

**Diplomarbeit**

**Die medikamentöse Therapie der Helicobacter-  
pylori-Infektion unter Berücksichtigung der  
Resistenzlage mit ihren Einflussfaktoren**

eingereicht von

**Peter Ferdinand Volmer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler**

und

**Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe**

Graz, am 17.12.2019

## *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 17.12.2019*

*Peter Ferdinand Volmer eh*

## **Danksagungen**

An erster Stelle geht mein ganz besonderer Dank an Herrn Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für seine freundliche und professionelle Betreuung, der dadurch die Anfertigung meiner Diplomarbeit erst ermöglicht hat.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Begleitung und Unterstützung während meiner Studienzeit bedanken, die mir dadurch eine schöne und erfolgreiche Studienzeit ermöglicht haben.

Vielen Dank.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	II
Abkürzungen .....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
Zusammenfassung.....	XI
Abstract.....	XIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Erstbeschreibung .....	3
1.3 Bakteriologie .....	4
1.4 Prävalenz.....	4
1.5 Transmission.....	5
1.6 Pathophysiologie.....	6
1.6.1 Kolonisierung der gastralen Mukosa.....	6
1.6.2 Auswirkungen einer Infektion.....	7
1.6.2.1 Virulenzfaktoren .....	7
1.6.2.2 Gewebereaktion und Immunantwort .....	9
1.7 Pharmakologie der medikamentösen Therapie.....	12
1.7.1 Physiologische Grundlagen der therapeutischen Ansatzpunkte .....	13
1.7.2 Protonenpumpeninhibitoren.....	14
1.7.2.1 Pharmakodynamik .....	14
1.7.2.2 Pharmakokinetik.....	15
1.7.3 Antibiotika .....	15
1.7.3.1 Clarithromycin .....	15
1.7.3.2 Amoxicillin .....	16

1.7.3.3	Metronidazol.....	16
1.7.3.4	Bismut .....	16
1.7.3.5	Tetrazyklin.....	17
1.7.3.6	Levofloxacin .....	17
1.8	Resistenzen .....	17
1.9	Probiotika .....	18
2	Methoden .....	19
3	Resistenzlage und Einflussfaktoren .....	20
3.1	Resistenzlage .....	20
3.1.1	Europa .....	20
3.1.2	Asiatisch-pazifischer Raum .....	21
3.1.3	Nordamerika .....	22
3.1.4	globale Resistenzlage.....	22
3.2	Einflussfaktoren der Resistenzlage .....	25
3.2.1	Einfluss von Antibiotika .....	25
3.2.2	weitere Einflussfaktoren.....	26
3.2.3	Prätherapeutische Resistenztestung .....	28
4	Medikamentöse Therapie der H. pylori-Infektion.....	29
4.1	Indikationen.....	29
4.1.1	Gastrale H. pylori-assoziierte Erkrankungen .....	32
4.1.1.1	H. pylori-Gastritis.....	32
4.1.1.2	Peptische Ulkuskrankheit.....	33
4.1.1.3	Lymphome des Magens .....	34
4.1.1.3.1	MALT-Lymphom .....	34
4.1.1.3.2	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) .....	34
4.1.1.4	Magenfrühkarzinom .....	35
4.1.1.5	Krebsprävention .....	36

4.1.1.6	Dyspepsie .....	37
4.1.1.7	Lymphozytäre Gastritis .....	38
4.1.1.8	Hypertrophische Gastropathie.....	39
4.1.1.9	Ösophageale Erkrankungen.....	39
4.1.1.9.1	Gastroösophageale Refluxerkrankung.....	39
4.1.1.9.2	Barrett-Ösophagus und ösophageale Karzinome .....	40
4.1.1.10	Dauermedikation mit NSAID und ASS.....	41
4.1.1.11	Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren.....	42
4.1.2	Extragastrale H. pylori-assoziierte Erkrankungen .....	42
4.1.2.1	Eisenmangelanämie.....	42
4.1.2.2	Idiopathische thrombozytopenische Purpura .....	42
4.1.2.3	Vitamin-B12-Mangel.....	43
4.2	Empfohlene Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie.....	43
4.2.1	Leitlinien Deutschland (DGVS) .....	48
4.2.2	Leitlinien Europa (Maastricht V/Florence Consensus Report) .....	49
4.2.3	Leitlinien asiatisch-pazifischer Raum.....	50
4.2.4	Leitlinien Nordamerika (Toronto Consensus Statement; ACG) .....	51
4.2.4.1	Toronto Consensus Statement.....	51
4.2.4.2	Leitlinien ACG .....	52
4.2.5	Leitlinien Entwicklungsländer.....	55
4.3	Wirksamkeit .....	56
4.3.1	Resistenzen gegen Antibiotika.....	56
4.3.2	Eradikationsraten.....	56
4.3.3	Therapiedauer .....	58
4.4	Therapiekontrolle .....	59
4.5	Nebenwirkungen .....	60
4.6	Probiotika .....	61

5	Diskussion.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	66

## Abkürzungen

ACG	American College of Gastroenterology
AlpA	adherence-associated lipoprotein A
AlpB	adherence-associated lipoprotein B
ASS	Acetylsalicylsäure
BabA	blood group antigen-binding adhesin
CagA	cytotoxin-associated gene A
cagPAI	cag-Pathogenitätsinsel
DGVS	deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
Hop	Helicobacter outer membrane protein
HWZ	Halbwertszeit
H. pylori	Helicobacter pylori
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
i.v.	intravenös
LOAD	Levofloxacin + Omeprazol + Alinia® + Doxyzyklin
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
NCGC	non-cardiac gastric cancer
NNT	Number needed to treat
NSAID	nicht-steroidale Antirheumatika
oBV	orale Bioverfügbarkeit
OipA	outer inflammatory protein A
p.o.	per oral
PA	PPI + Amoxicillin
PAC	PPI + Amoxicillin + Clarithromycin
PAL	PPI + Amoxicillin + Levofloxacin
PAM	PPI + Amoxicillin + Metronidazol
PAMC	PPI + Amoxicillin + Metronidazol + Clarithromycin
PAMo	PPI + Amoxicillin + Moxifloxacin

PAR	PPI + Amoxicillin + Rifabutin
PBMT	PPI + Bismut + Metronidazol + Tetrazyklin
PLM	PPI + Levofloxacin + Metronidazol
PMC	PPI + Metronidazol + Clarithromycin
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PUD	peptische Ulkuskrankheit
SabA	sialic acid-binding adhsin
T4SS	Typ4-Sekretionssystem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VacA	vacuolating cytotoxin A

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der H. pylori-Infektion in verschiedenen Regionen der Welt (2).....	5
Abbildung 2: Gesamtprävalenzen primärer Antibiotikaresistenzen von H. pylori in Nord-, Mittel- und Südeuropa nach Daten einer 2013 veröffentlichten, multizentrischen Studie zu den Resistenzen in 18 verschiedenen europäischen Ländern (56).....	21
Abbildung 3: Gesamtprävalenzen primärer Antibiotikaresistenzen von H. pylori gegen Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse gruppiert nach WHO-Regionen dargestellt (26) ...	23
Abbildung 4: Gesamtprävalenzen sekundärer Antibiotikaresistenzen von H. pylori gegen Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse gruppiert nach WHO-Regionen dargestellt (26) ...	24
Abbildung 5: Anstieg der Gesamtprävalenzen (ausschließlich angestiegene Prävalenzen dargestellt) antibiotischer Resistenzen von H. pylori in % über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse (26) .....	24

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieindikationen der Eradikationbehandlung einer H. pylori-Infektion (7, 15-18) .....	31
Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach verschiedenen aktuellen Leitlinien (15-18, 27) .....	45
Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieschemata eingeteilt nach Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion mit Empfehlungsgrad, Dosierung, Dauer und bevorzugtem Anwendungsgebiet nach verschiedenen aktuellen Leitlinien (15-18, 27) .....	47
Tabelle 4: Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach den 2016 erschienenen Leitlinien der DGVS (93).....	49
Tabelle 5: Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach den 2017 erschienenen Leitlinien der ACG (15).....	54
Tabelle 6: 14 verschiedene Therapieschemata absteigend nach Eradikationsraten aufgelistet - zusammen mit der Auftrittshäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) – nach den Daten einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse (99) .....	58

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die *Helicobacter-pylori*-Infektion betrifft näherungsweise mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung. Eine Infektion mit diesem Bakterium kann Folgeerkrankungen wie Gastritis, gastrointestinale Ulzera, Magenlymphome oder Magenkarzinome hervorrufen. Dabei spielen auch die Eigenschaften des Bakteriums eine entscheidende Rolle. Eine erfolgreiche medikamentöse Eradikationstherapie kann einige assoziierte Folgeerkrankungen heilen und die Inzidenz von assoziierten Malignomen senken. Hierzu werden Protonenpumpeninhibitoren in Kombination mit zumeist 2 oder 3 Antibiotika eingesetzt. Zu den häufig verwendeten Substanzen zählen unter anderem Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazol, Levofloxacin oder Tetrazyklin. Die Prävalenz der Infektion ist, hauptsächlich aufgrund der schlechteren sozioökonomischen Bedingungen, in den Entwicklungsländern am höchsten. Die globalen Resistenzen gegen die verwendeten Antibiotika haben teilweise ein bedenklich hohes Niveau erreicht.

**Methoden:** Zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde hauptsächlich die medizinische Literaturdatenbank PubMed nach entsprechenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchsucht und die gewonnenen Ergebnisse wurden einander vergleichend gegenübergestellt. Besondere Berücksichtigung fanden dabei die verschiedenen Leitlinien zur Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion.

**Ergebnisse:** In Europa ergeben sich die höchsten primären Resistenzraten für die Antibiotika Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin mit 17,5%, 34,9% bzw. 14,1%. Global betrachtet sind diese Raten noch etwas höher, vor allem für Metronidazol. Über die letzten Jahre konnte zudem ein Anstieg der Resistenzraten beobachtet werden. Nach erfolgloser Ersttherapie steigen die sekundären Resistenzraten für Clarithromycin und Metronidazol deutlich an. Auch eine antibiotische Vorbehandlung aus anderer Indikation beeinflusst die Resistenzbildung.

Aus den assoziierten Folgeerkrankungen der *Helicobacter-pylori*-Infektion ergeben sich die Indikationsstellungen zum Nachweis und zur medikamentösen Therapie der Infektion. Für die empirische Therapie sollen dabei vor allem die regionalen

Resistenzen beachtet werden. Unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für das Vorliegen von Resistenzen und der regionalen Wirksamkeit, sollen geeignete Therapieschema ausgewählt werden.

**Diskussion:** Durch die Resistenzlage und den damit verbundenen Wirkungsverlust hat die Standard-Triple-Therapie an Bedeutung verloren. Für die empirische Erstlinientherapie ist vor allem die Bismut-Quadrupeltherapie von Bedeutung. Die konkometierende Quadrupeltherapie ist eine adäquate Alternative. Eine erfolgreiche Eradikationstherapie hat das Potenzial die Magenkarzinominzidenz zu senken und ist aufgrund der hohen Prävalenz der chronischen *Helicobacter*-Infektion von großer gesellschaftlicher Relevanz. Die Kenntnis über vorliegende prätherapeutische Resistenzen ist ein Schlüsselement der Therapie und bedarf erweiterter Methoden zur Gewinnung der benötigten Informationen.

**Schlüsselwörter:** *Helicobacter pylori*, Infektion, Eradikationstherapie, Resistenz

## Abstract

**Introduction:** Helicobacter-pylori-infection affects approximately more than half of the world's population. An infection with this bacterium leads to further diseases such as gastritis, gastrointestinal ulcer, gastric lymphoma and gastric carcinoma. Successful eradication therapy can cure some of these associated diseases and can reduce the incidence of associated malignancy. For this a combination of proton pump inhibitor and mostly 2 or 3 antibiotics is used. The common used substances include Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazole, Levofloxacin and Tetracycline. The prevalence is highest in developing countries mainly due to lower socioeconomic conditions. Global resistance against the common antibiotics partially have reached questionable high levels.

**Methods:** To answer the scientific question, a systematic literature review was carried out. For this purpose, especially the medical literature database PubMed was searched for corresponding scientific findings and the results obtained were compared with each other. Special consideration was given to the various guidelines for the treatment of Helicobacter-pylori-infection.

**Results:** In Europe, the highest primary resistance rates can be found for Clarithromycin, Metronidazole and Levofloxacin concerning 17,5%, 34,9% and 14,1% respectively. Considered globally, these rates are even slightly higher, especially for Metronidazole. In addition, an increase has been observed over the last years. After therapy failure, the secondary resistance rates for Clarithromycin and Metronidazole increase significantly. Antibiotic pretreatment from another indication also influences the development of resistance.

The indications to search for and treat Helicobacter-pylori-infection are based on the associated diseases. For empiric therapy, the regional resistance should be noted. Under consideration of these regional resistance and the regional efficacy, an appropriate therapy scheme should be selected.

