe für das Therapieversagen der Helicobacter Eradikationstherapie

Die Hauptgründe für ein Versagen einer *H. pylori* Eradikationstherapie sind:

1) Zu geringe Antibiotikakonzentrationen aufgrund mangelnder Patient compliance: Gründe für einen Therapieabbruch des Patienten sind vor allem die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente (wie zum Beispiel Durchfall, Übelkeit, Erbrechen,

Geschmackstörungen, belegte Zunge oder Hautveränderungen). Außerdem sollten Empfehlungen wie Nikotin- bzw. Alkoholabstinenz eingehalten werden.

2) Resistenz des Erregers: Die Erreger können gegen einzelne, aber auch gegen mehrere Antibiotika resistent sein. Betroffen davon ist in letzter Zeit vor allem Clarithromycin, das zwar das wirksamste Antibiotikum darstellt, aber auch bereits die höchsten Resistenzraten aufweist.³⁰

3) Einfluss des pH Werts: Die Wirksamkeit der meisten Antibiotika auf *H. pylori* ist pH abhängig – die beste Wirksamkeit liegt bei einem pH-Wert von 7.0 bis 7.4 vor. Bei einem niedrigeren pH-Wert steigt z.B. die MIC (= minimal inhibitory concentration) von *H. pylori*. Dadurch kann eine zu geringe Wirksamkeit der Antibiotika entstehen. Ursache eines zu niedrigen pH- Wertes ist z.B. eine zu niedrige Dosierung des Protonenpumpenhemmers, der den pH-Wert erhöht. Besonders säuresensitiv ist eine Kombinationstherapie mit Amoxicillin und Clarithromycin.

2.6.4. Therapieoptionen

2.6.4.1. Tripel- Therapie

Für die Erstbehandlung einer *H. pylori*- Infektion sollte als Erstlinientherapie eine mindestens einwöchige Tripel-Therapie, bestehend aus einem PPI und Clarithromycin plus Metronidazol (italienische Tripeltherapie) oder Amoxicillin (französische Tripeltherapie) eingesetzt werden. Dies gilt für eine Population mit einer Prävalenz der Clarithromycin Resistenz unter 15-20%.

Aus Gründen der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Therapie mit Clarithromycin und Metronidazol vorgezogen werden. Diese Empfehlung gilt solange die Wahrscheinlichkeit einer Metronidazol-Resistenz unter 40% liegt. Bei einer höheren Resistenzrate ist die Kombination aus Clarithromycin und Amoxicillin wirksamer.

Alternativ können eine sequenzielle Therapie (PPI plus Amoxicillin Tag 1-5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat Tag 6-10) ebenso wie andere Vierfachtherapien ohne Sequenzaufbau berücksichtigt werden.³¹

2.6.4.2. Quadrupel- Therapie

Internationale Empfehlungen bzw. Leitlinien geben als weitere alternative erste Option eine Quadrupel-Therapie bestehend aus einem PPI, einem Wismutsalz, Metronidazol und Tetrazyklin an.³² Diese Therapieform ist wirksam, aber leider häufig von Nebenwirkungen begleitet (wie z.B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Geschmackstörungen, trockene bzw. belegte Zunge, Hautveränderungen oder Müdigkeit) und in der Durchführung aufgrund der großen Tablettenzahl verteilt auf 4 Einnahmezeitpunkte, kompliziert. Diese Therapieform wird vor allem als Reserveoption bei fehlenden Therapiealternativen verwendet.

2.6.4.3. Zweitlinientherapie

Im Maastricht 3 Consensus Report wird zur Zweitlinientherapie als beste Option eine Wismuth - haltige Quadrupel Therapie empfohlen. Jedoch sind Wismutpräparate in einigen Ländern (z.B. Deutschland, Österreich) nicht mehr im Handel.

Daher sind weitere Empfehlungen eine Kombination aus PPI, Amoxicillin und Metronidazol mit Eradikationsraten von 89% bei Metronidazol empfindlichen Stämmen und Eradikationsraten von 64% bei Metronidazol resistenten Stämmen.

Eine andere Kombination aus PPI, Tetrazyklin und Metronidazol erzielte eine Eradikationsrate in Studien von 91%.³³

In den S3 Leitlinien wird empfohlen, bei der Auswahl des Eradikationsschemas zur Zweitlinientherapie, die in der Erstlinientherapie eingesetzten Antibiotika, einschließlich der Wahrscheinlichkeit einer Resistenzinduktion und der individuellen Intoleranz seitens des Patienten, zu berücksichtigen.

Amoxicillin induziert praktisch nie eine Resistenz und kann daher wiederholt verwendet werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycin Resistenz nach Versagen eines Makrolidhaltigen Regimes liegt über 50%, sodass vor einem erneuten Einsatz auf jeden Fall eine Resistenzbestimmung erforderlich ist. Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegen Imidazole (Metronidazol, Tinidazol) nach erfolgloser Vortherapie ist außerordentlich hoch. Auch diese Präparate kommen daher für einen erneuten Einsatz höchst selten in Betracht.

Es ist weiter empfehlenswert, die Therapiedauer in der Sekundärtherapie auf 10 Tage auszudehnen.

Reserveantibiotika, die sowohl mit Amoxicillin als auch mit Clarithromycin oder miteinander kombiniert werden können, sind Rifabutin (ein Rifamycin) oder die neueren Chinolone (wie Levofloxacin oder Moxifloxacin).

2.6.5. Antibiotika

Die Antibiotika werden in verschiedene Gruppen eingeteilt, die Klassifikationen und Wirkspektren laut:

Hof H, Dörries R: Medizinische Mikrobiologie³⁴ und Aktories et al: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie³⁵

2.6.5.1. Makrolide: Clarithromycin

Makrolide verhindern den bakteriellen Proteinsyntheseprozess durch Insertion an der 50S Untereinheit der bakteriellen 70S-Ribosomen. Sie verhindern dadurch den Proteinsyntheseprozess während der Elongationsphase der Polypeptidkette am Ribosom. Sie wirken in der Regel bakteriostatisch. Das Keimspektrum der Makrolide umfasst Gram-positive Erreger (*Streptokokken*, *Staphylokokken*,...), Gram-negative Bakterien (wie z.B. *Neisserien*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Legionella*, *Brucella* und Anaerobier), intrazelluläre Erreger (z. B: *Mycoplasmen*, *Chlamydien* *Rickettsien*) und schraubenförmige Bakterien (wie *Treponemen*, *Borrelien*, *Campylobacter*, *Helicobacter*). Damit befinden sich im Spektrum der Makrolide häufige Erreger bakterieller Atemwegsinfektionen und sexuell übertragbarer Infektionen und sie werden daher sehr oft vor allem im ambulanten Bereich eingesetzt.

2.6.5.2. Imidazole: Metronidazol

Metronidazol selbst ist primär inaktiv, erst seine Metaboliten werden wirksam. Die Metaboliten werden dadurch aktiv, dass sie durch Nitroreduktasen, die speziell bei Anaerobiern vorkommen, reduziert werden. Diese Metaboliten, darunter Radikale, Nitroso- und Nitrosamingruppen, binden sich dann spezifisch an Thymidinnukleotide in der bakteriellen DNA und bewirken somit eine Störung des Leserasters, das zum Ablesen der genetischen Information wichtig ist.

Indikationen sind vor allem gynäkologische Infektionen wie *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, parasitäre Infektionen wie *Giardiasis* oder *Amöbenruhr* und spezielle Anaerobierinfektionen.

2.6.5.3. Aminopenicilline: Amoxicillin

Gehören zur Gruppe der Betalaktamantibiotika. Betalaktamantibiotika stören die Mureinbiosynthese, die zum Aufbau der Zellwand notwendig ist und nur in Bakterien vorkommt. Sie stören dabei die Quervernetzung des Mureins durch Hemmung der Transpeptidase, die diesen Vorgang durchführt. Durch die fehlerhafte Zellwand kommt es zur Lyse der Zelle.

Amoxicillin gehört zur Gruppe der Aminopenicilline (Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum) und besitzt einen sehr breiten Einsatzbereich (wie z.B. Atemwegsinfektionen, Gastrointestinale Infektionen, Harnwegsinfektionen oder Otitis media). Über das Wirkspektrum von Penicillin G hinaus (*Streptokokken* einschließlich *Pneumokokken*) sind Aminopenicilline gut wirksam gegen *Haemophilus influenzae*, *Listerien*, *Enterokokken* und *Enterobacteriaceae*. Das Wirkspektrum kann durch eine zusätzliche Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor (wie z.B. Clavulansäure) vergrößert werden.

2.6.5.4. Reserveantibiotika

dazu gehören Chinolone, wie z.B. Levofloxacin und Moxifloxacin; Tetrazykline und Rifabutin, ein Rifamycin

Chinolone (früher auch „Gyrasehemmer“):

Chinolone greifen bei der DNA Replikation ein und zwar durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen. Je nach Substanz wird die Topoisomerase 2 (auch DNA Gyrase genannt; ist für die Linksverdrillung der DNA notwendig) oder Topoisomerase 4 beeinflusst. Beide Enzyme sind essentiell für den regelrechten Aufbau und Funktion der bakteriellen DNA.

Mutationen in den Genen *gyrA* und *gyrB* des Erreger können zu kleinen Veränderungen in der Aminosäuresequenz der Topoisomerase 2 führen und sind so mit einer deutlichen Resistenzentwicklung der Erreger verbunden.

Levofloxacin gehört zur Gruppe 3 und Moxifloxacin zur Gruppe 4 der Fluorchinolone. Das Keimspektrum der Chinolone umfasst sowohl Gram-positive, wie auch Gram-negative Erreger. Sie zeichnen sich durch ihr breites antibakterielles Wirkspektrum aus und werden anhand ihres unterschiedlichen Wirkspektrums in vier Gruppen

unterteilt. Zur Gruppe 1 gehört Norfloxacin, das vor allem gegen *Enterobacteriaceae* wirkt, zur Gruppe 2 gehört Ciprofloxacin, das ein breiteres Indikationsspektrum aufweist mit sehr guter Wirksamkeit gegen *Enterobakterien* und andere Gram-negative Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *Neisserien*, *Pseudomonas aeruginosa*. Hauptindikationen sind Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen (hier v.a. auch Gram-negative Bakterien), Haut- und Weichteilinfektionen, bis hin zu systemischen Infektionen. Die Fluorochinolone der Gruppe 3 und 4 besitzen eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 gegen Gram-positive Erreger, wie *Staphylokokken* oder *Streptokokken*, hohe Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger und verbesserte Aktivität gegen atypische Erreger (*Chlamydien*, *Mykoplasmen*) und gegen Anaerobier.

Tetrazykline:

Wirkmechanismus: Störung der bakteriellen Proteinbiosynthese durch Störung der Translation an den 30 S Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen.

Die erworbene Resistenz ist hier vor allem plasmidvermittelt. Die Resistenzplasmide kodieren hierbei ein System, das die bereits aufgenommenen Tetrazyklin Moleküle wieder aktiv aus der Zelle hinaus schleust. Das Keimspektrum der Tetrazykline umfasst ebenfalls Gram-positive, wie auch Gram-negative Erreger und nach Gram nicht färbbare Bakterien. Gute Wirksamkeit besitzen Tetrazykline gegen *Propionibakterien (P.acnes)*, *Brucellen* oder *Yersinien*, sowie gegen intrazelluläre Erreger (wie *Mykoplasmen*, *Ureaplasmen*, *Chlamydien*, *Rickettsien*).

Rifabutine:

greifen bei der DNA Replikation ein und zwar durch Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase.

Rifabutin wird hauptsächlich bei multiresistenten *M. tuberculosis* oder *M. avium* bei AIDS- Patienten angewandt.

2.7. Diagnostik

2.7.1. Nicht invasive Tests

Allgemeines zu den Tests aus: Hof H, Dörries R: Medizinische Mikrobiologie ² und Hahn H, Kaufmann S: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie ⁸

Atemtest:

Dabei wird ein mit dem Kohlenstoffisotop ¹³C oder ¹⁴C markierter Harnstoff eingeatmet. Bei *H. pylori* Infizierten wird der Harnstoff zu Ammoniak und CO₂ durch die massive Produktion der Urease abgebaut. Das aus dem ¹³C Harnstoff freigesetzte markierte CO₂ (¹³CO₂) kann dann in der Ausatemluft nachgewiesen werden.

Der Atemtest hat derzeit die höchste Sensitivität (94%) und Spezifität (95%) bei den nicht invasiven Tests und ist sehr gut für die Verlaufskontrolle geeignet.³⁶

Antigennachweis im Stuhl

Ist weniger genau als der Atemtest, kann aber auch zur Verlaufskontrolle verwendet werden, wenn kein Atemtest verfügbar ist.³⁷

2.7.2. Invasive Tests

Serologie: Hier können vor allem IgG Antikörper, seltener IgA Antikörper nachgewiesen werden.

Urease- Schnelltest:

Kurz nach der Gastroskopie wird das Biopsat in ein Testmedium mit Harnstoff gegeben und ca. 20 min. bei 37 Grad Celsius inkubiert. Bei Vorhandensein des Erregers kommt es durch die pH-Verschiebung ins Alkalische (durch die Spaltung des Enzyms *Urease* von Harnstoff zu Ammoniak und CO₂) zu einer Farbänderung der Indikatorsubstanz.

Ein positiver *Urease* - Schnelltest reicht aus, um eine Eradikationstherapie einzuleiten.²⁶

Kultur:

hat als einzige eine Spezifität von 100%. Die Sensitivität ist jedoch geringer, da die Verteilung von *H. pylori* im Magen unregelmäßig ist und die Entnahme der Biopsate von der „falschen“ Stelle ein negatives Ergebnis zur Folge haben kann.

PCR:

Nachweis spezifischer DNA Sequenzen durch DNA-Extrahierung aus Biopsiematerialien.

Sowohl *H. pylori* selbst (z.B. durch den Nachweis von Ziel-Genen wie *UreA* oder *glmM*³⁸), als auch Resistenzen gegenüber Antibiotika (hier vor allem Clarithromycin), können so getestet werden. Auch der Nachweis von Pathogenitätsfaktoren (wie *vacA* oder *cagA*) ist mittels PCR möglich - insgesamt bedarf es dazu aber einer sehr guten Laborausstattung und wird nicht routinemäßig durchgeführt.

2.8. Resistenzen

2.8.1. Resistenzmechanismus von *H. pylori* bei den einzelnen Antibiotika

Die Wirkung eines Antibiotikums auf einen Mikroorganismus wird anhand der **Minimalen Hemmkonzentration** gemessen (MHK; minimal inhibitory concentration= MIC), also die niedrigste, das Wachstum von Bakterien unterdrückende Antibiotika-Konzentration.

Für jedes Antibiotikum gibt es einen definierten Grenzwert, der die Konzentration des Antibiotikums auf das Bakterium als empfindlich (S = sensibel), intermediär (= I) oder resistent (= R) beschreibt.³⁹

Der wichtigste Resistenzmechanismus, der bis jetzt bei *H. pylori* gefunden wurde, ist die Chromosomen Mutation.⁴⁰ Die Mutationen entstehen meist spontan bei der Replikation. Aber auch andere genetische Resistenzmechanismen, wie die Transformation, sind beschrieben worden.

Clarithromycin-Resistenz:

ist zurzeit die Hauptursache für ein Therapieversagen.⁴¹

Eine Punkt- Mutation am 23S *rRNA* Gen ist verantwortlich für eine geringere Bindung des Makrolids am Ribosom und das Antibiotikum kann so die Proteinbiosynthese des Bakteriums nicht mehr stören.⁴²

Die Mutation kann mit RFLP (restriction fragment length polymorphism) - PCR detektiert werden. Weitere Methoden sind der Oligonucleotid Ligase Assay, der DNA Enzym Immunoassay und eine Reverse Hybridization Line Probe Assay - von denen die letztere Methode die vielversprechendste ist, weil mehrere Mutationen auf einmal bestimmt werden können.³⁹

Diese Methoden sind schneller als die Standard Resistenztestungen, wie Etest oder Disk Diffusion, können aber in Routinelabors nicht immer durchgeführt werden.

Metronidazol-Resistenz:

Bei Metronidazol ist noch kein genauer molekulargenetischer Mechanismus der Resistenzentwicklung bekannt. Man kennt jedoch schon die betroffenen Gene (*rdxA*

und *frxA*). Tritt hier eine Mutation auf, resultiert daraus eine Resistenzhäufigkeit von ca. 20-30%.³⁰

Resistenzen bei Chinolonen, Rifamycinen, Amoxicillin und Tetrazyklinen:

Bei Mutation im Gen *gyrA* weisen **Fluoroquinolone** eine höhere MIC auf, bei den **Rifamycinen** basiert die Resistenzentstehung auf einer Mutation des Gens *rpoB*.

Bei **Amoxicillin** weist eine Mutation des Gens *PBP-1A* und bei den **Tetracyclinen** eine Mutation der *16S rRNA* höhere MICs bzw. Resistenzen auf, jedoch sind bei beiden nur wenige Fälle beschrieben.³⁰

3. Material und Methoden

3.1. Labordiagnostik von *H. pylori*

Für die bakteriologische Untersuchung auf *H. pylori* werden während der Gastroskopie von jedem Patienten (meist zwei) Biopsien (eine vom Antrum, die andere vom Korpus) entnommen und mittels eines geeigneten Transportmediums an das untersuchende Labor weitergeleitet.

Mikrobiologische Verarbeitung der Proben (Biopsien):

Im bakteriologischen Labor erfolgt eine Überimpfung der Biopsate auf geeignete Nährböden, wie zum Beispiel den Pylori Agar (bioMerieux), weiter kann auch Schädler Agar (Becton Dickinson) verwendet werden.

Die Platten werden für insgesamt sieben Tage bei 37°C in mikroaerophiler Atmosphäre bebrütet (GENbag microaer (bioMerieux)).

Identifikation von *H. pylori*:

Ein positiver Nachweis von *H. pylori* auf den Nährböden zeigt sich als Wachstum von kleinen (in etwa 1mm großen) glasig transparenten Kolonien. *H. pylori* ist Cytochromoxidase positiv, Urease und Katalase positiv. In der Gramfärbung zeigen sich ganz charakteristische zarte, gebogene Gram-negative Stäbchen. Zur Identifizierung kann zusätzlich auch ein *Campy Api* (bioMerieux) durchgeführt werden.

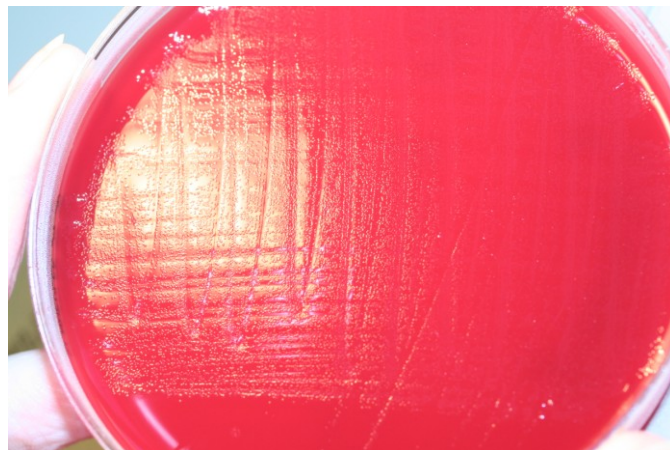


Abbildung 4. Schädler Agar mit *H. pylori* - aufgenommen im Dezember 2009 am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin - Medizinische Universität Graz

3.2. Resistenztestung von *H. pylori*

Die Resistenztestung von *H. pylori* erfolgt am Institut für Hygiene Graz mittels Etest Methode (AB- Biodisk, Solna, Sweden) gemäß den CLSI Normen.⁴³ Ausgetestet werden dabei folgende Antibiotika: Amoxicillin / Ampicillin, Tetrazyklin, Clarithromycin, Metronidazol sowie Ciprofloxacin.

Resistenztestung von *H. pylori* am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Med. Universität Graz, Stand Jänner 2009

Resistenzbestimmung für <i>Helicobacter</i>					
		S	I	R	Bemerkungen
Amoxicillin	E-Test				E-Test Application Sheet EAS 013
		<=1		>=4	
Clarithromycin	E-Test				E-Test Application Sheet EAS 013
		<=0,25	0,5	>=1	CLSI M-100-S17
Metronidazol	E-Test				E-Test Application Sheet EAS 013
		<=8		>=16	
Tetracyclin	E-Test				E-Test Application Sheet EAS 013
		<=4		>=16	
Ciprofloxacin	E-Test		2		bisher verwendet ohne Empfehlung
		<=1		>=2	Uni-Klinik Freiburg

Außer für die Testung von Clarithromycin gibt es **KEINE** CLSI-Normen

Rifampicin	5µg	> 22 mm	sensibel	Uni-Klinik Freiburg
wenn R, MHK-Testung mit Etest (> 4 entspricht R)				

Tabelle 1. Richtlinien für die Austestung der Antibiotikaempfindlichkeit bei *H. pylori* (MHK in mg/L)

3.3. Retrospektive Analyse

Die vorgelegte Arbeit beinhaltet eine Retrospektive Analyse der Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* Isolaten im Zeitraum von 2004 - 2008. Es findet sich eine Auswertung sowohl der 1) Einsendungen auf *H. pylori*, sowie 2) die Auswertung der durchgeführten Resistenztestungen und eine Trendanalyse, sowohl der 3) lokalen Isolate, wie auch 4) ein Vergleich im internationalen Kontext.