**Discussion:** Due to the resistance conditions and the associated loss of efficacy, Standard triple therapy has lost in importance. For empiric first-line therapy, especially Bismuth quadrupel therapy is recommended. A suitable alternative option is concomitant quadruple therapy. A successful eradication therapy has the potential to reduce the incidence of gastric carcinoma and its social impact is high

because of high prevalence of chronic Helicobacter-infection. Knowledge about pre-therapeutical resistance is a key point of therapy and needs more techniques to get required information.

**Key words:** Helicobacter pylori, infection, eradication therapy, resistance

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Schätzungsweise sind mehr als 50% der Weltbevölkerung, annähernd 4,4 Milliarden Menschen, von einer chronischen Helicobacter-pylori-Infektion betroffen. (1, 2) Die medikamentöse Therapie stellt, durch ein Ansteigen der Resistenzen gegenüber den verwendeten Antibiotika, eine zunehmende Herausforderung dar. (3) Die Besiedelung mit dem bakteriellen Erreger Helicobacter (H.) pylori kann dabei unter anderem zu chronischen Veränderungen des Magengewebes, Ulzerationen von Magen und Duodenum, bis hin zu assoziierten malignen Erkrankungen, wie dem Magenkarzinom oder dem Lymphom des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (engl.: mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) führen. (4, 5) Die überwiegende Anzahl der infizierten Patienten leidet dabei unter einer chronisch-aktiven Gastritis und weist zudem intestinale Metaplasien auf. (6) Die ausgelöste Magenschleimhautentzündung ist unabhängig von Symptomen und Komplikationen als chronische Infektion zu werten. (7) Von den im Jahr 2008 neu aufgetretenen Krebserkrankungen, waren ungefähr 2 Millionen auf Infektionskrankheiten als Ursache zurückzuführen. Davon waren wiederum in etwa 660.000 Erkrankungen auf eine zu Grunde liegende Helicobacter-pylori-Infektion zurückzuführen. (8) Im Jahr 2012 waren es insgesamt 2,2 Mio. maligne Neuerkrankungen infektiöser Ursache, wovon der größte Anteil mit 770.000 Fällen durch H. pylori ausgelöst wurde. Knapp 90% der Magenkarzinome, die nicht die Kardia betreffen (engl.: non-cardiac gastric cancer, NCGC), sind dabei mit H. pylori in Verbindung zu bringen. (9) Das Risiko, bei Vorliegen eines positiven serologischen Nachweises zu erkranken, ist ungefähr um das 6- bis 8-Fache erhöht. (10, 11) Seit 1994 wird dieses Bakterium von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Karzinogen der Gruppe 1 eingestuft (12) und stellt damit einen von 11 Erregern dieser Klassifizierung, sowie das einzige Bakterium dieser Gruppe dar. (5) Um die genannten Zahlen für H. pylori-assoziierte, bösartige Erkrankungen in Relation darzustellen: Für das Jahr 2016 lag die Inzidenz von Krebserkrankungen weltweit bei 17,2 Mio., wovon insgesamt 1,2 Mio. Erkrankungen Malignome des Magens, unabhängig ihrer Ätiologie, waren. (13) Eine erfolgreiche Eradikationstherapie kann die Magenkrebsinzidenz senken. (14)

Deshalb kommt in vielen Leitlinien der Indikationsstellung einer Eradikationstherapie zur Krebsprävention eine besondere Bedeutung zu. (7, 15-18) Eine noch häufigere Folgeerkrankung, die bei bis zu 10% infizierter Patientinnen und Patienten auftritt, ist die Entwicklung eines Ulkus ventriculi oder duodeni. (1, 19) Die Besiedelung mit *H. pylori* ist neben der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) und Acetylsalicylsäure (ASS) die Hauptursache für die Entstehung einer peptischen Ulkuskrankheit (engl.: peptic ulcer disease, PUD). (1, 20, 21) Gefährliche Komplikationen von Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes sind u.a. Blutung und Perforation. Das Auftreten einer Blutungskomplikation ist bei nachgewiesener Infektion signifikant erhöht, wohingegen eine durchgeführte Eradikationstherapie das Risiko eines solchen Ereignisses reduziert. (22) Die Entdeckung dieses Bakteriums und seiner Assoziation zu gastrointestinalen Ulzerationen (23) veränderte die Therapie der Ulkuskrankheit (4), da nachgewiesen werden konnte, dass nach erfolgreicher Eradikationstherapie des Erregers ein deutlicher Rückgang der Rezidivrate zu beobachten ist und dass dadurch außerdem eine bessere Heilungsrate von Ulzera erreicht werden kann. Zudem sind in Folge einer Beseitigung des Pathogens auch histologische Veränderungen im Sinne einer Gastritis rückläufig. (24, 25) Wie bereits angedeutet, nehmen die weltweit angestiegenen Antibiotikaresistenzen zunehmend Einfluss auf die Erfolgsraten der Behandlung. Es ist daher von besonderer Bedeutung ein solches Therapieschema auszuwählen, welches sich unter Berücksichtigung der Resistenzlage als geeignet erweist. (26) Deshalb empfehlen viele Leitlinien die Berücksichtigung vorhandener Daten zu den regionalen Resistenzen bei der Therapieauswahl. (7, 15-18, 27)

Im Rahmen dieser Arbeit soll dargestellt werden, welche aktuellen medikamentösen Therapieansätze zur Eradikationstherapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion empfohlen werden und wie diese Empfehlungen unter Berücksichtigung der Resistenzlage und Effektivität erfolgen. Außerdem soll erörtert werden, welche Resistenzen dabei vor allem zu berücksichtigen sind und wie diese beeinflusst werden. Zum Verständnis der therapeutischen Ansatzpunkte und Behandlungsindikationen, werden die zu Grunde liegenden Eigenschaften des Erregers sowie Infektionsverlauf und Folgeerkrankungen erläutert.

## 1.2 Erstbeschreibung

1983 veröffentlichten Barry J. Marshall und J. Robin Warren erstmals ihre Entdeckung zu einem Bakterium, welches sich in engem Kontakt zur Magenschleimhaut aufhielt, gehäuft in entzündlichen Bereichen dieser lokalisiert war und von ihnen zu keiner bisher bekannten Art zugeordnet werden konnte. (28) Im Jahr 1984 veröffentlichten sie ihre Arbeit zu dieser, damals von ihnen als neu beschriebenen Spezies eines gewundenen, aus Magenbiopsien kultivierten Bakteriums mit Assoziation zur chronisch-aktiven Gastritis und dem Auftreten gastrointestinaler Ulzera. Sie vermuteten zunächst eine Zugehörigkeit zur Gattung *Campylobacter*. Zum Keimnachweis entnahmen sie Patienten endoskopisch Schleimhautbiopsien aus dem Magenantrum und legten Bakterienkulturen an: (23)

*„Bacilli cultured from 11 of these biopsies were gram-negative, flagellate, and microaerophilic and appeared to be a new species related to the genus Campylobacter. The bacteria were present in almost all patients with active chronic gastritis, duodenal ulcer, or gastric ulcer and thus may be an important factor in the aetiology of these diseases.“* (23)

Der kulturelle Nachweis von *H. pylori* gelang den beiden Forschern im Jahr 1982. Der damit verbundene Erkenntnisgewinn über eine mögliche infektiöse Ursache der peptischen Ulkuskrankheit machte in der Folge beispielsweise die Entwicklung neuer Therapieansätze, die eine kurative Vorgehensweise mittels antibiotischer Eradikationstherapie vorsahen, möglich und veränderte damit grundlegend die Behandlungsoptionen der PUD. Im Jahr 2005 erhielten die beiden Mediziner als Auszeichnung für ihre wegweisende Forschungsarbeit und Entdeckung den Nobelpreis für Medizin. (4) 1989 erfolgte die Umbenennung des zunächst als *Campylobacter pylori* bezeichneten Erregers in die heutige Bezeichnung *Helicobacter pylori* und die zugehörige Klassifizierung dieser Art in die zum damaligen Zeitpunkt neu beschriebene Gattung *Helicobacter*. (29)

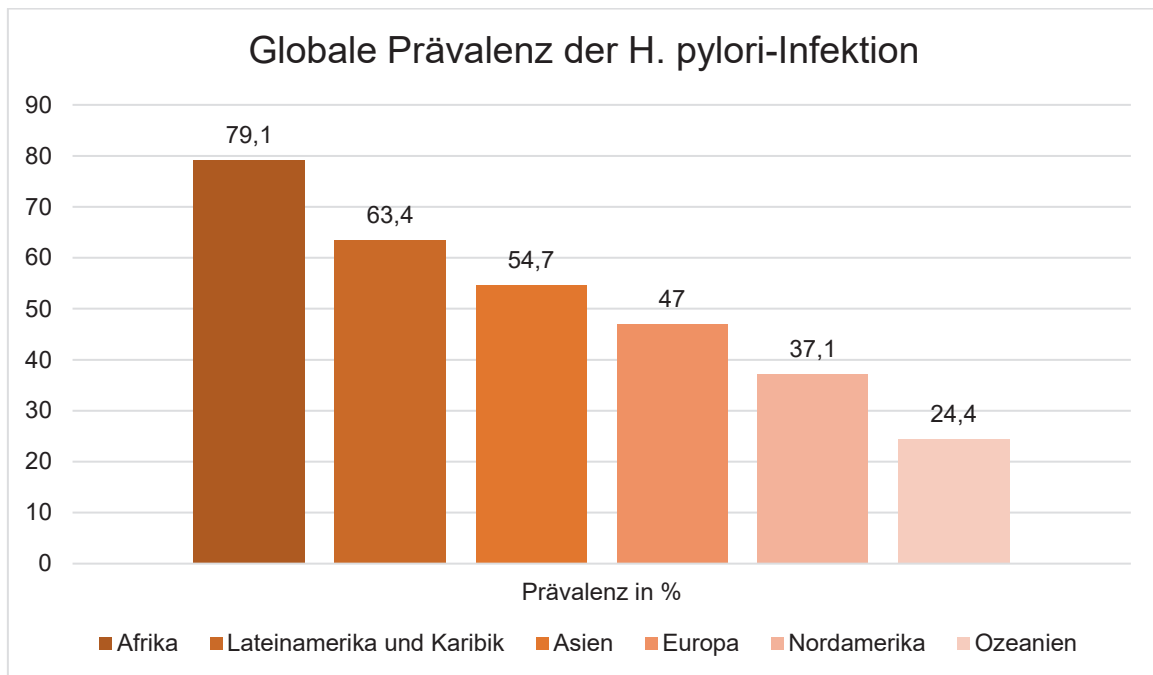
### 1.3 Bakteriologie

*H. pylori* ist ein gramnegatives, gewundenes, zum Teil spiralförmiges Stäbchenbakterium mit einseitiger, polarer Begeißelung und ausgeprägter Beweglichkeit, welches beim Menschen die Mukosa des Magenepithels besiedelt. Phylogenetisch wird es der Klasse der Epsilonproteobacteria zugeordnet. *H. pylori* ist mikroaerophil, bis zu 3,5 µm lang und misst in etwa 0,5 – 1 µm im Durchmesser. Das Bakterium weist eine ausgeprägte Ureaseaktivität auf, wodurch im sauren Magenmilieu basisch wirksames Ammoniak entsteht. Darüber hinaus werden einige zellschädigende Toxine durch diesen Mikroorganismus gebildet. Der Erreger besitzt eine hohe genetische Variabilität, die sich unter anderem in hohen Mutationsraten und durch Rekombination begründet. Von den genannten Eigenschaften sind einige von Bedeutung für die Krankheitsentstehung in Folge einer Infektion. Andere Charakteristika sind erforderlich, um eine Besiedelung des Menschen überhaupt zu ermöglichen, da im sauren Milieu des Magens für das Überleben von vielen Mikroorganismen widrige Bedingungen vorliegen. Eine Infektion mit diesem Pathogen kann, wie bereits erwähnt, verschiedene Erkrankungen wie Gastritis, peptische Ulkuskrankheit oder sogar Malignome bedingen. (4, 30, 31)

### 1.4 Prävalenz

Wie eingangs angegeben, ist für das Jahr 2015 eine globale Prävalenz der *H. pylori*-Infektion von mehr als der Hälfte der Weltbevölkerung mit näherungsweise 4,4 Milliarden betroffenen Menschen beschrieben. In der entsprechenden Meta-Analyse zur globalen Prävalenz dieser Erkrankung wird das höchste Vorkommen für den afrikanischen Kontinent mit etwas mehr als 79% beschrieben. Darauf folgen Lateinamerika und die Karibik mit einer Prävalenz von etwas mehr als 63% und Asien mit fast 55%. In der Gesamtbetrachtung liegt diese in Europa bei 47%, mit den höchsten Werten in Ost- (62,8%) und Südeuropa (55%). In Nordamerika (ca. 37%), Westeuropa (ca. 34%) und Ozeanien (ca. 24%) finden sich die geringsten Raten. (2) Eine grafische Übersicht zur Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilungen findet sich in Abbildung 1.

Abbildung 1: Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in verschiedenen Regionen der Welt (2)



In einer anderen Meta-Analyse wird auf eine Gesamtprävalenz von etwas weniger als der Hälfte der Weltbevölkerung geschlossen (44,3%). Die höchsten Raten werden hier für Lateinamerika und die Karibik (ca. 59%) angegeben, absteigend gefolgt von ähnlich hohen Raten in Afrika, darauffolgend dann Ozeanien und Asien mit Werten im Bereich der Gesamtprävalenz, einige Prozentpunkte darunter liegend Europa und schließlich Nordamerika mit der geringsten Prävalenz von ungefähr 26%. (32) Die Prävalenz ist dabei in den Entwicklungsländern deutlich höher als in den Industrienationen. Dies ist unter anderem auf Unterschiede in den vorliegenden sozioökonomischen Bedingungen zurückzuführen. (2, 32) Faktoren wie schlechte hygienische Bedingungen oder etwa geringes Einkommen sind mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert. (33)

## 1.5 Transmission

Die Infektion erfolgt zumeist im Kindesalter, verläuft häufig asymptomatisch, persistiert ohne Therapie überwiegend lebenslang und wird oft von Eltern auf die Kinder übertragen, wobei dies in Industrienationen, bei geringerer Gesamtprävalenz, häufiger als in Entwicklungsländern auftritt, wo eine Übertragung gehäuft von Kind zu Kind stattfindet. Eine Akquirierung der Infektion im

Erwachsenenalter ist eher selten. (4, 34) Zum intrafamiliären Übertragungsweg konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass die Infektionsrate bei Kindern im Alter von drei Jahren deutlich höher war, wenn die Eltern positiv auf das Vorliegen von *H. pylori* getestet wurden gegenüber Kindern, deren Eltern nicht betroffen waren. Die Prävalenz infizierter Kinder im dritten Lebensjahr lag in Bezug auf Mutter oder Vater mit positivem Nachweis bei 10,9% bzw. 5,9%, gegenüber 0,9% bzw. 1,7% bei Elternteil ohne Infektionsnachweis. (35) Die Bedeutsamkeit des Übertragungsweges von Mutter zu Kind wird auch in anderen Studien belegt. (36, 37) Außerdem können mittels DNA-Analyse vor allem für Mutter und Kind sowie für Geschwisterkinder gehäuft ähnliche Bakterienstämme nachgewiesen werden. (37) Hinweis für die Bedeutsamkeit des Übertragungsweges zwischen Geschwistern ist beispielsweise auch, dass bei Infektion eines älteren Geschwisterkindes das Erkrankungsrisiko des Jüngeren erhöht ist. (38) In einer anderen Arbeit bezüglich des hauptsächlichsten Infektionszeitpunktes, in der Blutproben von Patienten vom Kleinkindesalter bis in das Erwachsenenalter hinsichtlich des Vorliegens einer Seropositivität retrospektiv analysiert wurden, ergaben sich die höchsten Serokonversionsraten vor dem 10. Lebensjahr mit der höchsten Rate von 2,1% für Kinder im 4. bis 5. Lebensjahr. (39) Den genauen Übertragungsweg betreffend besteht noch Unklarheit. Es gibt Überlegungen zu verschiedenen Transmissionswegen, die den Erregertransfer von fäkal zu oral, oral zu oral und gastral zu oral in Betracht ziehen. Auch die iatrogene Übertragung durch nicht ausreichend desinfizierte medizinische Instrumente ist womöglich ein weiterer Weg. Der Mensch als Wirt fungiert dabei als Hauptreservoir des Bakteriums, wobei es auch Hinweise darauf gibt, dass kontaminiertes Wasser und kontaminierte Nahrungsmittel sowie Tiere in der Transmission eine Rolle spielen können. (5, 40, 41)

## **1.6 Pathophysiologie**

### **1.6.1 Kolonisierung der gastralen Mukosa**

Die Eigenschaften von *H. pylori* sind spezifisch auf die gastralen Gegebenheiten angepasst. Durch die starke Ureaseaktivität des Bakteriums kommt es zu einer

Neutralisierung der Magensäure in der unmittelbaren Umgebung des Erregers, da Harnstoff in der durch dieses Enzym katalysierten chemischen Reaktion unter anderem zu Ammoniak (NH<sub>3</sub>) umgewandelt wird und es somit auf molekularer Ebene zu einer pH-Erhöhung durch einen partiellen Ausgleich der im Magen enthaltenen Salzsäure (HCl) kommt. Dies macht ein Überleben von *H. pylori* im sauren Magenmilieu möglich. Um in direkte Nähe zum Magenepithel zu gelangen, ist die Form und starke Beweglichkeit von *Helicobacter pylori* von Bedeutung. Hierdurch wird es dem Organismus ermöglicht die hohe Viskosität des Magenschleims zu überwinden und bis zur Oberfläche der epithelialen Zellen vorzudringen, um mittels spezieller Proteine auf der Bakterienoberfläche eine feste Bindung mit den Zellen der Mukosa einzugehen. (4, 42) Diese Außenmembranproteine (Hop; engl.: *Helicobacter* outer membrane proteins) binden an Antigene der Magenschleimhaut. Ein Vertreter dieser Gruppe ist BabA (engl.: blood group antigen-binding adhesin), das an das Blutgruppenantigen Lewis b bindet. Ein weiterer Vertreter ist SabA (engl.: sialic acid-binding adhesin), das an das Antigen Sialyl-Lewis x bindet, welches bei Infektion exprimiert wird. Weitere Außenmembranproteine sind AlpA und AlpB (engl.: adherence-associated lipoprotein A and B) sowie HopZ, für die entsprechende Antigene als Bindungsstelle noch nicht identifiziert sind. (5)

## **1.6.2 Auswirkungen einer Infektion**

### **1.6.2.1 Virulenzfaktoren**

*H. pylori* produziert zytotoxisch wirksame Proteine, durch die es unter anderem konsekutiv zu einer direkten oder über Signaltransduktion vermittelten Schädigung der Epithelzellen der Magenschleimhaut kommen kann. Zu diesen Virulenzfaktoren zählen unter anderem das zytotoxische Protein VacA (engl.: vacuolating cytotoxin A) und das zytotoxische Protein CagA (engl.: cytotoxin-associated gene A). Sind Patientinnen und Patienten mit Bakterienstämmen infiziert, die diese Faktoren exprimieren, ist ein gehäuftes Auftreten der peptischen Ulkuskrankheit zu beobachten, weshalb diese Pathogenitätsfaktoren mit einer Beteiligung am Entstehungsmechanismus von Ulzera in Verbindung gebracht werden. Auf dem

Genom von *H. pylori* befindet sich ein Genabschnitt, der als CagA-Pathogenitätsinsel (PAI) bezeichnet wird. Dieser Abschnitt kodiert u.a. für das Toxin CagA, wie auch für das Typ-4-Sekretionssystem (T4SS). Das T4SS schleust CagA in die Wirtszellen ein, welches dort in mehrere intrazelluläre Singaltransduktionswege eingreift. Dadurch kann eine onkogene Zelltransformation hervorgerufen werden. CagA-positive Bakterienstämme sind häufiger mit dem Auftreten von Magenkrebs assoziiert. Nicht alle *H. pylori*-Stämme sind jedoch cagPAI- und damit CagA-positiv. Unter anderem dadurch ergibt sich eine unterschiedliche Virulenz für verschiedene Erregerstämme. So liegen die Prävalenzen CagA-positiver Infektionen in westlichen Ländern bei ungefähr 60%, wohingegen im asiatischen Raum ungefähr 90% beschrieben sind. Außerdem kann das onkogene Potenzial von CagA zwischen unterschiedlichen Bakterienstämmen variieren. Außerdem wird dieses Protein auch mit der Entstehung des MALT-Lymphoms in Verbindung gebracht. Die für VacA kodierende Genregion ist in allen *H. pylori*-Stämmen vorhanden, wird jedoch nur in ungefähr 60% der Fälle exprimiert. Bei diesem Zytotoxin gibt es verschiedene Subtypen (durch verschiedene Genregionen wie bspw. s1, s2, m1, m2) die unterschiedlich stark mit den entsprechenden Folgeerkrankungen wie Ulkus und Magenkarzinom assoziiert sind. Es gibt darüber hinaus noch weitere Virulenzfaktoren wie beispielsweise das bereits erwähnte Adhäsin BabA oder das Protein OipA (engl.: outer inflammatory protein A), die mit der Entstehung der PUD assoziiert sind. BabA soll auch für die Entwicklung des Magenkarzinoms eine Rolle spielen. Es gibt neben den genannten Virulenzfaktoren noch weitere Virulenzfaktoren mit unterschiedlich starken Assoziationen zum Auftreten von Ulkuskrankheit und Magenkarzinom, welche Gegenstand weiterer Untersuchungen sind. Auch die Ureaseaktivität kann durch Bildung toxischer Ammoniumverbindungen (bspw.  $\text{NH}_4\text{CL}$ ) zellschädigend wirken. (1, 4, 43-45) In einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse wurden 25 Studien zum erhöhten Krebsrisiko durch die Virulenzfaktoren CagA und VacA analysiert und es konnte dabei für CagA-positive und VacA-s1m1-positive *H. pylori*-Stämme ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms nachgewiesen werden (OR: 2.82 bzw. OR: 1.75). (46)

### 1.6.2.2 Gewebereaktion und Immunantwort

Hat eine Übertragung des Erregers stattgefunden und hat dieser den menschlichen Magen besiedelt, so kann es in der Folge zur Auslösung einer entzündlichen Reaktion des Magengewebes, sprich der Ausbildung einer Gastritis durch die bakteriellen Effektorproteine und die Abwehrreaktion des Wirts kommen. Zunächst ist eine Manifestierung der Erkrankung im Sinne der Ausbildung einer akuten Gastritis mit epigastrischen Schmerzen, Nausea und Emesis möglich, die von einem granulozytären Entzündungsinfiltrat gekennzeichnet ist. Oftmals bleibt aufgrund der relativ unspezifischen Beschwerden und einem gehäuften Manifestationszeitpunkt in der frühen Kindheit unentdeckt, dass es sich dabei um eine durch *H. pylori* bedingte Gastritis handelt. Zumeist klingen die Symptome bereits nach wenigen Tagen ab. Häufig kann die Infektion auch gänzlich asymptomatisch verlaufen. Der Erreger persistiert daraufhin in aller Regel lebenslang im Magen, sofern keine Therapie durchgeführt wird, da die körpereigene Immunantwort diesen nicht zu beseitigen vermag. *H. pylori* kann sich u.a. durch gewisse Alterationen seiner Oberflächenbestandteile, wie bspw. Alterationen der Lipopolysaccharide oder Flagelline der immunologischen Erkennung durch Rezeptoren teilweise entziehen. Im Rahmen der immunologischen Reaktion werden Antikörper gebildet. Die IgG-Antikörper können zum serologischen Infektionsnachweis genutzt werden. Der Ausprägungsgrad des Krankheitsverlaufes und mögliche assoziierte Folgeerkrankungen hängen unter anderem von der Virulenz des Erregerstammes und prädisponierenden Faktoren des Wirts ab. Wie bereits erwähnt sind Bakterienstämme, welche die Zytotoxine CagA oder VacA exprimieren, häufiger mit einer PUD assoziiert und auch für BabA und OipA ist dieses Phänomen in geringerer Häufigkeit beschrieben. Auf der Seite des befallenen Wirtsorganismus spielen beispielsweise Genvarianten der kodierenden Regionen für Zytokine (bspw. Interleukine) oder gewisser Erkennungsrezeptoren der bakteriellen Strukturen (bspw. Toll-like-Rezeptoren) eine Rolle für Erkrankungsverlauf und Folgeerkrankungen. Äußere Einflüsse wie Rauchen und Stress sind ebenso wie die genannten bakteriellen Toxine positiv mit dem Auftreten von Ulzera assoziiert. (1, 4, 31, 34)

In weiterer Folge kann es dann durch die fortdauernde Besiedlung zu einer chronisch-aktiven Gastritis mit begleitendem lymphoplasmazellulärem und

granulozytärem Infiltrat kommen. Auch eine rein chronische und selten eine lymphozytäre Gastritis sind mögliche Erscheinungsformen. Die durch *H. pylori* ausgelöste Gastritis wird auch als Typ-B-Gastritis bezeichnet, da sie bakteriell bedingt ist. Sie ist vornehmlich im Antrum lokalisiert, kann sich aber auf den Magenkorpus ausweiten. Auch Fundus und Kardia können unter Umständen besiedelt sein. *H. pylori* ist die häufigste Ursache einer Magenschleimhautentzündung. Durch den antralen Befall kann es aufgrund einer Hemmung der Somatostatinausschüttung durch die dort lokalisierten D-Zellen zu einer erhöhten Gastrinproduktion der G-Zellen und dadurch wiederum zu einer erhöhten Aktivität der in Korpus und Fundus befindlichen Parietalzellen kommen, ein Umstand der konsekutiv zur Hyperazidität durch eine vermehrte Magensäurebildung führt. Dieser Mechanismus beruht darauf, dass die Magensäure durch *H. pylori* im Bereich der antralen Mukosazellen mittels Urease zum Teil neutralisiert wird und so den D-Zellen aufgrund des ansteigenden pH-Wertes ein hemmendes Signal vermittelt wird. (31, 47)