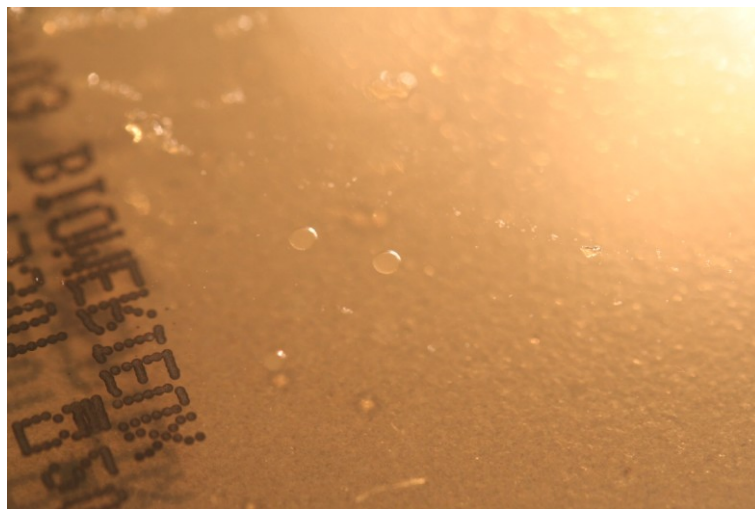


Abbildung 5. Wachstum von *H. pylori* auf einem Pylori Agar, aufgenommen im Dezember 2009 am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin - Medizinische Universität Graz

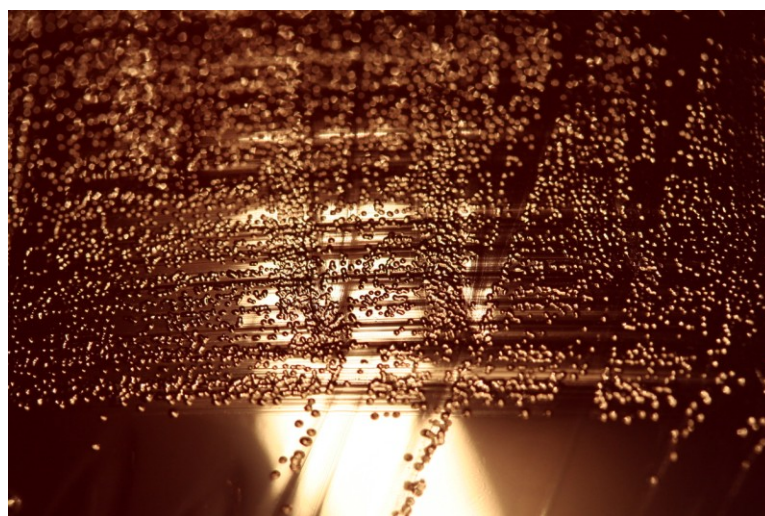


Abbildung 6. *H. pylori* – Wachstum nach 72 h auf Schädler Agar, aufgenommen im Dezember 2009 am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin - Medizinische Universität Graz

4. Ergebnisse - Resultate:

4.1. Probeneinsendungen auf *H. pylori* 2004 - 2008

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 1 453 Magenbiopsien auf *H. pylori* eingesandt, von denen sich in 488 Biopsien 546 *H. pylori* Stämme detektieren und anzüchten ließen.

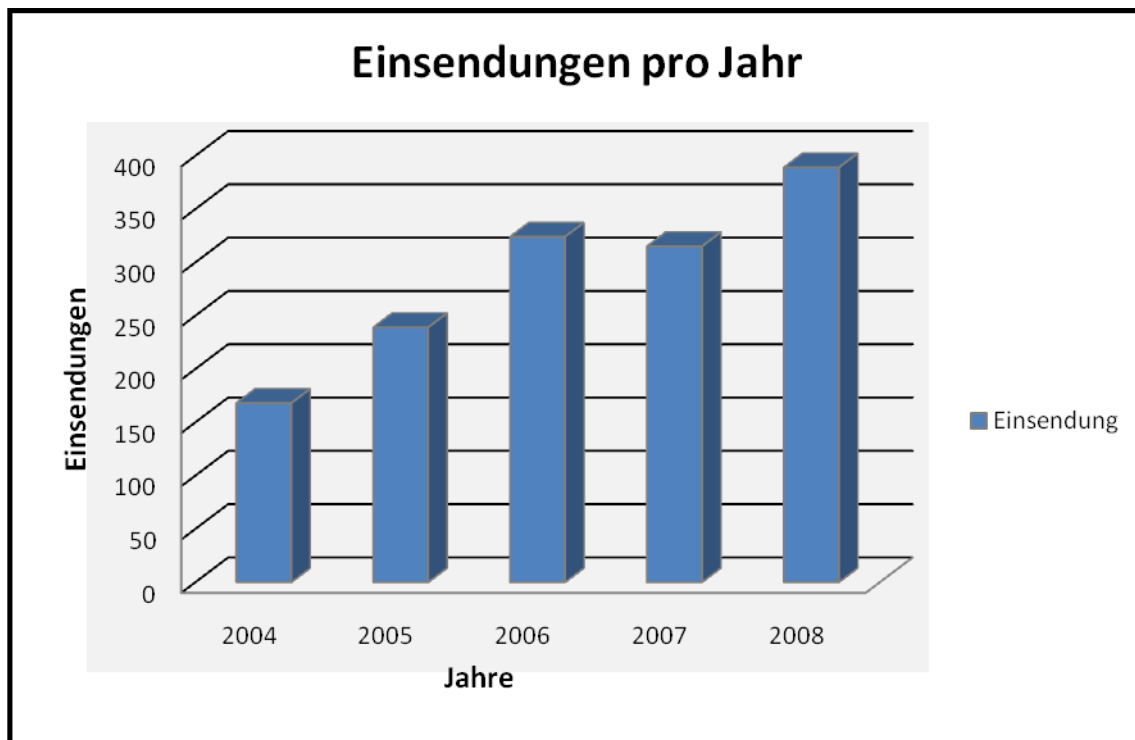


Abbildung 7. Anzahl der eingesendeten Magenbiopsate pro Jahr; Institut für Hygiene, Medizinische Universität Graz

2004:

Insgesamt wurden im Jahr 2004 168 Magenbiopsien auf *H. pylori* untersucht, daraus konnten 64 Stämme von 60 Patienten angezüchtet werden (Positivrate 38.1%).

2005:

Im Jahr 2005 erfolgten 239 Einsendungen, dabei konnten 94 Stämme von 83 Patienten angezüchtet werden (Positivrate 39.3%).

2006:

Im Jahr 2006 gab es 324 Einsendungen auf *H. pylori*, mit 132 *H. pylori* Stämmen von 117 Patienten (Positivrate 40.7%).

2007:

Im Jahr 2007 waren es 315 Einsendungen, mit 109 *H. pylori* Isolaten von 104 Patienten (Positivrate 34.6 %).

2008:

Und im Jahr 2008 waren es 389 Magenbiopsien, mit 147 *H. pylori* Stämmen von 124 Patienten (Positivrate 37.8%).

Jahr	Einsendungen pro Jahr	angezüchtete Stämme	Anzahl Patienten	Positivrate%
2004	168	64	60	38.1 %
2005	239	94	83	39.3 %
2006	324	132	117	40.7 %
2007	315	109	104	34.6 %
2008	389	147	124	37.8 %

Tabelle 2. Verhältnis der eingesendeten Magenbiopsien, zu den Stämmen, die daraus angezüchtet werden konnten (Positivrate) und der Anzahl der Patienten, von denen die Proben stammen von 2004-2008

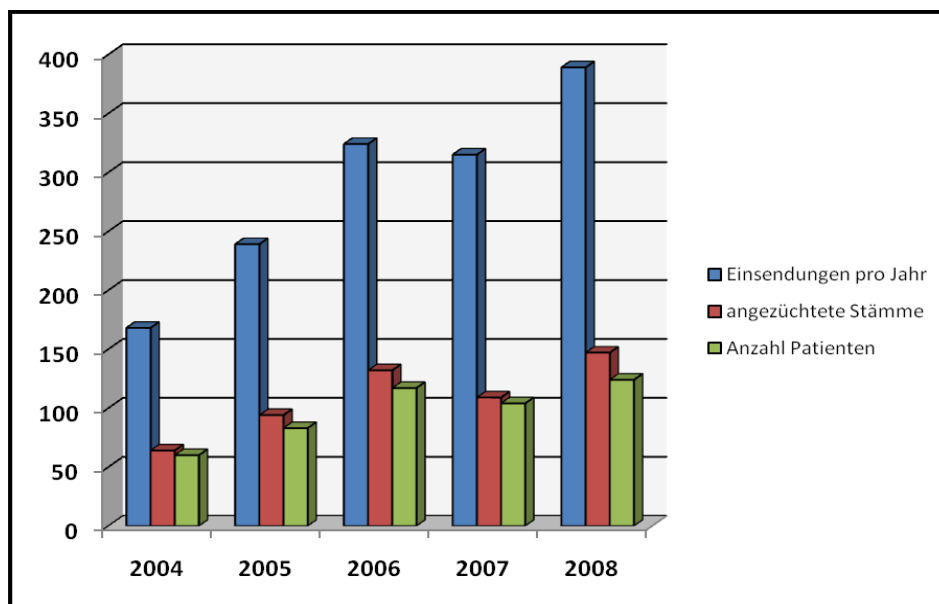


Abbildung 8. Vergleich der eingesendeten Magenbiopsate pro Jahr zu den Patienten und den Stämmen, die daraus angezüchtet werden konnten

4.2. Ergebnisse der Resistenztestungen:

Für jedes Jahr wurden folgende 5 Antibiotika ausgetestet:

Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin.

Die Empfindlichkeit der getesteten Antibiotika wurde anhand der Minimalen Hemmkonzentration (=MHK, mg/L) mittels Etest Verfahren beurteilt: S steht für Sensibel, I für Intermediär und R für Resistent.

Die Interpretation der minimalen Hemmkonzentrationen erfolgte gemäß der vorgegebenen CLSI Richtlinien⁴³ (wenn vorhanden) oder gemäß der Richtlinien (modifiziert nach DIN 58940-4 Bbl 1) des Nationalen Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* (Freiburg, Deutschland <http://www.uniklinik-freiburg.de/nrz-helicobacter> - Stand Jänner 2010), siehe auch Tabelle 1.

Als Kommentar sei angemerkt, dass es nicht in jedem Fall möglich war, auch eine Resistenztestung durchzuführen bzw. dabei ein ablesbares Ergebnis zu erzielen.