Durch die chronische Infektion und Entzündung und die damit verbundene fortwährende Einwirkung schleimhautschädigender Faktoren kann es darauffolgend zu Veränderungen der Schleimhautintegrität und -Zellen kommen. Die von *H. pylori* sezernierten Virulenzfaktoren und die durch vermehrte Gastrinsekretion stimulierte Säurebildung und Pepsinproduktion wirken zytotoxisch. Zudem wird der schützende, Bikarbonat-haltige Magenschleim reduziert. Auch die körpereigene Immunantwort kann eine Schädigung durch Zytokine und toxische Radikale hervorrufen, welche von durch Chemokine angelockten Immunzellen gebildet werden. Weiten sich die entstandenen Schleimhautdefekte aus, können Geschwüre entstehen. Gefährliche Komplikationen dieser Gewebsdefekte sind Blutungen und Perforationen. (4, 31, 47)

Insbesondere für Duodenalulzerationen, die nahezu gänzlich mit einer *Helicobacter*-Infektion assoziiert sind und bei vornehmlichem Befall des Magenantrums auftreten, ist die beschriebene reaktive Hyperazidität für den Entstehungsmechanismus von entscheidender Bedeutung. Die Übersäuerung des duodenalen Milieus führt zu einer gastralen Metaplasie der dort angesiedelten Epithelzellen, welche dann eine Kolonisierung mit *H. pylori* ermöglicht, da der Erreger spezifisch gastrale Zellen befällt. Die Schleimhaut entzündet sich und wird

empfindlicher für die chemischen Reize, auf deren Boden schlussendlich ein *Ulcus duodeni* entsteht. (1, 4, 19, 31, 34, 47)

Daneben ist *Helicobacter pylori* auch für die Mehrzahl der Magenerkrankungen verantwortlich. Hierbei spielt für die Pathogenese weniger die Säureproduktion, sondern die Gewebeinflammation des Magens eine entscheidende Rolle. Die pathogenen Faktoren der Bakterien und Immunzellen führen zur Schädigung und letztendlich zum *Ulcus ventriculi*. Dies ist vor allem bei der Korpus-dominanten *H. pylori*-assoziierten Typ-B-Gastritis der Fall. Neben erhöhten bis normalen Magensäurekonzentrationen, ist sogar eine Hypochlorhydrie möglich, da viele der säureproduzierenden Zellen von der Schädigung betroffen sind und die Produktion damit vermindert ist. (1, 4, 19, 31, 34, 47)

Im Rahmen der chronischen Entzündung von Magenkorpus kann es zu einer atrophischen Korpusgastritis kommen. Hierbei kommt wahrscheinlich auch der Bildung von Autoantikörpern gegen Parietalzellen eine Bedeutung zu. Es können sich nachfolgend Metaplasien und Dysplasien bilden, die in der Entstehung eines Adenokarzinoms des Magens münden können. Unter anderem aufgrund einer fortwährenden Antigenstimulation im Rahmen einer nicht-atrophischen Gastritis, kann es außerdem durch Entartung lymphozytärer Zellen zur Bildung eines MALT-Lymphoms kommen. (4, 31, 34)

Für die verschiedenen, zuvor genannten Folgeerkrankungen sind unterschiedliche Auftretswahrscheinlichkeiten beschrieben. Bei Infektion kommt es in bis zu 10% der Fälle zu einer Ulkuskrankheit, in 0,1 - 3% der Fälle zur Ausbildung eines Karzinoms und in unter 0,01% der Fälle zur Entstehung eines MALT-Lymphoms. Für eine chronische *Helicobacter*-Infektion sind weitere pathologische Begleiterscheinungen und auch protektive Effekte hinsichtlich des Auftretens anderer Krankheiten beschrieben. So gibt es eine positive Assoziation zum Auftreten von Eisenmangelanämie, idiopathisch thrombozytopenischer Purpura (ITP), Vitamin-B12-Mangel und der hypertrophischen Gastropathie. Negative Assoziationen sind beschrieben für die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) oder auch für bestimmte atopische Erkrankungen sowie für Asthma. (17, 19, 34)

## 1.7 Pharmakologie der medikamentösen Therapie

Aufgrund der vorbeschriebenen Mechanismen wird deutlich, dass die medikamentöse Säurehemmung und die antibiotische Beseitigung des Erregers wichtige Ansatzpunkte in der Therapie sind. Die derartige Behandlung ist die effektivste therapeutische Vorgehensweise der durch *H. pylori* verursachten Gastritis und assoziierten peptischen Ulkuskrankheit. Die Therapie der Wahl bei einer *H. pylori*-Infektion, ist die medikamentöse Eradikationstherapie bestehend aus der Gabe von einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) kombiniert mit mehreren Antibiotika. Zumeist erfolgt die Gabe von 2 bis 3 antibiotischen Wirksubstanzen in Kombination mit einem PPI über 7 – 14 Tage beispielsweise als Standard-Triple-Therapie oder als Vierfachtherapie. Es gibt jedoch auch Abweichungen unter den einsetzbaren Therapieschemata. So ist auch der Einsatz von weniger oder mehr antibiotischen Wirksubstanzen möglich. Teilweise kann auch eine gestaffelte beziehungsweise sequenzielle Gabe erfolgen, bei der zwei bestimmte Kombinationen aus PPI und Antibiotika nacheinander eingenommen werden. Eine Sonderstellung nimmt die Verwendung von Bismutsalzen in der Bismut-haltigen Vierfachtherapie ein, für welche der antibiotische Wirkmechanismus nicht geklärt ist. Ziel der Eradikationstherapie ist die vollständige Beseitigung des Erregers und die Ausheilung assoziierter Folgeerkrankungen. Inzwischen gehören auch Probiotika als Zusatzkomponente zur Verbesserung der Verträglichkeit zum Spektrum der einsetzbaren Stoffe, allerdings nicht in standardmäßiger Anwendung. (15-18, 27, 48) Im Folgenden soll eine Darstellung der pharmakologischen Eigenschaften bezüglich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der gängigen, hauptsächlich angewandten Substanzen erfolgen. Dabei werden aufgrund der Vielzahl der Möglichkeiten nicht alle verwendbaren Substanzen berücksichtigt. Eine genaue Erläuterung der möglichen Therapieschemata mit ihren Dosierungen und den zugehörigen Indikationen sowie eventuell auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden in den entsprechenden Abschnitten für die Eradikationstherapie im Gesamten weiter unten vorgenommen.

### 1.7.1 Physiologische Grundlagen der therapeutischen Ansatzpunkte

Für die Produktion der Magensäure sind die Parietalzellen verantwortlich. Sie ist neben Pepsinogenen, Lipasen, Muzinen, Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und Intrinsic Factor (IF) ein Bestandteil des Magensaftes. Bei der gebildeten Säure handelt es sich um Salzsäure (HCl). Die Parietalzellen besitzen eine Protonenpumpe, die  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase, die extrazelluläre Kaliumkationen ( $\text{K}^+$ ) gegen intrazelluläre Wasserstoffkationen ( $\text{H}^+$ ) austauscht. Diese  $\text{H}^+$ -Ionen werden im Canaliculus an der luminalen Zellseite sezerniert. Auch Chloridionen ( $\text{Cl}^-$ ) werden hier sezerniert, die vorher durch den Bikarbonat-Chlorid-Antiporter an der basalen Zellseite im Austausch mit  $\text{HCO}_3^-$  in die Zelle aufgenommen wurden. Das Enzym Carboanhydrase katalysiert dabei die Bildung von Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) aus Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) und Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und stellt dadurch die erforderlichen  $\text{H}^+$ - und  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen bereit, sodass schlussendlich die luminal sezernierten  $\text{H}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen Salzsäure bilden. Der pH-Wert schwankt je nach digestiver Phase und erreicht in Phasen starker HCl-Produktion ungefähr einen Wert von 1. Dadurch wirkt der Magensaft neben seiner Hauptfunktion der Verdauung und Zersetzung der aufgenommenen Nahrung u.a. bakterizid. *H. pylori* ist diesbezüglich durch seine Ureaseaktivität widerstandsfähig. Bei Infektion kommt es u.a. durch übermäßige Säureproduktion zur Schleimhautschädigung. Dies ist der Ansatzpunkt der Protonenpumpen-Hemmstoffe, die die Parietalzell-vermittelte HCl-Produktion hemmen. (49-51)

Der zweite pharmakologische Ansatzpunkt geht auf unterschiedliche molekularbiologische Eigenschaften des bakteriellen Organismus zurück, die durch den Einsatz von Antibiotika gehemmt werden und so die Entwicklung und Vermehrung desselben verhindern können (bakteriostatische Wirkung) oder den prokaryotischen Zelltod herbeiführen (bakterizide Wirkung). Dazu kommen für die Anwendung im Rahmen einer Eradikationstherapie innerhalb der möglichen Therapieschemata verschiedene Wirkstoffe der unterschiedlichen Substanzklassen in Frage, die im Folgenden hinsichtlich Pharmakodynamik und -Kinetik kurz näher betrachtet werden sollen. Hierzu ist die Anordnung in Form einer empirischen oder in Form einer gezielten Therapie nach Antibiotogramm möglich. Zu den häufig eingesetzten Substanzen gehören Clarithromycin (Substanzklasse: Makrolidantibiotikum), Amoxicillin (Aminopenicillin), Metronidazol (Nitroimidazol),

Tetrazyklin (Tetrazyklin), Levofloxacin (Fluorchinolon) sowie das chemische Element Bismut in Form von Salzverbindungen, das antimikrobielle Wirkung entfaltet. Angriffspunkte sind dabei u.a. die Hemmung bakterieller Ribosomen, die Störung der bakteriellen Zellwandsynthese und die Schädigung der bakteriellen DNA. In den verschiedenen Leitlinien werden neben den gängigsten Substanzen teilweise auch weitere antibiotische Wirkstoffe als Alternative empfohlen. In der Gruppe der Fluorchinolone kann bspw. auch Moxifloxacin und in der Gruppe der Nitroimidazole bspw. auch Tinidazol (amerikanischer Raum) zum Einsatz kommen. Auch Rifabutin aus der Gruppe der Tuberkulostatika findet teilweise Anwendung. In einem speziellen Therapieschema (amerikanischer Raum) kommt Nitazoxanid zum Einsatz. In Entwicklungsländern ist der Einsatz von Furazolidon zur Kostenreduktion möglich. (15, 17, 48, 49, 52, 53)

## **1.7.2 Protonenpumpeninhibitoren**

### **1.7.2.1 Pharmakodynamik**

Die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe der Medikamentengruppe der Protonenpumpeninhibitoren sind Omeprazol, Esomeprazol (S-Enantiomer von Omeprazol), Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol. Die chemischen Strukturen der Wirkstoffe sind ähnlich zueinander. Die Stoffe sind lipophile, schwach basische Benzimidazolderivate, gelangen über die Blutbahn zu den säureproduzierenden Parietalzellen und letztendlich in die Canaliculi, wo sie unter Bindung eines  $H^+$ -Ions zum zyklischen Sulfenamid umgewandelt werden, an die  $H^+$ - $K^+$ -ATPase binden und diese irreversibel hemmen. Nach der Protonierung sind die Wirkstoffe nicht mehr membrangängig. Da die Hemmung irreversibel ist, müssen erst neue ATPasen zur Säureproduktion nachgebildet werden. Bezüglich der zur Verfügung stehenden säurehemmenden Pharmaka haben die PPI den stärksten hemmenden Effekt auf die basale und stimulierte Magensäuresekretion und mindern die stimulierte HCl-Sekretion dabei um über 90%. (48, 49, 52)

### **1.7.2.2 Pharmakokinetik**

Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol lassen sich intravenös (i.v.) und per oral (p.o.) applizieren, Lansoprazol und Rabeprazol nur per oral. Für die H. pylori-Eradikationstherapie ist die p.o. Applikation von Bedeutung. Die Überführung dieser Prodrugs in die aktive Form erfolgt wie beschrieben in saurem Milieu mittels Protonierung, weshalb die Verabreichung in magensaftresistenter Form wichtig ist, um eine Resorption im Dünndarm und konsekutive Aufnahme in die Blutbahn zu gewährleisten. Da die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die orale Bioverfügbarkeit (oBV) vermindert, sollen PPI ca. 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Außerdem kann der Wirkstoff so den Wirkungsort zum Zeitpunkt der höchsten Säuresekretion erreichen, nämlich bei Nahrungsaufnahme, da nach der Medikamenteneinnahme bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration 1 – 3 Stunden vergehen. Die Halbwertszeit (HWZ) von PPI beträgt gemittelt ca. 1 Stunde. Die Eliminierung erfolgt ausschließlich metabolisch über die Cytochrom (CYP)-P450-Enzyme CYP2C19 und CYP3A4. Trotz der relativ kurzen HWZ hält die Wirkung 3-4 Tage aufgrund der irreversiblen Hemmung und erforderlichen Neusynthese der Protonenpumpe an. Ebenso lange benötigt es die maximale Säurehemmung zu erreichen, da dieser Zeitraum zur Hemmung der deutlichen Mehrzahl der Protonenpumpen erforderlich ist. (48, 49, 52)

### **1.7.3 Antibiotika**

#### **1.7.3.1 Clarithromycin**

Clarithromycin gehört zur Gruppe der Makrolidantibiotika, die durch Hemmung der Proteinsynthese des Erregers aufgrund einer Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen 70S-Ribosomen eine bakteriostatische Wirkung entfalten. Die Translation wird dadurch unterbunden und die Peptide nicht weiter verknüpft. Dieser Wirkstoff lässt sich i.v. und p.o. applizieren. Da die Einnahmeform der Eradikationstherapie p.o. erfolgt, ist auch für diesen Wirkstoff sowie für alle weiteren die orale Applikation von Bedeutung. Clarithromycin erreicht ähnlich den PPI maximale Plasmakonzentrationen nach 1 – 3 Stunden. Die Resorption wird kaum

durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Die HWZ beträgt knapp 5 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt überwiegend hepatisch und die Eliminierung zumeist biliär. (48, 49, 52)

### **1.7.3.2 Amoxicillin**

Amoxicillin gehört zur Gruppe der Aminopenicilline, die zu den  $\beta$ -Laktam-Antibiotika zählen und entfaltet seine bakterizide Wirkung über den  $\beta$ -Laktam-Ring. Der Wirkstoff bindet dadurch aufgrund einer ähnlichen chemischen Struktur zum Substrat der bakteriellen Transpeptidase an ebendiese und verhindert die enzymatische Verknüpfung der Peptidoglykan-Struktur und somit die Zellwandsynthese. Die Applikationsform ist per oral, die orale Bioverfügbarkeit dabei gut. Die HWZ beträgt in etwa 1,5 Stunden. Der Wirkstoff wird überwiegend renal eliminiert. (48, 49, 52)

### **1.7.3.3 Metronidazol**

Metronidazol ist Vertreter der Gruppe der Nitroimidazole, die sich bezüglich der chemischen Struktur durch einen Imidazolring mit freier Nitrogruppe auszeichnen und durch Schädigung der bakteriellen DNA bakterizid wirken. Dabei kommt es unter vornehmlich anaeroben Bedingungen durch chemische Reaktion der Nitrogruppe zur Bildung toxischer Moleküle und in Folge zur Adduktbildung von Basenpaaren. Metronidazol kann u.a. p.o. und i.v. appliziert werden. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr gut und gleicht der intravenösen. Die HWZ liegt bei 6 – 8 Stunden. Metronidazol wird hepatisch metabolisiert und anschließend renal eliminiert. (48, 49, 52)

### **1.7.3.4 Bismut**

Dieses chemische Element wird als Salzverbindung in Kombination mit zwei Antibiotika und einem PPI zur Therapie angewandt. Dabei handelt es sich meist um die spezielle Wirkstoffzusammensetzung von Bismut-Kalium-Salz, Metronidazol und Tetrazyklin in einer Hartkapsel vereint, die in Kombination mit Omeprazol

angeboten wird (Handelsname Pylera®). Die genauen Mechanismen der hemmenden Wirkung von Bismut auf Bakterien sind nicht gänzlich geklärt. (48)

#### **1.7.3.5 Tetrazyklin**

Tetrazyklin gehört zur Gruppe der Tetrazykline und ist die Grundsubstanz, auf der die anderen Wirkstoffe dieser Klasse basieren. Es entfaltet die bakteriostatische, antibiotische Wirkung über die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA. Die enterale Resorption von Tetrazyklin nach oraler Einnahme ist nur mäßig gut, neuere Substanzen dieser Antibiotikagruppe weisen bessere Resorptionsraten auf. Die Halbwertszeit von Tetrazyklin beträgt 8-10 Stunden, die Eliminierung erfolgt vorwiegend renal in aktiver Form. (48, 49, 52)

#### **1.7.3.6 Levofloxacin**

Levofloxacin gehört zur Gruppe der Fluorchinolone, die sich von der 4-Chinolonecarbonsäure ableiten und an 6. Stelle der Grundstruktur ein substituiertes Fluoratom besitzen, wodurch die antibiotische Wirksamkeit gesteigert wird. Levofloxacin ist das S-Enantiomer von Ofloxacin und wirkt wie andere Vertreter dieser Gruppe über Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen II und IV bakterizid. Diese Topoisomerasen sind ungehemmt normalerweise durch Faltung, Verdrillung und Verpackung der bakteriellen DNA für den regelrechten Ablauf von DNA-Replikation und -Transkription verantwortlich. Levofloxacin kann p.o. oder i.v. verabreicht werden. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr gut (>95%) und die Halbwertszeit beträgt in etwa 7 Stunden. Die Eliminierung des Wirkstoffes erfolgt überwiegend renal. (48, 49, 52)

### **1.8 Resistenzen**

Resistenzen gegen die oben aufgeführten, zur Eradikationstherapie verwendeten antibiotischen Wirkstoffe können den angestrebten Therapieerfolg beeinträchtigen. Die regional vorliegenden Resistenzraten gegen die verschiedenen Antibiotika sind

global mitunter sehr variabel. In vielen Regionen konnte zuletzt ein relevanter Anstieg dieser Raten beobachtet werden, wodurch die Wirksamkeit der Standardtherapien weiter eingeschränkt wird. Ein Anstieg der Resistenzen von *H. pylori* wird vor allem durch den Einfluss vorausgegangener Antibiotikaeinnahmen beeinflusst. Beispielsweise gibt es Beobachtungen, dass vorliegende Clarithromycinresistenzen mit der vorherigen Einnahme von Makrolidantibiotika assoziiert sind. Ein Therapieversagen kann die weitere Resistenzbildung fördern. (54) Für fast alle Regionen der Welt konnte in der Gesamtbetrachtung einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse zur globalen Resistenzlage von *Helicobacter pylori* eine primäre und sekundäre Resistenzrate gegenüber den Antibiotika Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin von über 15% beobachtet werden. (26)

„Resistance of *H. pylori* to antibiotics has reached alarming levels worldwide, which has a great effect on efficacy of treatment“ (26)

Einzelheiten zur Resistenzlage und wie dadurch die Therapieentscheidung beeinflusst wird, werden in nachfolgenden Kapiteln besprochen.

## 1.9 Probiotika

Probiotika stellen eine Möglichkeit dar, die medikamentöse Therapie der *H. pylori*-Infektion zu ergänzen, um die Eradikationsraten zu erhöhen und Nebenwirkungen der antibiotischen Substanzen zu reduzieren. Dabei handelt es sich um lebende Mikroorganismen, die in verschiedenen Arzneiformen wie beispielsweise Flüssigkeiten oder Tabletten verabreicht werden können. Sie können u.a. einen positiven Einfluss auf das Darmmikrobiom nehmen, indem sie eine Störung des Gleichgewichtes durch die eingenommenen Antibiotika verhindern und so das Auftreten entsprechender Nebenwirkungen wie beispielsweise Diarrhoe verringern. Zu Grunde liegende positive Effekte hinsichtlich des Eradikationserfolgs der durch Probiotika supplementierten antibiotischen Therapie, werden u.a. auf eine Hemmung des Wachstums von *H. pylori* und der Kolonisierung des Magens zurückgeführt. Auch positive Einflüsse auf Gewebereaktion und Immunantwort

sollen eine Rolle spielen. Zu den eingesetzten Gattungen zählen u.a. Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Lactococcus, Enterococcus sowie Bacillus. Eine standardmäßige Anwendung ist derzeit nicht empfohlen und Faktoren wie optimale Dosierung und Dauer sowie durch die eingesetzten Probiotika hervorgerufene Nebenwirkungen bzw. Auswirkungen sollten noch weiter untersucht werden. (55)

## 2 Methoden

Zur Beantwortung der aufgestellten wissenschaftlichen Fragestellung ist im Rahmen dieser Arbeit eine systematische Literaturrecherche durchgeführt worden. Zur Gewinnung und Darstellung allgemeiner, grundlegender Informationen über die Thematik sind Standardlehrwerke nach entsprechenden Inhalten durchsucht worden. Für die weiterführende, gezielte Literaturrecherche zur Gewinnung ausführlicher, aktueller wissenschaftlicher Ergebnisse bezüglich der Thematik, wurde die medizinische Literaturdatenbank PubMed nach betreffenden Studien, Leitlinien und weiteren relevanten Veröffentlichungen durchsucht. Für die Gegenüberstellung der aktuellen Therapieempfehlungen wurden dabei die verschiedenen, ausgewählten Leitlinien miteinander verglichen und dargestellt. Zur Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und Bedeutung der Resistenzlage für diese, wurden diesbezügliche Daten recherchiert, miteinander verglichen und dargestellt. Die Ergebnisse der Recherche werden in den entsprechenden Kapiteln zur Therapie und zur Resistenz von *H. pylori* zusammenfassend dargestellt. Dabei wurden ergänzend zum Haupttext recherchierte Daten und Empfehlungen zur Erläuterung in Abbildungen und Tabellen wiedergegeben.

Im speziellen wurden folgende Leitlinien näher untersucht: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis; S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften; Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report; ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie (engl.: American College of Gastroenterology, ACG); The Toronto Consensus for the

## **3 Resistenzlage und Einflussfaktoren**

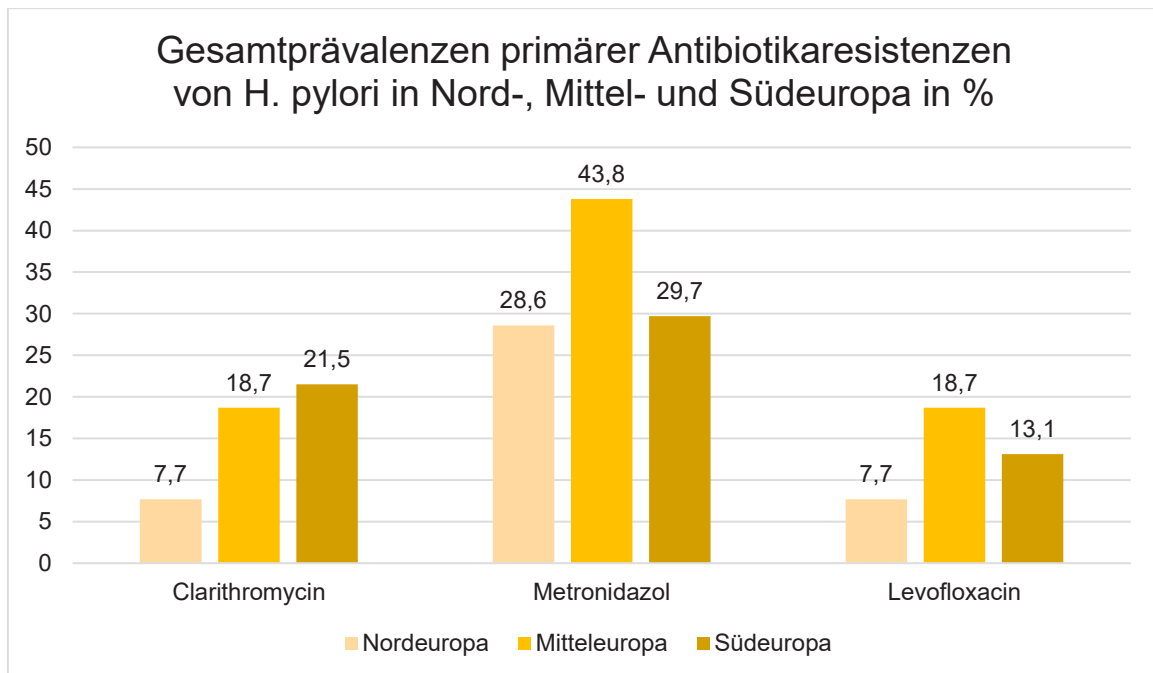
### **3.1 Resistenzlage**

#### **3.1.1 Europa**

Im Jahr 2013 veröffentlichte Daten einer Studie mit Bezug auf die primären Antibiotikaresistenzraten von Helicobacter pylori für 18 verschiedene Länder in Europa, ergeben für die gemittelten primären Resistenzraten von H. pylori hinsichtlich Metronidazol 34,9%. Für Clarithromycin sind 17,5% beschrieben und für Levofloxacin 14,1%. Für Clarithromycin gibt es dabei einen Anstieg von Nord nach Süd, wohingegen für Metronidazol und Levofloxacin die höchsten Resistenzraten in Mittel- bzw. Westeuropa zu finden sind. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie keine gesammelten Daten für Osteuropa berücksichtigt wurden. Für alle drei vorgenannten Wirkstoffe sind die Antibiotikaresistenzen in den jeweiligen nördlichen Regionen am geringsten. Metronidazol ist dabei das Antibiotikum, dass in allen drei analysierten Regionen, nämlich Nord-, Mittel- und Südeuropa, die jeweils insgesamt höchsten Raten aufweist (28,6 %, 43,8% und 29,7%). Der Höchstwert für Clarithromycin liegt mit 21,5% in Südeuropa und für Levofloxacin mit 18,6% in der mitteleuropäischen Region. Für eine genaue Gegenüberstellung der primären Gesamtprävalenzen dieser drei Antibiotika in Europa siehe Abbildung 2. Primäre Resistenzen für Amoxicillin (0,7%), Tetracyclin (0,9%) und Rifabutin (1,1%) sind dabei vergleichsweise kaum beschrieben. Für das in der Standard-Triple-Therapie verwendete Clarithromycin liegt mit 36.6% die Resistenz in Österreich relativ hoch, beispielsweise verglichen mit 5,6% in den Niederlanden. (56) Im Vergleich zu einer 2001 veröffentlichten Studie, in der u.a. die gemittelten Gesamtprävalenzen für Clarithromycin und Metronidazol in Europa analysiert wurden, ergibt sich ein deutlicher Anstieg für Clarithromycin, wohingegen der leichte Anstieg bezüglich Metronidazol eher auf ein gleichbleibendes, jedoch unverändert

hohes Niveau hindeutet. Die Clarithromycinresistenz lag zum damaligen Zeitpunkt noch bei 9,9% und die für Metronidazol bei 33,1%. Resistenzen bezüglich Levofloxacin waren zum damaligen Zeitpunkt nicht Gegenstand der Untersuchungen. (57)