Ergebnisse der Resistenztestung für 2004:

Im Jahr 2004 wurden 57 *H. pylori* Stämme ausgetestet. Dabei fanden sich folgende Resistenzraten: Amoxicillin: keine Resistenzen und zu 100% sensibel, Tetracyclin: ebenfalls keine Resistenzen und zu 100 % sensibel. Bei Clarithromycin fanden sich in 53.6% resistente und in 46.4% sensible Stämme. Metronidazol wies zu 35.7% resistente und zu 64.3% sensible Stämme auf. Bei Ciprofloxacin waren 5.7% der Stämme resistent und 94.6% sensibel.

Bei Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin konnten statt 57 Stämme nur 56 Stämme getestet werden.

(siehe Tabelle 3)

Antibiotikum	S %	I %	R %	Getestet
Amoxicillin	100	0	0	57
Tetracyclin	100	0	0	57
Clarithromycin	46.4	0	53.6	56
Metronidazol	64.3	0	35.7	56
Ciprofloxacin	94.6	0	5.4	56

Tabelle 3. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten *H. pylori* Stämme im Jahr 2004 gegen Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin in Prozent (S= sensibel, I= intermediär, R= resistent)

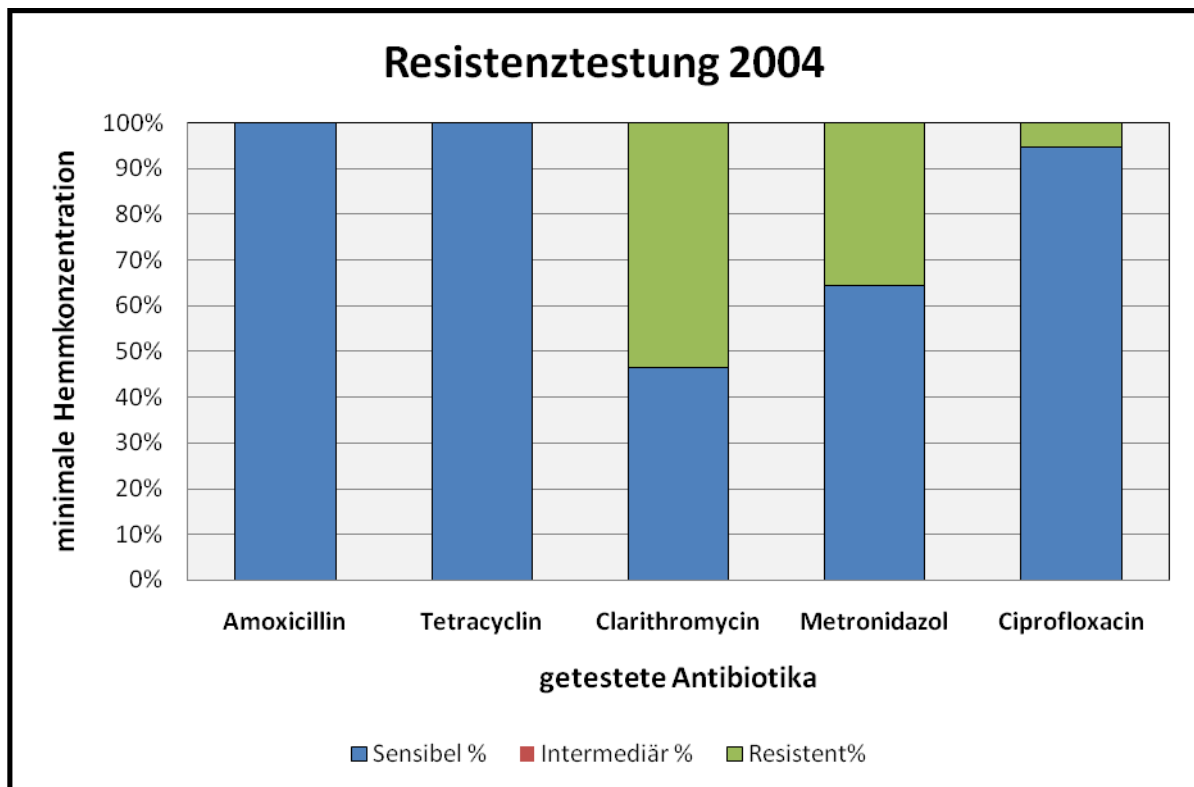


Abbildung 9. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2004

Ergebnisse der Resistenztestung für 2005:

Im Jahr 2005 wurden 76 *H. pylori* Stämme ausgetestet. Dabei fanden sich folgende Resistenzraten: Amoxicillin: keine Resistenzen und zu 100% sensibel, Tetracyclin: ebenfalls keine Resistenzen und zu 100 % sensibel.

Bei Clarithromycin fanden sich in 65.3% resistente Stämme, in 1.3% intermediäre Stämme und in 33.4% sensible Stämme. Metronidazol wies in 53.9% Resistenzen auf und war zu 46.1% sensibel. Bei Ciprofloxacin waren 8% der Stämme resistent und 92% sensibel.

Bei Tetracyclin, Clarithromycin und Ciprofloxacin konnten statt 76 Stämme nur 75 Stämme getestet werden (siehe Tabelle 4).

Antibiotikum	S %	I %	R %	Getestet
Amoxicillin	100	0	0	76
Tetracyclin	100	0	0	75
Clarithromycin	33.4	1.3	65.3	75
Metronidazol	46.1	0	53.9	76
Ciprofloxacin	92	0	8	75

Tabelle 4. Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2005; S= sensibel, I = intermediär, R= resistent

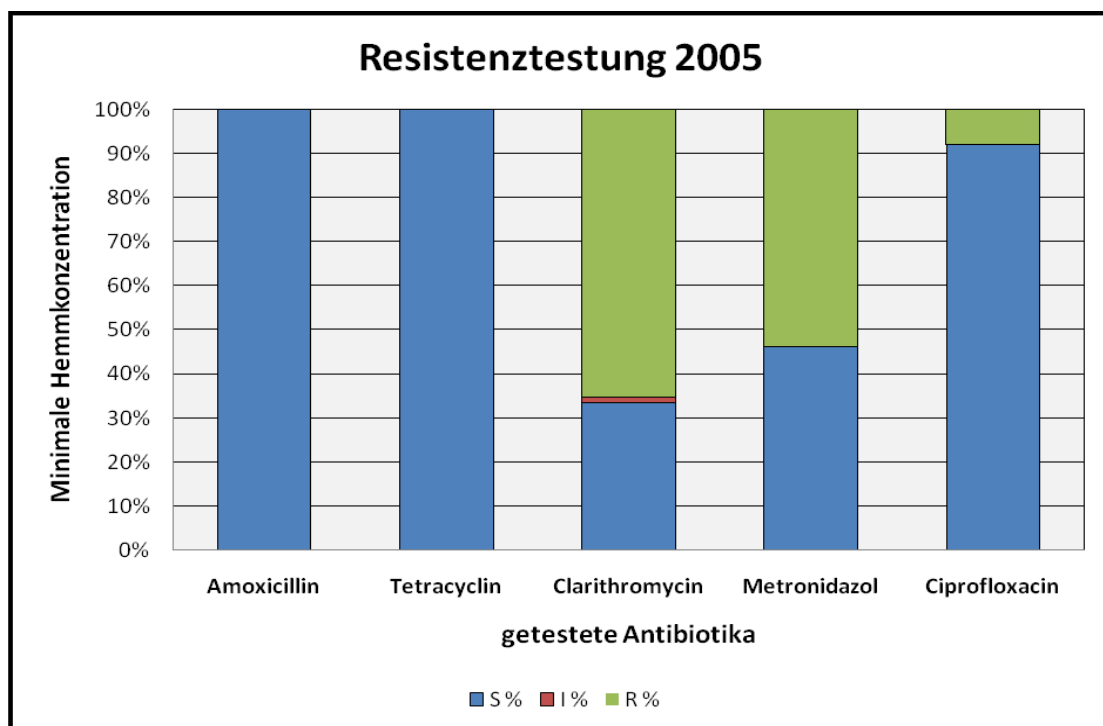


Abbildung 10. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2005

Ergebnisse der Resistenztestung für 2006:

Im Jahr 2006 wurden 107 *H. pylori* Stämme ausgetestet. Dabei fanden sich folgende Resistenzraten: Amoxicillin: zu 0.9% resistent und zu 99.1% sensibel, Tetracyclin: keine Resistenzen und zu 100 % sensibel.

Bei Clarithromycin fanden sich in 64.5% resistente, in 0.9% intermediäre Stämme und in 34.6% sensible Stämme. Metronidazol wies in 35.5 % Resistenzen auf und war zu 64.5% sensibel. Bei Ciprofloxacin waren 15% der Stämme resistent, 0.9% intermediär und 84.1% sensibel (siehe Tabelle 5).

Antibiotikum	S %	I %	R %	Getestet
Amoxicillin	99.1	0	0.9	107
Tetracyclin	100	0	0	107
Clarithromycin	34.6	0.9	64.5	107
Metronidazol	64.5	0	35.5	107
Ciprofloxacin	84.1	0.9	15	107

Tabelle 5. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten *H. pylori* Stämme im Jahr 2006 gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin in Prozent; (S= sensibel, I= intermediär, R= resistent)

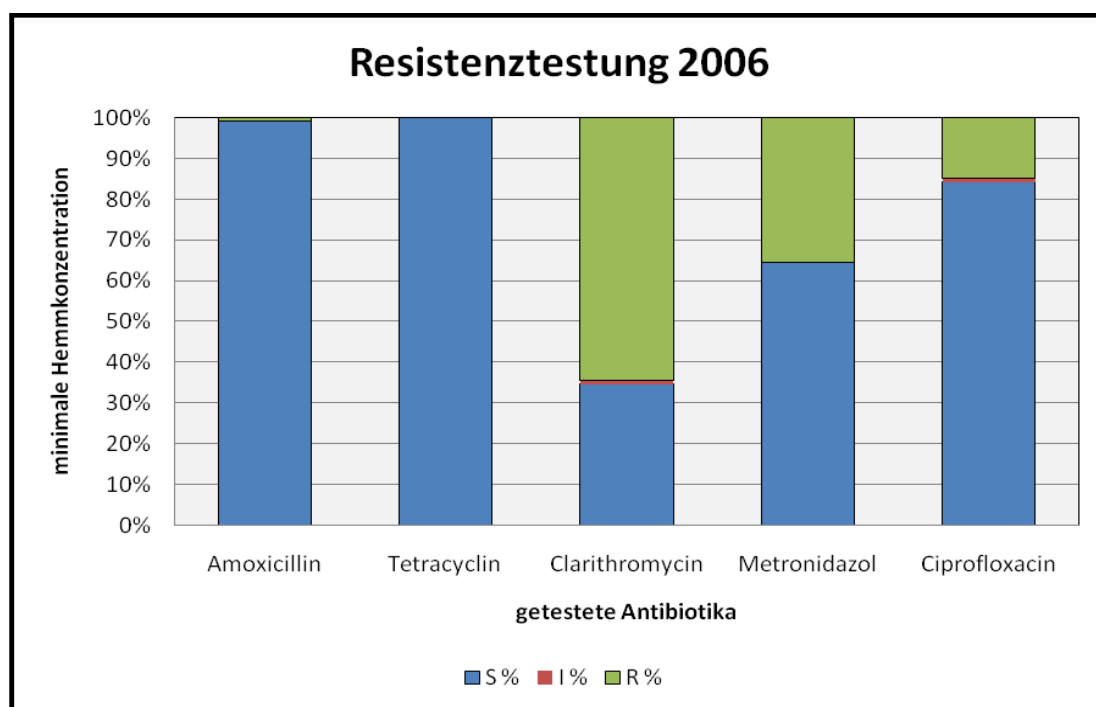


Abbildung 11. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2006

Ergebnisse der Resistenztestung für 2007:

Im Jahr 2007 wurden 95 *H. pylori* Stämme ausgetestet. Dabei fanden sich folgende Resistenzraten: Amoxicillin: keine Resistenzen und zu 100% sensibel, Tetracyclin: ebenfalls keine Resistenzen und zu 100 % sensibel.

Bei Clarithromycin fanden sich in 65.3% resistente, in 1.1 % intermediäre und in 33.7% sensible Stämme. Metronidazol wies in 48.4 % Resistenzen auf und war zu 51.6% sensibel. Bei Ciprofloxacin waren 15.8% der Stämme resistent und 84.2% der Stämme sensibel (siehe Tabelle 6).

Antibiotikum	S %	I %	R %	Getestet
Amoxicillin	100	0	0	95
Tetracyclin	100	0	0	95
Clarithromycin	33.7	1.1	65.3	95
Metronidazol	51.6	0	48.4	95
Ciprofloxacin	84.2	0	15.8	95

Tabelle 6. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten *H.pylori* Stämme im Jahr 2007 gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin in Prozent; (S= sensibel, I= intermediär, R= resistent)

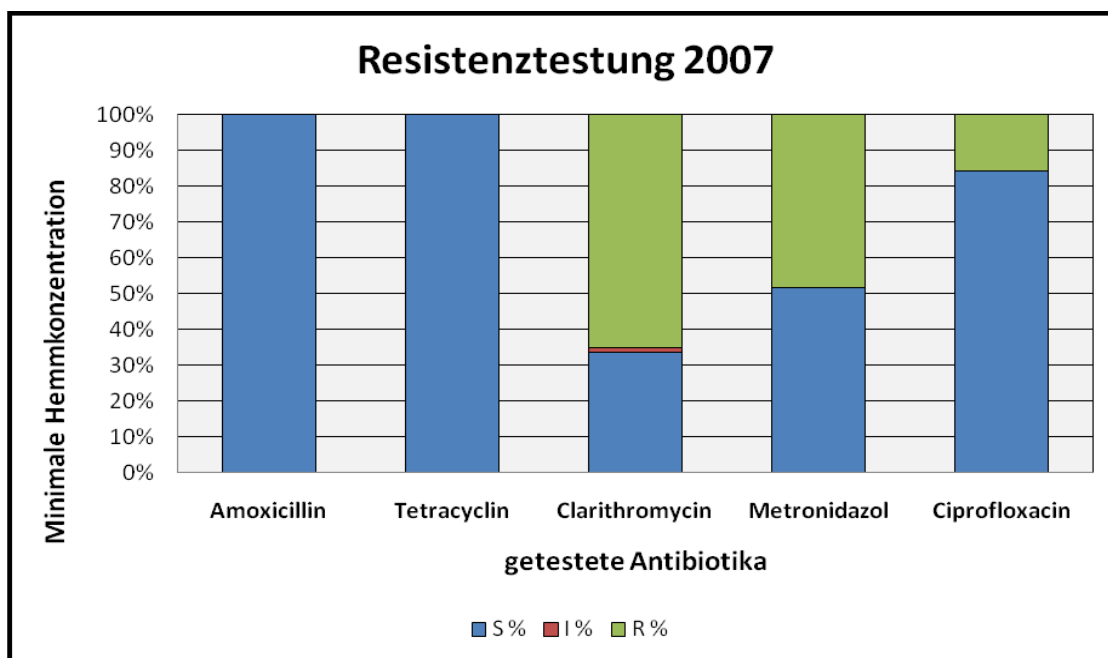


Abbildung 12. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2007

Ergebnisse der Resistenztestung für 2008:

Im Jahr 2008 wurden 114 *H. pylori* Stämme ausgetestet. Dabei fanden sich folgende Resistenzraten: Amoxicillin: keine Resistenzen und zu 100% sensibel, Tetracyclin: zu 0.9% resistent und zu 99.1% sensibel.

Bei Clarithromycin fanden sich in 68.8% resistente, in 2.7% intermediäre und in 28.6% sensible Stämme. Metronidazol wies in 50.4 % Resistenzen auf und war zu 49.6% sensibel. Bei Ciprofloxacin waren 13.3% der Stämme resistent und 86.7% sensibel. Bei Clarithromycin konnten nur 112 Stämme, bei Metronidazol und Ciprofloxacin nur 113 statt 114 Stämme getestet werden (siehe Tabelle 7).

Antibiotikum	S %	I %	R %	Getestet
Amoxicillin	100	0	0	114
Tetracyclin	99.1	0	0.9	114
Clarithromycin	28.6	2.7	68.8	112
Metronidazol	49.6	0	50.4	113
Ciprofloxacin	86.7	0	13.3	113

Tabelle 7. Antibiotikaempfindlichkeit der isolierten *H.pylori* Stämme im Jahr 2008 gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin in Prozent;(S= sensibel, I= intermediär, R= resistent)

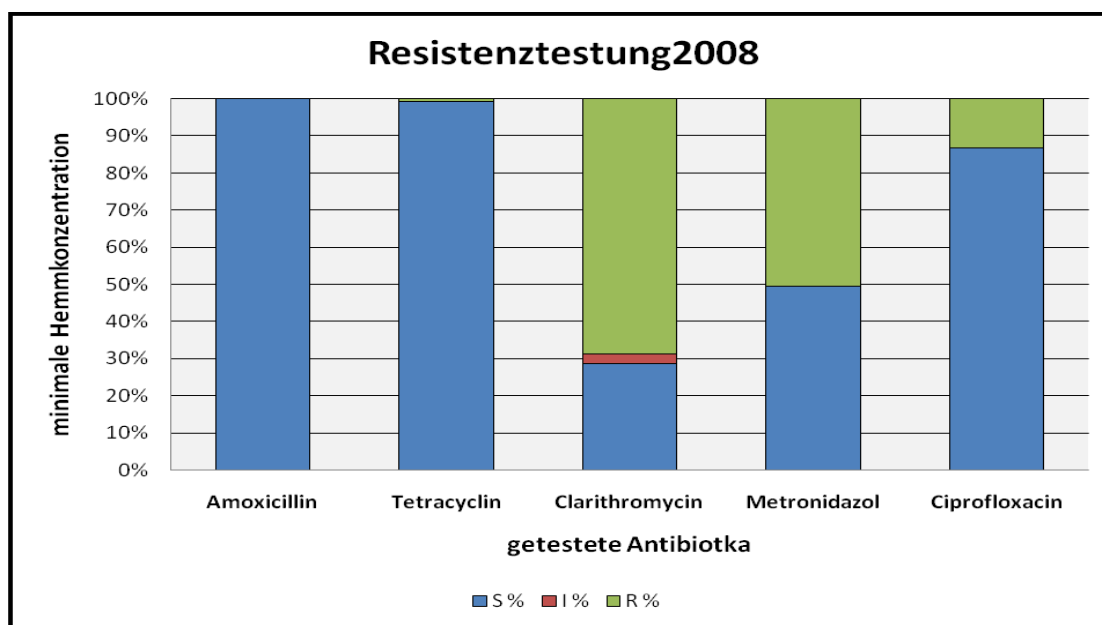


Abbildung 13. Prozentuelle Antibiotikaempfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin, Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin im Jahr 2008

4.3. Zusammenfassung und Trends in den Resistenzraten von *H. pylori* von 2004 bis 2008 (Graz):

Es ergeben sich folgende Resistenzraten für den Beobachtungszeitraum 2004 bis 2008:

Amoxicillin und Tetrazyklin:

Bei Amoxicillin und Tetrazyklin wies kaum eines der getesteten *H. pylori* Isolate eine Resistenz auf, lediglich im Jahr 2006 findet sich eine Resistenzrate von 0.9% bei Amoxicillin und 2008 eine Resistenzrate von 0.9% bei Tetrazyklin.

Clarithromycin:

Für Clarithromycin ergaben sich zu 53.6 % (2004), 65.3% (2005), 64.5% (2006), 65.3% (2007) und 2008 zu 68.8% resistente Stämme.

Damit ergibt sich ein deutlicher und konstanter Aufwärtstrend mit einem Resistenzanstieg von 53.6% (2004) auf 68.8% (2008).

Metronidazol:

Bei Metronidazol fanden sich folgende Resistenzraten: 35.7% (2004), 53.9% (2005), 35.5% (2006), 48.4% (2007) und 50.4% (2008).

Auch hier ist ein deutlicher Aufwärtstrend bei den resistenten *H. pylori* Stämmen, mit Resistenzraten von 35.7% (2004) auf 50.4% (2008) zu beobachten.

Ciprofloxacin:

Auch bei Ciprofloxacin sind von 2004- 2008 steigende Resistenzraten festzustellen, mit 5.4% (2004), 8% (2005), 15 % (2006), 15.8% (2007) und einem geringen Rückgang der Resistenzrate im Jahr 2008 auf 13.3 %.