Abbildung 2: Gesamtprävalenzen primärer Antibiotikaresistenzen von *H. pylori* in Nord-, Mittel- und Südeuropa nach Daten einer 2013 veröffentlichten, multizentrischen Studie zu den Resistenzen in 18 verschiedenen europäischen Ländern (56)



### 3.1.2 Asiatisch-pazifischer Raum

Im asiatisch-pazifischen Raum ist für das Vorliegen der gemittelten Gesamtprävalenzen im Rahmen einer Meta-Analyse von Daten aus 24 verschiedenen Ländern in Bezug auf eine primäre Clarithromycinresistenz mit 17% eine ähnlich hohe Rate beschrieben. Mit 18% für das Fluorchinolonantibiotikum Levofloxacin ist das Auftreten von Resistenzen etwas höher als, wie zuvor beschrieben, in Europa und im auch im Vergleich zu Clarithromycin. Auch hier ist die Gesamtprävalenz von Resistenzen bei Metronidazol mit 44% am höchsten und in Bezug auf Europa ungefähr 9% höher. Ebenfalls weisen Amoxicillin (3%) und Tetracyclin (4%) deutlich geringere Raten als die anderen Antibiotika auf, allerdings drei- bis viermal Höhere in Relation zu den europäischen Regionen. Für beide Regionen ist ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten für Clarithromycin und

Levofloxacin über mehr als ein Jahrzehnt beschrieben. Metronidazol weist hingegen geringe Veränderungen auf einem unverändert hohen Niveau auf. (56, 58)

### **3.1.3 Nordamerika**

In einer Studie aus dem Jahr 2015 zur H. pylori-Resistenzlage aus den vereinigten Staaten wurden insgesamt 7 Patientinnen und 128 Patienten untersucht. Nur etwas weniger als die Hälfte (ca. 48%) der H. pylori-Stämme war dabei empfindlich für alle 5 untersuchten Antibiotika. Folgende Resistenzraten konnten ermittelt werden: Clarithromycin 16,4%, Metronidazol 20,3%, Levofloxacin 31,3%, Tetrazyklin 0,8% und Amoxicillin 0%. (59) In einer anderen Übersichtsarbeit zur globalen Resistenzlage von H. pylori wurden in der Gesamtanalyse für Nordamerika folgende Raten ermittelt: Clarithromycin 30,8%, Metronidazol 30,5%, Levofloxacin 19%, Amoxicillin 2% und Tetrazyklin 0%. Dabei wurden insgesamt Daten zu 818 H. pylori-Isolaten, aus drei verschiedenen Studien stammend, berücksichtigt. Eine bezugnehmend auf Kanada, eine bezugnehmend auf Alaska und eine bezugnehmend auf Mexiko. (60)

### **3.1.4 globale Resistenzlage**

Daten aus einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse zur globalen Lage der Resistenzen von H. pylori gegen Antibiotika ergaben die insgesamt höchsten primären Resistenzen für Clarithromycin in der Westpazifikregion (34%), unmittelbar gefolgt von der östlichen Mittelmeerregion (33%). Metronidazol betreffend ist die Häufigkeit in Afrika am größten (91%), wobei hier jedoch die wenigsten Daten für eine Auswertung vorlagen, gefolgt von der östlichen Mittelmeerregion (56%) und Südostasien (51%). In Bezug auf Levofloxacin findet sich der höchste Wert in Südostasien (30%). In nahezu allen Regionen sind die Raten für Amoxicillin und Tetrazyklin unter 5%. Die Resistenzen sind dabei in der Gesamttendenz im Steigen begriffen. In nahezu allen ausgewerteten Regionen dieser Meta-Analyse lagen die primären und sekundären Gesamtprävalenzen der Resistenzen für Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin über 15%. Es wurden hierzu Daten von insgesamt 178 entsprechenden Studien aus 65

verschiedenen Ländern ausgewertet und aufgeteilt nach den einzelnen WHO-Regionen Europa, östliche Mittelmeerregion, westpazifische Region, Südostasien, Amerika und Afrika dargestellt. Für eine genaue Gegenüberstellung der gemittelten Gesamtprävalenzen der primären und sekundären Antibiotikaresistenzen sowie der Entwicklung der Prävalenzen über die Zeit siehe Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5. (26)

Abbildung 3: Gesamtprävalenzen primärer Antibiotikaresistenzen von *H. pylori* gegen Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse gruppiert nach WHO-Regionen dargestellt (26)

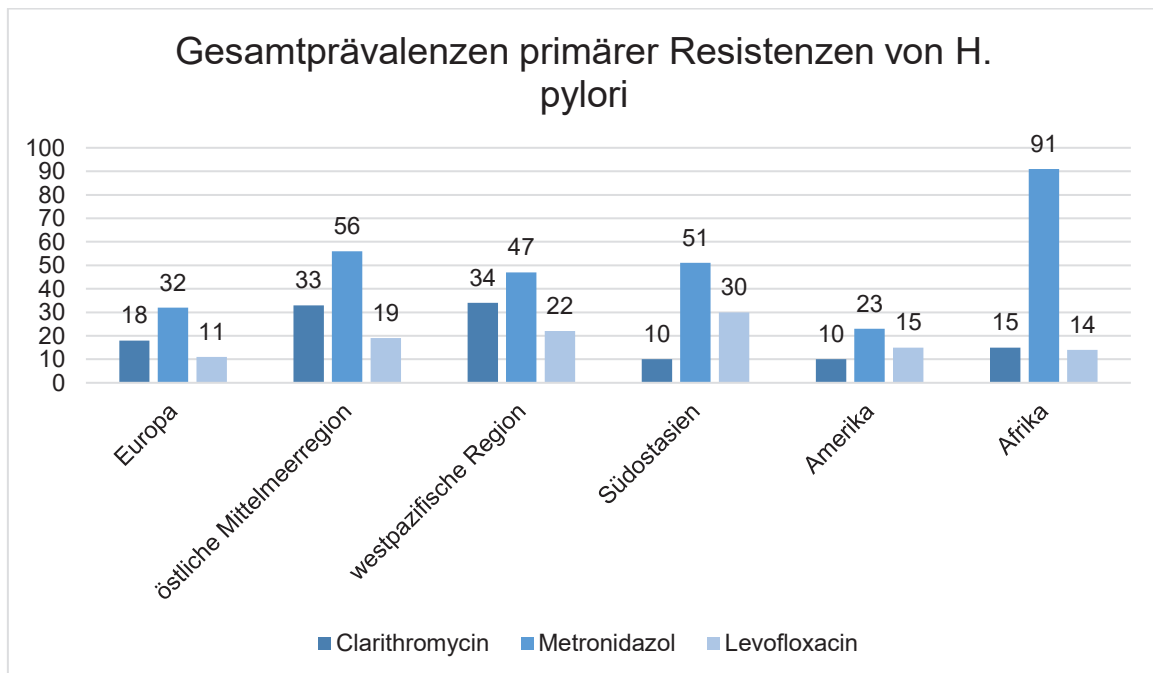


Abbildung 4: Gesamtprävalenzen sekundärer Antibiotikaresistenzen von *H. pylori* gegen Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse gruppiert nach WHO-Regionen dargestellt (26)

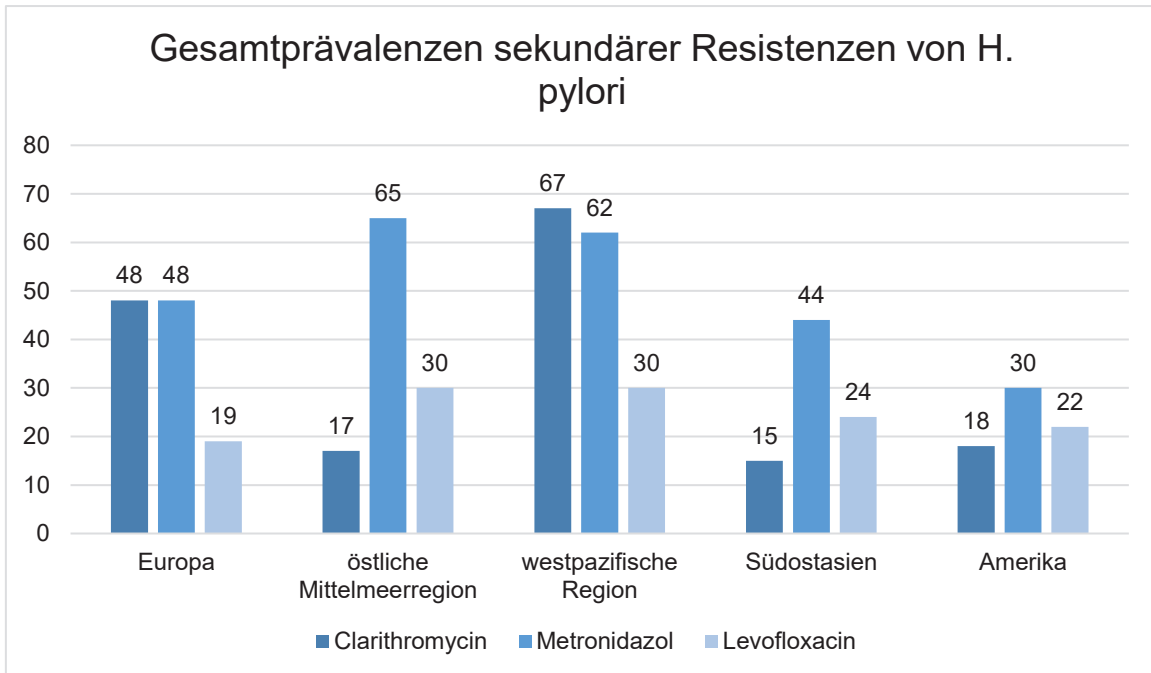
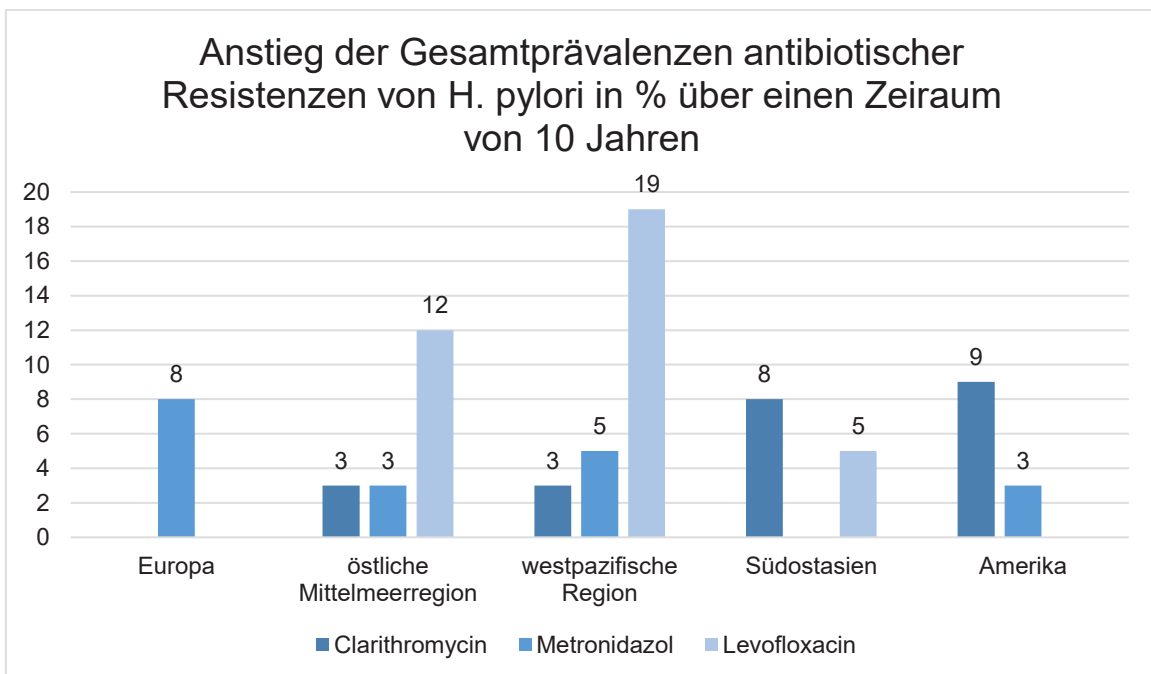