Antibiotika- Resistenzen von *H. pylori* für die Jahre 2004 bis 2008

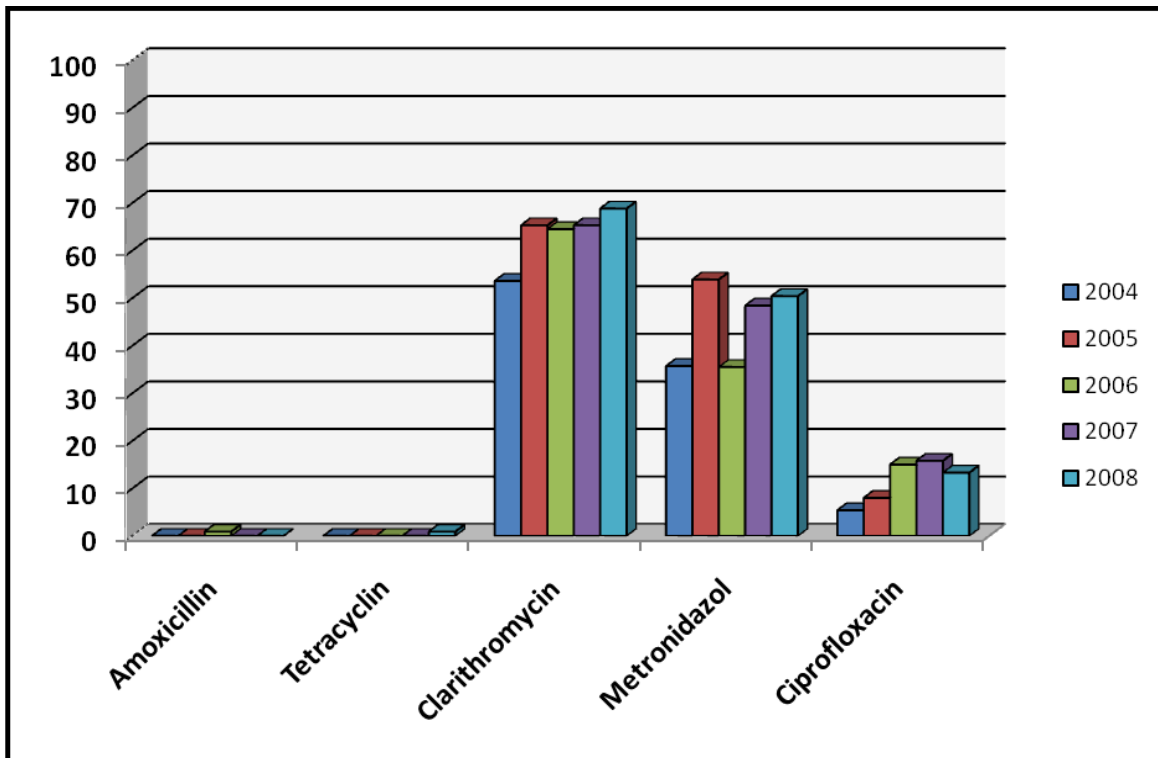


Abbildung 14. Zusammenfassung aller *H. pylori* mit verminderter und kompletter Resistenz (Angabe in %) gegen die getesteten Antibiotika (2004-2008, Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Graz)

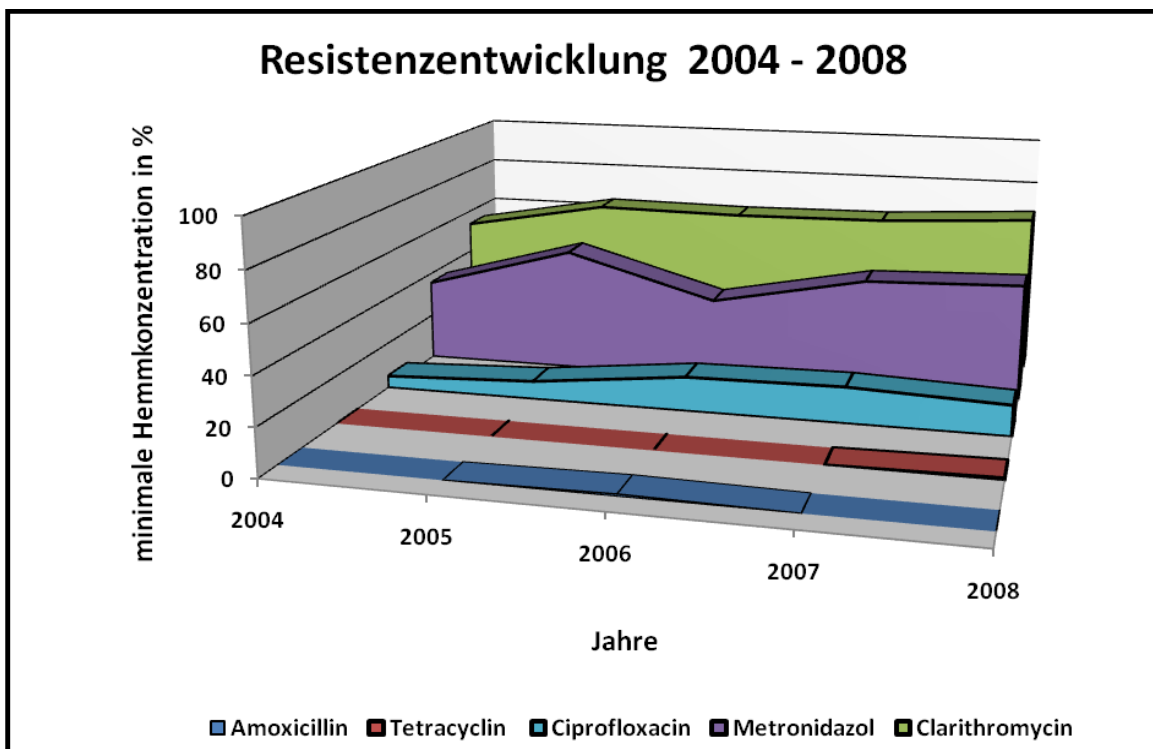


Abbildung 15. Trend der Antibiotikaresistenzen von *H. pylori* (2004-2008 Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Graz)

5. Diskussion

Helicobacter pylori ist ein humanpathogenes Magenbakterium, das für eine Reihe von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes verantwortlich gemacht wird.

10 - 20% der *H. pylori* infizierten Personen leiden im Rahmen der Infektion an den Symptomen einer bakteriellen Gastritis oder haben gastrale bzw. duodenale Magenzulzera.

Eine chronische Infektion mit *H. pylori* kann aber auch ein Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms (< 1%) oder noch seltener eines Magenlymphoms darstellen.

Ungefähr 50% der Weltbevölkerung sind mit *H. pylori* infiziert, wobei die Infektionsrate vor allem in den Entwicklungsländern sehr hoch ist.

Die Antibiotikatherapie bei *H. pylori* stellt dabei eine große Herausforderung an den behandelnden Arzt/Ärztin dar und basiert auf der Gabe von zumindest zwei Antibiotika (Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin) und einem Protonenpumpenhemmer (=Tripel-Therapie). Bei therapieresistenten bzw. antibiotikaresistenten *H. pylori* Stämmen müssen zusätzlich weitere Antibiotika oder Antibiotika-Kombinationen eingesetzt werden.

Indikationen zur Eradikation von *H. pylori* sind unter anderem gastrale und duodenale Ulzera, Magenlymphome, atrophe Gastritis, Patienten nach Magenkarzinomresektion und Verwandte ersten Grades von Magenkarzinompatienten.

Seit der Entdeckung und Behandlung kann ein weltweiter Anstieg der Resistenzen bei *H. pylori* beobachtet werden.

Die zunehmende Resistenzproblematik trifft sowohl Entwicklungsländer als auch Industrieländer. Das Auftreten regional unterschiedlicher Resistenzraten wird durch den unterschiedliche hohen Verbrauch und Einsatz bzw. Regelungen im Verkauf (z.B. Verschreibungspflicht) der Antibiotika in den verschiedenen Ländern erklärt.

Der Resistenztestung und Überwachung der Trends in der Resistenzentwicklung von *H. pylori* im klinischen bzw. mikrobiologischen Alltag kommt daher immer größere Bedeutung zu.

Diskutiert man die einzelnen Antibiotika, stellen die Resistenzraten bei Amoxicillin zurzeit noch kein Problem dar, denn in zahlreichen publizierten europaweiten Studien findet sich Resistenzraten von unter 1%.⁴⁸

Ähnlich sieht es auch bei der lokalen Resistenzsituation in Graz aus, bei der sich im Beobachtungszeitraum 2004 - 2008 eine fast 100% Sensibilität von *H. pylori* gegen Amoxicillin zeigt - mit Ausnahme von einem Stamm im Jahr 2006 (Resistenzrate 0.9%), waren alle anderen getesteten *H. pylori* Isolate empfindlich.

Auch die Resistenzrate von Tetrazyklin ist zurzeit europaweit noch sehr niedrig, so finden sich Daten für Spanien mit 0.7%⁴⁴ oder Großbritannien mit 0.5%⁴⁵. In Asien finden sich publizierte Resistenzraten gegen Tetrazyklin für Hong Kong mit 0.5%⁴⁶ und die höchste Rate in Korea mit 5.3%.⁴⁷

Im lokalen Vergleich dazu finden sich in Graz für Tetrazyklin im Zeitraum von 2004 - 2008 keine Resistenzen - mit Ausnahme von einem Stamm im Jahr 2008 (Resistenzrate 0.9%).

Während es für die beiden bisher angeführten Antibiotika kaum Resistenzprobleme gibt, variiert bei Clarithromycin europaweit die Häufigkeit des Auftretens resistenter Antibiotikastämme für *H. pylori* in beachtlicher Weise. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den nördlichen und südlichen Teilen Europas; einerseits gibt es ziemlich niedrige Resistenzraten in den nördlichen Staaten mit Resistenzraten unter 5% und Resistenzraten in den südlichen Ländern von über 20% und mehr.⁴⁸

In einer prospektiven Multicenterstudie von Glupczynski Y et al.⁴⁸ (1998), bei der 17 europäische Länder beteiligt waren, konnten folgende Resistenzdaten von Clarithromycin erhoben werden:

Bezogen auf alle teilnehmenden europäischen Länder weist Clarithromycin eine Resistenzrate von 9.9% auf. Aufgeteilt auf die unterschiedlichen europäischen Regionen ergab sich interessanterweise folgende Konstellation: 4.2% resistente Stämme in den nördlichen Ländern, etwas höhere Resistenzraten in Zentral/Ost-Europa mit 9.3% und die höchsten Resistenzraten in Südeuropa mit 18 %.

Die niedrigsten Resistenzraten finden sich dabei in den Niederlanden mit einer Resistenzrate von 1.7%; in den Niederlanden herrschen sehr strikte Vorschriften zur Verschreibung bzw. beim Verkauf von Antibiotika. Sie weisen den geringsten

Verbrauch von Antibiotika im europäischen Raum auf – was, wie auch bei anderen multiresistenten Erregern, die niedrige Resistenzlage erklären könnte.

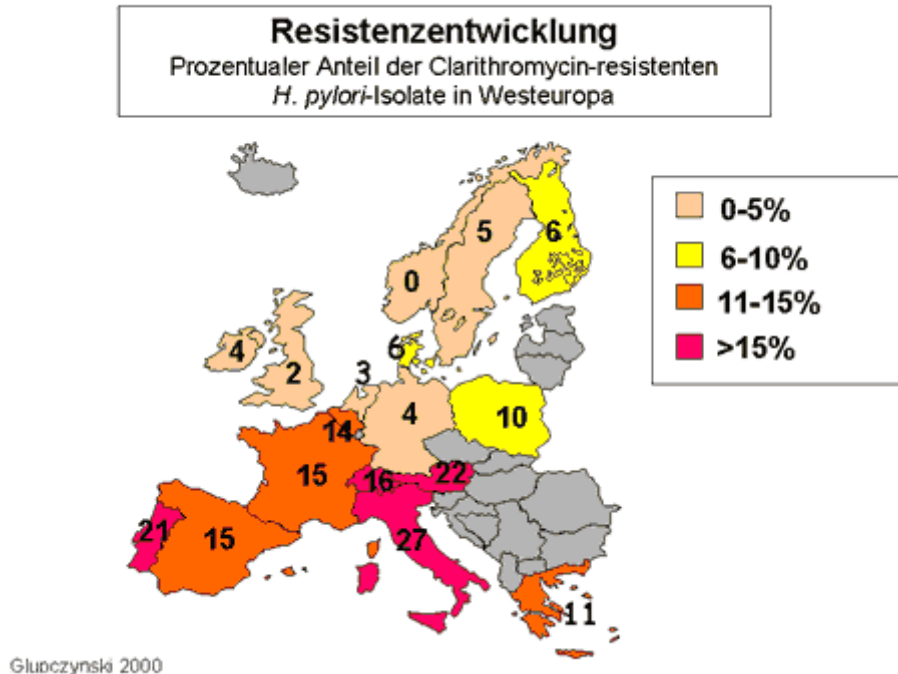


Abbildung 16. Clarithromycin Resistenzen Westeuropa (Stand 2000):

Homepage des Nationalen Referenzzentrums für *H. pylori* in Freiburg (Deutschland):
http://www.uniklinik-freiburg.de/nrz-helicobacter/live/resistenzsituation_de.html.pdf
(Stand: 22.Jänner 2010)

In den USA liegt die Resistenzlage von Clarithromycin bei 10-15%.⁵⁵

Mexico weist eine deutlich höhere Resistenzlage mit 25%⁵⁶ auf, Brasilien liegt weit darunter mit 9.8 %⁴⁹, im Iran finden sich Resistenzen von 17%⁵⁰ und in Japan bis zu 12.9%.⁵¹

Die Daten der bisher angeführten Studien stammen dabei von Patienten, die noch nicht vorbehandelt wurden, d.h. eine primäre Resistenzlage („primary resistance“) aufweisen. Von einer sekundären Resistenzlage („secondary resistance“) spricht man, wenn Resistenzdaten von Patienten erhoben werden, bei denen bereits mindestens eine Eradikationstherapie (erfolglos) durchgeführt wurde. *H. pylori* Isolate aus solchen Studien weisen eine bei weitem höhere Resistenzrate als die primäre Resistenzrate auf. So zeigten sich bei einer Studie von Heep M et al (2000) sekundäre Resistenzraten von bis zu 58% bei Clarithromycin in Deutschland.⁵²

Daten von der Datenbank ResiNet (einer im Jahr 2000 begonnenen multizentrischen Sentinelstudie zur Antibiotikaresistenz für *H. pylori* in Deutschland) aus dem Jahr 2008, weisen für Clarithromycin einen großen Unterschied zwischen primären und sekundären Resistenzraten in Deutschland auf: primäre Resistenzen (nicht vorbehandelt): 6%, einmal vorbehandelt: 58% und mehrmals vorbehandelt: 75%.⁵³

Boyanova L et al. publizierten 2008 eine retrospektive 3 - Jahresuntersuchung für Bulgarien (2005-2007), mit einer Clarithromycin Resistenzrate von 45.1% bei bereits behandelten Erwachsenen.⁵⁴

In der hier vorgelegten Arbeit finden sich für Graz folgende Resistenzraten für Clarithromycin: 53.6 % im Jahr 2004 mit einem Anstieg auf bis zu 68.8% im Jahr 2008. Damit ist ein deutlicher Aufwärtstrend von 2004 auf 2008 zu beobachten. Allerdings muss hier einschränkend bemerkt werden, dass eine Auswertung oder Unterscheidung der untersuchten *H. pylori* Stämme bzw. eine Unterscheidung ob eine „primary resistance“ oder eine „secondary resistance“ vorliegt, am Hygiene Institut Graz leider nicht möglich war bzw. ist - was daran liegt, dass aufgrund der retrospektiven Analyse nicht mehr alle Zuweisungsinformationen (wie zum Beispiel: status post Eradikationstherapie) vorhanden waren. Außerdem weisen auch nicht alle zuweisenden Ärzte darauf hin, ob es sich um eine Ersteinsendung oder eine Kontrolle nach Therapie handelt.

Ebenfalls hohe Resistenzraten finden sich für Metronidazol, so liegen hier die Resistenzraten für Europa bzw. auch für die USA zwischen 20 - 40%.⁵⁵

In der oben beschriebenen Multicenterstudie von Glupczynski Y et al⁴⁸ beträgt die europaweite Resistenzrate 33.1% - ohne größere Unterschiede zwischen den nördlichen und den südlichen Ländern.

Im Gegensatz dazu finden sich für Südamerika sehr hohe Resistenzraten, wie z.B. Mexico mit einer Resistenzrate von 76.3%⁵⁶ oder Brasilien mit einer Resistenzrate von 53%.⁴⁹

Der mittlere Osten, mit Israel als Beispiel, weist eine niedrigere Metronidazol Resistenzrate von 38.2%⁵⁷ auf und noch niedrigere Resistenzraten gegen Metronidazol werden in Japan mit 9-12% beschrieben.^{58 59}

Die höheren Metronidazol Resistenzraten in den Entwicklungsländern erklärt man durch den hohen Einsatz von Metronidazol bei parasitären Infektionen. Auch findet man eine höhere Resistenzrate bei Frauen, den man auf den Gebrauch von Metronidazol bei gynäkologischen Infektionen zurückführt.⁴⁸

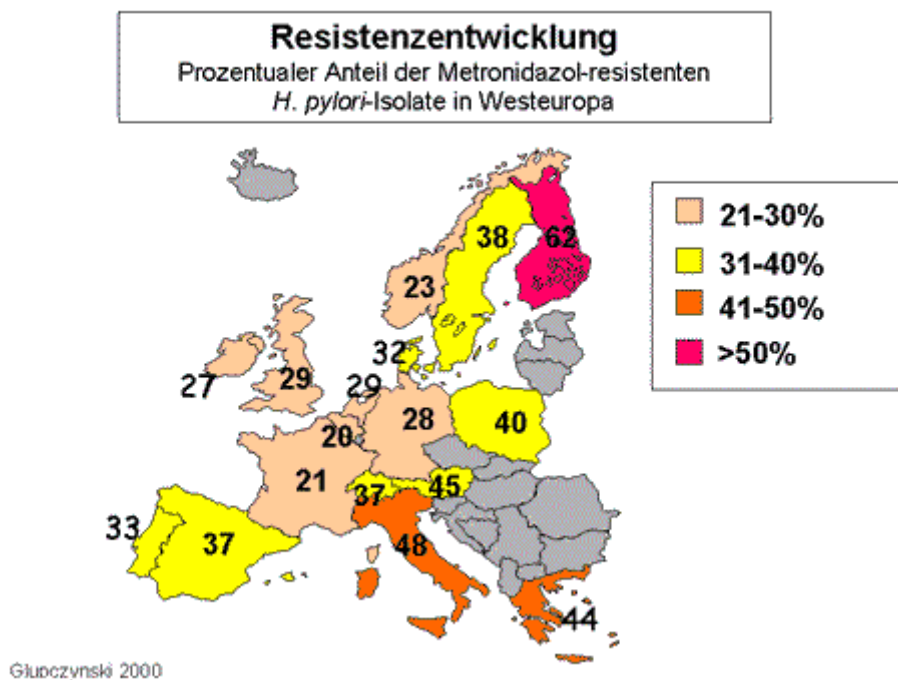


Abbildung 17. Metronidazol Resistenzen in Westeuropa (Stand 2000)

Homepage des Nationalen Referenzzentrums für *H. pylori* in Freiburg (Deutschland):
http://www.uniklinik-freiburg.de/nrz-helicobacter/live/resistenzsituation_de.html.pdf
 (Stand: 22.Jänner 2010)

In der Studie von Heep M et al⁵² aus dem Jahr 2000 liegen die sekundären Resistenzraten von Metronidazol im Bereich von 65% - 75%. Im ResiNet finden sich für Metronidazol für das Jahr 2008 folgende Resistenzdaten: nicht vorbehandelte Patienten: 29%, einmal vorbehandelt: 50% und mehrmals vorbehandelte Patienten: 83%.⁵³

Bei der von Boyanova L et al durchgeführten Studie ergab sich für Bulgarien eine Resistenzlage von 48.4% bei bereits behandelten Patienten.⁵⁴

Die in dieser Studie untersuchten *H. pylori* Stämme zeigten bei Metronidazol folgende Resistenzraten: 35.7% resistente *H. pylori* Stämme im Jahr 2004, ein deutlicher Anstieg auf 53.9% im Jahr 2005, ein Rückgang auf 35.5% im Jahr 2006, mit wieder einem Anstieg auf 48.4% (2007) und einer Metronidazol Resistenzrate von 50.4% im Jahr 2008. Damit zeigt sich hier im Beobachtungszeitraum ein deutlicher Resistenzanstieg.

Bei den eher seltener für eine Eradikationstherapie eingesetzten Antibiotika finden sich für die untersuchten Fluoroquinolone folgende Daten:

Aus den Niederlanden gibt es Publikationen mit einer Resistenzrate von 4.7% bei 231 untersuchten Stämmen von *H. pylori*⁶⁰, Frankreich weist für den Zeitraum 1993 - 1999 eine Rate von 3.8% Chinolon -Resistenz auf⁶¹ und in einer Studie mit Daten aus 5 osteuropäischen Ländern aus dem Jahr 2002 findet sich eine Chinolon - Resistenzrate von 3.9%.⁶²

Nur aus einem europäischen Land (Portugal), werden hohe Resistenzraten mit 20.9% resistenten Stämmen gegen Chinolone berichtet - allerdings wurden in dieser Studie nur 110 Isolate untersucht.⁶³

Im Kontext zu den oben angeführten Daten finden sich in der vorliegenden Untersuchung folgende Ergebnisse für den Raum Graz:

Ciprofloxacin-resistente *H. pylori* Stämme finden sich mit einer Häufigkeit von 5.4% (2004), 8% (2005), 15 % (2006), 15.8% (2007) und einem geringen Rückgang der Resistenzen 2008 auf 13.3 %. Damit finden sich zwar sehr niedrige Resistenzraten, dennoch ist ein stetiger Aufwärtstrend zu bemerken.

Zusammenfassend finden sich in dieser retrospektiven Untersuchung am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Med. Universität Graz zur Resistenzsituation bei *H. pylori* für den Beobachtungszeitraum 2004 bis 2008 deutliche Anstiege bei den Resistenzraten für Clarithromycin, Metronidazol und Ciprofloxacin. Keine deutliche Änderungen in der Antibiotikempfindlichkeit finden sich bei Amoxicillin und Tetrazyklin - hier blieben die Resistenzraten über den Beobachtungszeitraum stabil bei < 1%.