Abbildung 5: Anstieg der Gesamtprävalenzen (ausschließlich angestiegene Prävalenzen dargestellt) antibiotischer Resistenzen von *H. pylori* in % über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Daten einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse (26)



Aus den obigen Abbildungen lässt sich erkennen, dass die sekundären Resistenzen zumeist deutlich höher sind als die primären. Auch ist im Zeittrend ein Ansteigen der meisten Resistenzen in den verschiedenen Regionen zu erkennen. (26)

In einer anderen, 2015 veröffentlichten Analyse zur globalen Resistenzlage wurden insgesamt 87 Studien aus Europa, Asien, Amerika und Afrika auf die Resistenzraten von *H. pylori* hin untersucht. Insgesamt ergaben sich dabei in der Gesamtbetrachtung Prävalenzen von 47,22% für das Vorliegen einer Metronidazolresistenz, 19,74% Clarithromycin betreffend, 18,94% hinsichtlich Levofloxacin, 14,67% für Amoxicillin, 11,7% bei Tetrazyklin, 11,5% bezüglich Furazolidon und 6,75% im Hinblick auf Resistenzen von *H. pylori* gegen Rifabutin. Die hohen Gesamtraten für Amoxicillin und Tetrazyklin gehen dabei vor allem auf das Auftreten hoher Prävalenzen auf dem afrikanischen Kontinent zurück. (60)

## **3.2 Einflussfaktoren der Resistenzlage**

### **3.2.1 Einfluss von Antibiotika**

Die Resistenz gegenüber den verwendeten Antibiotika kann, je nach eingesetzten Substanzen, mit der Anzahl der bereits erfolgten Vorbehandlungen, im Sinne von Eradikationstherapien, ansteigen. So konnte in einer Studie mit *Helicobacter*-Stämmen von 66 Patientinnen und Patienten, die auf das Vorliegen von Antibiotikaresistenzen untersucht wurden, ein jeweiliges Ansteigen der Resistenzrate nach bereits erfolgter einmaliger bzw. mehrfacher Eradikationstherapie für Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin nachgewiesen werden. Die primären Resistenzraten bei Patientinnen und Patienten mit keiner vorausgegangenen Eradikationstherapie lagen für Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin bei 6,9%, 17,2% bzw. 13,8%. Nach einer vorausgegangenen Therapie lagen diese bei 53,8%, 69,2% bzw. 23,1% und nach zwei vorausgegangenen Therapien bei 83,3%, 83,3% bzw. 33,3%. Dieser Effekt konnte für Amoxicillin und Tetracyclin nicht nachgewiesen werden. (61)

Diese Erkenntnis, dass die Anzahl der Vorbehandlungen ein wesentlicher Faktor für das Vorliegen bzw. Ansteigen von Resistenzen ist, konnte auch in einer anderen Arbeit gewonnen werden. In der entsprechenden Studie aus Deutschland wurden

Antibiogramme von 1651 verschiedenen *H. pylori*-Kulturen ausgewertet. Die Daten stammten dabei aus 17 verschiedenen mikrobiologischen Zentren verschiedener Regionen. Für das Vorliegen primärer Resistenzen, bei noch nicht erfolgter Vorbehandlung, ergaben sich Prävalenzen von 6,7% für Clarithromycin, 29,4% für Metronidazol und 14,0% für Ciprofloxacin/Levofloxacin. Nach einer erfolgten Therapie lagen diese bei 58,5%, 48,2% bzw. 20,6%. Nach zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien lagen die Resistenzraten bei 78,2%, 65,6% bzw. 23,3%. Hierbei konnte auch ein genereller Anstieg von primären Resistenzen gegen Clarithromycin und Metronidazol über den Beobachtungszeitraum von ungefähr 11 Jahren ausgemacht werden. Wurden in den Jahren 2001/2002 noch 4,8% für Clarithromycin und 22,3% für Metronidazol bestimmt, so ergaben sich Raten von 10,9% bzw. 35,6% in den Jahren 2011/2012. Für Fluorchinolonresistenzen und für duale Resistenzen für Clarithromycin kombiniert mit Metronidazol konnte kein solcher Trend festgestellt werden. Für Tetracyclin und Amoxicillin waren wenig bis keine Resistenzen vorhanden. (62)

Auch die Einnahme von Antibiotika aufgrund anderer Erkrankungen kann Einfluss auf die Resistenzbildung nehmen. So wurde beispielsweise in der bereits erwähnten Studie zur Resistenzlage in Europa ein Zusammenhang zwischen der vorausgegangenen Einnahme von Azithromycin und Clarithromycinresistenzen oder der Einnahme von Fluorchinolonen und Levofloxacinresistenzen ermittelt. Makrolidantibiotika und Fluorchinolone werden am häufigsten in den südlichen europäischen Ländern eingenommen, wohingegen in Nordeuropa die geringsten Einnahmeraten zu finden sind. Die Resistenzraten in Nordeuropa sind deutlich geringer als in Südeuropa. (56)

### **3.2.2 weitere Einflussfaktoren**

In der oben angeführten Studie aus Europa konnten noch weitere Einflussfaktoren für das Auftreten höherer Resistenzraten von *H. pylori* beobachtet werden. So ist es mitunter von bedeutendem Einfluss, aus welcher Region Patientinnen und Patienten gebürtig stammen und auch in welcher Region sie leben. Im Vergleich zu Nordeuropa ist das Risiko für Clarithromycin- und Levofloxacinresistenzen für eine gebürtige Herkunft aus Mittel- (OR: 2.98 bzw. 3.98) und Südeuropa (OR: 2.71 bzw.

2.20) deutlich erhöht. Außerdem war dies auch bei gebürtiger Herkunft aus dem nicht-europäischen Ausland zu beobachten (OR: 2.74, 3.22 und 1.75 für Clarithromycin, Levofloxacin und Metronidazol). Dies konnte auch für Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz in Mittel- und Südeuropa beobachtet werden (OR: 2.51 bzw. 3.06 bezüglich Clarithromycin in Mittel- und Südeuropa; OR: 2.26 bezüglich Levofloxacin in Mitteleuropa). Für Metronidazol ergab sich ein erhöhtes Risiko für Mitteleuropa (OR: 1.77). Außerdem waren Frauen häufiger von einer Clarithromycin- oder Metronidazolresistenz betroffen (OR: 1.40 bzw. 1.59). Auf eine Levofloxacin hatte ein höheres Alter (> 50 a) von Patientinnen und Patienten Einfluss (OR: 1.41). (56)

In einer 2018 veröffentlichten Studie aus China, primäre H. pylori-Antibiotikaresistenzen betreffend, konnte ebenso ein Einfluss zugehöriger Faktoren wie Region, Geschlecht und Alter beobachtet werden. Außerdem spielte das Vorhandensein einer Gastritis eine Rolle für die Resistenzlage. Hier waren beispielsweise die Resistenzraten in der nord-östlichen Region Chinas relativ hoch. Für Frauen konnte, gegensätzlich zur vorgenannten Studie, ein erhöhtes Risiko für Resistenzen gegen Fluorchinolone (Levofloxacin und Moxifloxacin) beobachtet werden. Hinsichtlich des Alters wiesen jüngere Patientinnen und Patienten (< 40 a) geringere Resistenzraten für Clarithromycin, Azithromycin, Levofloxacin und Moxifloxacin auf. Resistenzen gegen Fluorchinolone waren bei Vorliegen einer Gastritis häufiger anzutreffen verglichen mit Resistenzen bei Patientinnen und Patienten mit Duodenalulzera. (63)

In einer weiteren Studie aus China wurde ebenfalls weibliches Geschlecht als ein Einflussfaktor bezüglich eines erhöhten Risikos von Metronidazol- und Levofloxacinresistenzen bei H. pylori (OR: 1.50 bzw. 1.52) beobachtet. Für Clarithromycin lagen höhere Resistenzraten bei Patientinnen und Patienten vor, wenn keine peptische Ulkuskrankheit nachzuweisen war (OR: 1.82). In der älteren Altersgruppe (36-50 a) wurde eine höhere Rate für Levofloxacinresistenzen beobachtet (OR: 1.20). Für das erhöhte Risiko bei weiblichem Geschlecht beispielsweise, wird in dieser Studie die antibiotische Behandlung gynäkologischer Erkrankungen als zu Grunde liegende Ursache diskutiert. (64)

### 3.2.3 Prätherapeutische Resistenztestung

Bezüglich einer prätherapeutischen Resistenztestung gibt es teilweise leicht unterschiedliche Empfehlungen in den berücksichtigten Leitlinien. Im Kyoto Global Consensus Report wird die Empfehlung ausgesprochen, dass im Idealfall ein individuelles Antibiogramm zur Therapie verwendet werden sollte. Ansonsten sollen regionale Resistenzraten berücksichtigt werden. Für die empirische Therapie sollten dabei nur Therapieschema mit Eradikationsraten von nachweislich > 90% verwendet werden. (7) Die Leitlinie der DGVS empfiehlt nach zweimaligem Therapieversagen eine Resistenztestung durchzuführen. Bei Durchführung einer empirischen Erst- und Zweitlinientherapie sollen Einflussfaktoren für ein erhöhtes Resistenzrisiko für Clarithromycin, wie Herkunftsland oder frühere Behandlungen mit Makrolidantibiotika, berücksichtigt werden. Eine Standard-Triple-Therapie soll nur bei primären regionalen Clarithromycinresistenzraten < 20% angewandt werden. Die Eradikationsraten der verwendeten Therapieschema sollen > 80% liegen. (17) Im Maastricht V/Florence Consensus Report liegt die Grenze für die empirische Triple-Therapie bei regionalen Clarithromycinresistenzen von 15%. Andernfalls soll eine solche Therapie nur bei vorliegendem Antibiogramm erwogen werden. Die vorraussichtliche Eradikationsrate eines Therapieschemas kann nach den Empfehlungen anhand der regionalen Prävalenz entsprechender Resistenzen abgeschätzt werden. Nach erstmaligem Therapieversagen soll, wenn eine Endoskopie durchgeführt wird, eine Resistenztestung erfolgen, sofern eine andere Therapie als die Bismut-haltige Vierfachtherapie erwogen wird. Nach zweimaligem Therapieversagen gibt es die definitive Empfehlung zur individuellen Resistenztestung. (16) In den Leitlinien der ACG wird die Praktikabilität der Resistenztestung für Erst- und mögliche Folgetherapien diskutiert und ob diese Vorgehensweise einer empirischen Therapie überlegen ist, auch da in Nordamerika weitaus weniger Daten zur Resistenzlage für die empirische Therapieentscheidung zur Verfügung stehen als beispielsweise in Europa. Diese Vorgehensweise scheint jedoch nicht kosteneffektiv, was sich durch die Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur Resistenztestung ändern könnte. Derzeit wird, wie auch in den anderen Leitlinien, eine empirische Therapie unter Berücksichtigung lokaler Daten zur Resistenzlage und vorausgegangen Antibiotikaexpositionen empfohlen. (15) Auch im Toronto Consensus Report wird über die Vor- und Nachteile zwischen

empirischer Therapie und gezielter Therapie nach Antibiogramm diskutiert. Es ist derzeit oft nicht praktikabel oder möglich alle Patientinnen und Patienten einer Resistenztestung zu unterziehen. Studiendaten zeigen jedoch eine Überlegenheit der gezielten Therapie. Deshalb wird empfohlen, falls eine Endoskopie durchgeführt wird, eine Resistenztestung durchzuführen. Auch hier soll die empirische Therapieentscheidung auf den regionalen Daten beruhen. (27) In einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse zum Vergleich der empirischen und gezielten Therapie einer H. pylori-Infektion, konnte ein Vorteil für die gezielte Therapie nach Antibiogramm gegenüber der empirischen Standard-Triple-Therapie (7-10 d) nachgewiesen werden. (65) In einer anderen 2016 veröffentlichten Meta-Analyse konnte ebenfalls eine Überlegenheit der gezielten Therapie gegenüber der empirischen Therapie in der Gesamtanalyse nachgewiesen werden (RR: 1.16). Für den Vergleich zwischen gezielter und empirischer Zweitlinientherapie ergab sich dieser Vorteil nicht. (66) Dahingegen konnte beispielsweise in einer 2019 veröffentlichten Studie zum Vergleich einer gezielten Therapie mit einer modifizierten empirischen Bismut-haltigen Vierfachtherapie, mit Amoxicillin anstelle von Tetrazyklin, kein Vorteil für die gezielte Therapie beobachtet werden. (67)