Aufgrund der bisher bekannten und beobachteten Resistenzunterschiede bei *H. pylori* - sowohl international wie auch regional - zeigt sich, dass den routinemäßigen Untersuchungen und Resistenztestungen große Bedeutung zukommt. Mit dem Wissen um die lokale Resistenzsituation, aber auch der Resistenztestung beim einzelnen Patienten, kann eine Antibiotikatherapie von vornherein abgestimmt bzw. angepasst werden.

Andererseits stellt die Einspeisung solcher Resistenzdaten in nationale Datenbanken (wie beim Beispiel von ResiNet) einen wichtigen Bestandteil in der Surveillance von

Resistenzraten dar, vor allem in Situationen, wo eventuell kein Erregernachweis gelingt oder sich keine Resistenztestung durchführen lässt.

6. Anhang

6.1. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Elisabeth Maria Jülg
Geburtsdatum: 10.10.1985
Geburtsort: Linz
Eltern: Mag. Magdalena und Dr. Bernhard Jülg

Schulische Ausbildung:

1992-1996: Volksschule Gutau
1996 – 2004: Bundesgymnasium Freistadt
07/2002-07/2003: Rotary Youth Exchange Student in Campo Grande, Brasilien
Juni 2004: Reifeprüfung

Praktika:

Juli 2005: Landespflegeanstalt Schloss Haus; Pflegepraktikum
seit Winter 2004: Schilehrerin in Sandl; Oberösterreich
ab Sommer 2007 Mitarbeiter bei der CARITAS (Betreuung, Nachtdienste bei
Schwerstbehinderten)

Universitäre Ausbildung:

seit Okt. 2004 : Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität
Graz

1. Studienabschnitt: Abschluss im September 2005
2. Studienabschnitt: Abschluss im Oktober 2009
3. Studienabschnitt: voraussichtlicher Abschluss Sommer 2010

Zusätzlich:

spez. Track „Kommunikation, Supervision, Reflexion“ (entspricht „PSY – I“
Diplom im alten Curriculum)

ÖAK – Diplom „Ernährungsmedizin“

Spezielle Studienmodule:

- Dermatoonkologie
- Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch-topographische Anatomie der Kopf-Hals Region
- Chirurgische Operationslehre
- Case – based learning in Klinik und Praxis

Famulaturen:

Juli 2006:	LKH Freistadt, Abteilung für Unfallchirurgie
Februar 2007:	Barmherzige Brüder Linz , Abteilung für Innere Medizin
Juli 2007:	LKH Freistadt, Abteilung für Innere Medizin
August 2007:	Auslandsfamulatur in Sao Luis, Brasilien - Abteilung für Tropenmedizin
August 2008:	Auslandsfamulatur in Ho Chi Minh City, Vietnam - Abteilung für Tropenmedizin und Emergency Room
Oktober 2008:	Dermatologie, Universitätsklinikum Graz
Juli 2009:	Barmherzige Brüder Linz, Allgemeine Neurologie

Praktisches Studienjahr (11. und 12. Semester)

Fächergruppe 2:

Klinische Abteilung für Allgemeine Neurologie
Universitätsklinikum Graz – 10 Wochen

Allgemeinmedizinische Praxis:

Dr. Gerhard Doppler, Freistadt – 5 Wochen

Fächergruppe 1:

Chirurgie im Rahmen des ERASMUS Auslandspraktikum in Frankreich an der
Université de Montpellier 1 auf der Kinderchirurgie des Hôpital Lapeyronie

Fächergruppe 3:

Pädiatrie im Rahmen des ERASMUS Auslandspraktikum im Hôpital Arnaud de
Villeneuve in Montpellier

Besondere Kenntnisse:

Englisch: fließend in Sprache und Schrift
Portugiesisch: fließend in Sprache und Schrift
Französisch: fließend in Sprache und Schrift
Latein: fundierte Kenntnisse
Spanisch: Grundkenntnisse

Zusatzqualifikationen:

Tiroler – Schilehrer Anwärter
EDV-Kenntnisse: fundierte Kenntnisse

7. Literaturverzeichnis

- ¹ Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, *Lancet* 1983; 321:1273-1275
- ² Hof H, Dörries R. *Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie*. 3.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005
- ³ Mégraud F. A humble bacterium sweeps this year's nobel prize. *Cell* 2005;123:975-976
- ⁴ Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY et al. Seroprevalence of *Helicobacter Pylori* in New York City populations, originating in East Asia. *J Urban Health* 2005; 82(3):510-5516
- ⁵ Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J et al. S3-Leitlinie " *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterology* 2009;47:68-102
- ⁶ Hof H, Dörries R. *Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005. S. 271-275
- ⁷ Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genom sequence of the gastic pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539- 547
- ⁸ Hahn H, Kaufmann S, Schulz T, Suerbaum S. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* . 6.Auflage. Heidelberg : Springer Medizin Verlag 2009. Seite 290 - 291
- ⁹ Hof H, Dörries R. *Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005. Seite 438
- ¹⁰ Lamarque D, Gilber T, Roudot-Thoraval F et al. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (7) 721-726
- ¹¹ Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (17):1328-1334
- ¹² Figueiredo C, Machado JC et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94:1680-1687
- ¹³ Huang JQ, Zeng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1636 – 1644

-
- ¹⁴ Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* Infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330 (18):1267-1271
- ¹⁵ Hahn H, Kaufmann S, Schulz T, Suerbaum S. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie . 6. Auflage. Heidelberg. Springer Medizin Verlag: 2009. Seite 291-292
- ¹⁶ Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJ, Quigley EM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. World Journal of Gastroenterology 2009 Jun 21; 15(23):2839-54.
- ¹⁷ Hahn H, Kaufmann S, Schulz T, Suerbaum S. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie . 6. Auflage. Heidelberg. Springer Medizin Verlag: 2009. Seite 292
- ¹⁸ Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. Jama 1999; 2240-2245
- ¹⁹ Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. Trop Med Int Health 2003;8 (11):987-991
- ²⁰ Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T et al. Role of infected parents in transmission of *helicobacter pylori* to their children. Pediatr Infect Dis J 2002;21 (7): 674-679
- ²¹ Kivi M, Johansson AL, Reilly M et al. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. Epidemiol Infect 2005; 133 (4) 645-652
- ²² Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. J Clin Microbiol 2003; 41 (12):5604-5608
- ²³ Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J et al. S3-Leitlinie“ *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).Z Gastroenterology 2009;47:68-102
- ²⁴ Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. Aliment Pharmacol Ther 2005;21 (8) :1047-1053
- ²⁵ Homepage der *European Helicobacter Study Group (EHSg)*: erhältlich unter : www.helicobacter.org (zitiert am, 3.August 2009)
- ²⁶ Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. GUT 1997 ; 41: 8-13
- ²⁷ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection.The Maastricht 2 - 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Therapeutics 2002; 16 (2) :167-80

-
- ²⁸ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F et al.: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 3 Consensus Report. *GUT* 2007; 772-781
- ²⁹ Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J et al. S3-Leitlinie“ *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).Z *Gastroenterology* 2009;47:68-102
- ³⁰ Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1343
- ³¹ aus dem “Maastricht 3 Consensus Report“ und den “S3 - Guidelines“
- ³² Fischbach LA, van Zanten S et al. Meta-analysis: the efficacy, adverse events and adherence relatet to first-line anti-*Helicobacter pylori* quaruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071-1082
- ³³ Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 791-7
- ³⁴ Hof H, Dörries R. Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie. 3.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. Seite: 280-287
- ³⁵ Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Urban&Fischer Verlag; 2009.
- ³⁶ Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-Urea Breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1001-17
- ³⁷ Bilardi C, Biagini R, Dulbecc P et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1733-8
- ³⁸ Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter Pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical Microbiology Reviews* 2007;Vol 20, p.280-322
- ³⁹ Mégraud F. Epidemiology and Mechanism of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:1278-1282
- ⁴⁰ Moblley HLT, Mendz GI, Hzell SL. *Helicobacter Pylori*: Physiology and Genetics. Washington DC:ASM Press. 2001:522-30
- ⁴¹ Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: The treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-43

-
- ⁴² Ochialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bébéar CM, Lamouliatte H, Mégraud F. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2724-8
- ⁴³ Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; CLSI M-100-S17, E-test Application Sheet EAS 013, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007
- ⁴⁴ Cuchi Burgos E, Forne Bardera M, Quintana Riera S et al. Evolution of the sensitivity of 235 strains of *Helicobacter pylori* from 1995 to 1998 and impact of antibiotic treatment *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20: 157–60.
- ⁴⁵ Parsons HK, Carter MJ, Sanders DS et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in the United Kingdom: the effect of age, sex and socio-economic status. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1473–8.
- ⁴⁶ Ling TKW, Leung WK, Lee CC et al. The antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* in Hong Kong (1997–2001). *Helicobacter* 2002;7:327–9.
- ⁴⁷ Kim JJ, Reddy R, Lee M et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:459–61.
- ⁴⁸ Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M et al. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;11: 820–3
- ⁴⁹ Prazeres Magalhaes P, De Magalhaes Queiroz DM, Campos Barbosa DV et al. *Helicobacter pylori* primary resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 2021–3.
- ⁵⁰ Mohammadi M, Doroud D, Massarrat S et al. Clarithromycin resistance in Iranian *H. pylori* strains before introduction of clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:79–80.
- ⁵¹ Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2214–16.
- ⁵² Heep M, Kist M, Strobel S et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 538-541
- ⁵³ Homepage des Nationalen Referenzzentrums für *H. pylori* in Freiburg (Deutschland):
<http://www.uniklinik-freiburg.de/nrz-helicobacter/live/index.html>
(Stand: 22.Jänner 2010)
-

-
- ⁵⁴ Boyanova L, Gergova G, Nikolov R et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008;60: 409-415
- ⁵⁵ Meyer JM, Silliman NP, Wang WJ, Siepmann NY et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States.: the surveillance of *H. pylori* Antimicrobial Resistance partnership (SHARP) Study, 1993-1999. *Ann Int Med* 2002: 136:13-24.
- ⁵⁶ Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G. et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2677–80.
- ⁵⁷ Samra Z, Shmueli H, Niv Y et al. Resistance of *Helicobacter pylori* isolated in Israel to metronidazole, clarithromycin, tetracycline, amoxicillin and cefixime. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 :1023–6.
- ⁵⁸ Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002;7:306–9.
- ⁵⁹ Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2214–16.
- ⁶⁰ Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid A, Pot RGJ et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:511–15.
- ⁶¹ Birac C, Bouchard S, Camou C et al. Six year follow-up of resistance to antibiotics of *Helicobacter pylori* in Bordeaux, France. *Gut* 1999;45(suppl 3):A107.
- ⁶² Boyanova L, Mentis A, Gubina M et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:388–96.
- ⁶³ Cabrita J, Oleastro M, Matos R et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990–1999). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1029-31.