## **4 Medikamentöse Therapie der H. pylori-Infektion**

### **4.1 Indikationen**

Bevor eine Entscheidung für eine eventuell notwendige Eradikationstherapie einer H. pylori-Infektion getroffen wird, muss zunächst eine Auseinandersetzung mit den bestehenden Indikationen für eine Therapieentscheidung stattfinden, da der Nutzen der darauffolgenden Behandlung gegeben sein sollte und potenziell vermeidbare Nebenwirkungen umgangen werden sollten. (17) Es gibt zwar die generelle Empfehlung, jede Infektion einer Therapie zuzuführen (7, 15), jedoch wird in Ländern geringer Prävalenz keine allgemeine Testung nahegelegt, weshalb festgelegte Indikationen zur gezielten Diagnostik mit anschließender Therapie führen sollen. (15, 17)

„H. pylori infected individuals should be offered eradication therapy, unless there are competing considerations.“ (7)

„Since all patients with a positive test of active infection with H. pylori should be offered treatment, the critical issue is which patients should be tested for the infection [...].“ (15)

Es gibt verschiedene Behandlungsindikationen der Eradikationstherapie bei Auftreten bestimmter gastraler und extragastraler Erkrankungen, die durch eine H. pylori-Infektion bedingt sein bzw. mit dieser in Verbindung gebracht werden können. Diese Indikationen differieren hinsichtlich des Empfehlungsgrades. Dabei kann insgesamt zwischen starken, mäßigen und schwachen Empfehlungen für eine vorliegende Therapieindikation unterschieden werden. Diese Einteilung beruht u.a. auf Unterschieden hinsichtlich wissenschaftlicher Evidenz und klinischem Nutzen der jeweiligen Indikationen. Für eine Übersichtsdarstellung der Indikationen mit den jeweils entsprechenden Empfehlungsgraden siehe Tabelle 1. Es handelt sich hierbei um eine zusammenfassende Abbildung der in den berücksichtigten Leitlinien empfohlenen Indikationen. Manche Indikationen spiegeln sich nicht in allen Leitlinien wieder oder werden sogar nur vereinzelt berücksichtigt. Die angegebenen Empfehlungsgrade beruhen auf einer Zusammenschau aller berücksichtigten Empfehlungen. (7, 15-18)

*Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieindikationen der Eradikationbehandlung einer H. pylori-Infektion (7, 15-18)*

<b><u>Therapieindikation</u></b>	<b><u>Empfehlungsgrad</u></b>
<b><u>assoziierte gastrale Erkrankungen:</u></b>	
positiver Infektionsnachweis	überwiegend stark
H. pylori-Gastritis	überwiegend stark
peptische Ulkuskrankheit	stark
MALT-Lymphom	stark
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	schwach
Magenfrühkarzinom	stark
Krebsprävention	stark – mäßig*
Dyspepsie	überwiegend stark
lymphozytäre Gastritis	insgesamt schwach
hypertrophische Gastropathie	insgesamt schwach
Dauermedikation mit ASS oder NSAID	stark – mäßig
Langzeiteinnahme von PPI	stark – mäßig
<b><u>assoziierte extragastrale Erkrankungen:</u></b>	
Eisenmangelanämie	mäßig - schwach
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	insgesamt mäßig
Vitamin-B12-Mangel	schwach

\*Ergänzungen: Krebsprävention: je nach Risikosituation/-faktoren

Wie in den oben genannten Indikationen dargestellt, wird die Eradikationstherapie auch bei alleinigem, positivem Infektionsnachweis ohne morphologisches oder symptomatisches Korrelat in nahezu allen Leitlinien empfohlen, da die Durchführung einer Behandlung u.a. aus Gründen präventiver Erwägungen, insbesondere im Hinblick auf die Prävention maligner Folgeerkrankungen, ungeachtet eventueller Infektions-assoziiierter Begleiterscheinungen, befürwortet wird. Auch andere potenzielle Folgeerscheinungen einer Infektion können so vermieden werden. Außerdem spielt der Mensch als Hauptübertragungsreservoir in diesen Überlegungen eine Rolle, da durch die antibiotische Therapie Betroffener hinsichtlich der Transmission präventive Effekte zu erzielen sind. Wie bereits angedeutet, stellt sich dadurch unter anderem die Frage, nach welcher Strategie der Infektionsnachweis geführt werden sollte. Dafür sind die aufgeführten Indikationen bedeutend, da sich in diesen Fällen die Durchführung einer gezielten Diagnostik auf das Vorliegen einer H. pylori-Infektion empfiehlt und sich daraus die direkte therapeutische Konsequenz ergibt. Dieser Umstand ist deshalb

erwähnenswert, da eine generelle Testung auf das Vorhandensein des Erregers im Sinne eines allgemeinen Screenings vor allem in Ländern niedriger Prävalenz nicht angezeigt ist und so im Allgemeinen nur bei Vorliegen der genannten Indikationen gezielt getestet und therapiert wird. In Regionen mit hoher Inzidenz dieser Infektionserkrankung und hoher Inzidenz von Magenkrebs hingegen, kann ein allgemeines Screening mit anschließender Therapie eine geeignete Strategie zur Vermeidung ebendieser Folgeerkrankung darstellen. (7, 15, 17, 18)

#### **4.1.1 Gastrale H. pylori-assoziierte Erkrankungen**

##### **4.1.1.1 H. pylori-Gastritis**

Wie eingangs bereits erwähnt, kann die H. pylori-Infektion und die Reaktion der Magenschleimhaut in Form einer Gastritis symptomlos verlaufen oder durch unspezifische Symptomatik und Transmission in früher Kindheit häufig unentdeckt bleiben. Nach der akuten Gastritis folgt zumeist der Übergang in die chronisch-aktive Gastritis, die ebenso asymptomatisch verlaufen kann. (4, 31, 34) Da jeder Infektionsnachweis prinzipiell eine Behandlungsindikation darstellt (7, 15), sollen nach Möglichkeit auch Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer H. pylori-Gastritis therapiert werden. (17) Folglich gibt es die Empfehlung, den Keim unabhängig der Symptomatik zu eradizieren. Die Erkrankung kann neben dem asymptomatischen Verlauf u.a. durch dyspeptische Beschwerden und durch die chronische Entzündung, die weitere symptomatische Schädigungen hervorrufen kann, auffällig werden. Diese spezifischen Entitäten werden in den nachfolgenden Indikationen näher behandelt und sind jeweils Anlass für spezifische Diagnostik und Therapie. Da allgemeine Screen-and-treat-Strategien zum Teil empfohlen werden, aber keine generelle Anwendung finden, bleiben zwangsläufig einige der Infektionen unentdeckt.

Bei asymptomatischen Betroffenen soll die Therapie erfolgen, bevor atrophische Schleimhautveränderungen auftreten, da das Krebsrisiko mit dem Ausmaß der atrophischen Veränderungen positiv korreliert. Der präventive Erfolg der Eradikationstherapie bezüglich der Vermeidung einer Neoplasie ist von ebendiesem Ausmaß der atrophischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Behandlung

abhängig. Deshalb sollten Screen-and-treat-Strategien zu einem Zeitpunkt angewandt werden, an dem Patientinnen und Patienten noch keine Atrophien und intestinale Metaplasien entwickelt haben und die Neuinfektionsrate gering ist. Dabei sollten epidemiologische Faktoren wie Krebsinzidenz und Prävalenz der Infektion berücksichtigt werden. Allgemeine Vorteile der Behandlung sind außerdem die Verhinderung der Entwicklung weiterer Schleimhautschädigungen, die Vermeidung oder Abmilderung von Folgeerkrankungen und die Abwendung einer weiteren Transmission auf andere Individuen. (7)

#### **4.1.1.2 Peptische Ulkuskrankheit**

Eine eindeutige Indikation für die medikamentöse Behandlung einer Helicobacter-pylori-Infektion zur Eradikation des Erregers, ist die gleichzeitig bestehende peptische Ulkuskrankheit einhergehend mit Ulkus duodeni und bzw. oder Ulkus ventriculi. (15, 17, 18) Dies gilt zudem für eine vorausgegangene PUD im Allgemeinen (15), sowie insbesondere bei positiver Ulkusanamnese bzw. hohem Ulkusrisiko und geplanter oder bestehender Langzeiteinnahme von ASS oder NSAID (siehe unten). (16-18) Die Indikationsstellung zur Behandlung bei PUD, begründet sich in der Datenlage, die einen signifikanten Nutzen der Eradikationstherapie, bei bestehender H.pylori-Infektion, zur Ausheilung dieser Erkrankung nachweist. In einer neueren, systematischen Meta-Analyse ergibt sich dieser Vorteil für die Ausheilung des Ulcus duodeni bei zusätzlicher Anwendung einer Eradikationstherapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Ulkustherapie mittels säurehemmender Arzneimittel sowie für die Rezidivprophylaxe von Magen- und Duodenalulzera gegenüber dem Ausbleiben einer Behandlung, jedoch zeigt sich kein klarer Vorteil zur Behandlung des Ulcus ventriculi mittels zusätzlicher Eradikationstherapie gegenüber dem Vergleich zur alleinigen medikamentösen Ulkustherapie. (68)

### **4.1.1.3 Lymphome des Magens**

#### **4.1.1.3.1 MALT-Lymphom**

Eine weitere Indikation zur Durchführung einer Eradikationstherapie, ist das Vorliegen eines gastralen MALT-Lymphoms. (15-18) Die antibiotische Beseitigung des Keims ist, nach erfolgter Bestimmung des Stadiums, der erste Schritt zur Behandlung dieser neoplastischen Erkrankung. Bei Ansprechen auf diese Therapie in Form einer Regression ist keine weitere Therapie erforderlich und es kann vorerst eine abwartende Strategie unter Verlaufskontrolle verfolgt werden, sofern kein Fortschreiten oder neuerliches Auftreten von Veränderungen erkannt wird. Das Ansprechen auf die Eradikation ist dabei jedoch vor allem stadienabhängig und hauptsächlich im ersten und deutlich geringer im zweiten Stadium zu beobachten. (69) In einer Studie aus Japan konnte eine Ansprechrates von 77% für eine Eradikationstherapie ermittelt werden, die deutlich höher für Stadium I ausgefallen ist. In 68% der Fälle konnte eine komplette histologische Remission erreicht werden. Eine Erkrankung in Stadium II und höher war dabei ein klarer Risikofaktor für ein Nichtansprechen der Therapie (OR 2.91). (70)

#### **4.1.1.3.2 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

Neoplasien dieser Art können nach Leitlinie der DGVS im Stadium I-II unter engmaschigen Kontrollen einer Therapie zugeführt werden. Bei Ausbleiben einer Regression innerhalb von 1-2 Monaten ist daraufhin die Anwendung einer Immunchemotherapie vorgesehen. Der Empfehlungsgrad ist hingegen vergleichsweise schwach. (17) In der Leitlinie der ACG findet diese Erkrankung bezüglich eines potenziellen Therapienutzens Erwähnung, wird jedoch nicht als Indikation geführt. (15) So gibt es Hinweise darauf, dass in frühen Stadien (I-II) eine antibiotische Eradikation in der Mehrzahl der Fälle bei H. pylori-positiven Individuen zu einer pathologischen Remission führen kann und damit als erste therapeutische Option zu erwägen sein könnte, zumal diese Therapie hinsichtlich der Nebenwirkungen verträglicher ist als die gängige Alternative der Chemotherapie. In der entsprechenden retrospektiven Untersuchung aus Taiwan, die zu diesem

Ergebnis gekommen ist, konnten für H. pylori-positive Patientinnen und Patienten mit DLBCL und DLBCL mit MALT-Komponente in frühen Stadien (I-II) komplette pathologische Remissionen in 68,8% bzw. 56,3% der Fälle beobachtet werden. Dabei blieben alle Patientinnen und Patienten, die auf die Eradikationstherapie angesprochen haben über eine mediane Beobachtungszeit von über 7 Jahren frei von Rezidiven. Eine nebenwirkungsreichere Chemotherapie erreichte deutlich höhere Raten kompletter pathologischer Remission (86,7%: initiale Chemotherapie DLBCL; 100% bzw. 93,8% nach Versagen der antibiotischen Therapie von DLBCL bzw. DLBCL mit MALT-Komponente). (71)

#### **4.1.1.4 Magenfrühkarzinom**

Nach endoskopischer Resektion des frühen Adenokarzinoms des Magens mit Beschränkung der Invasionstiefe auf die Mukosa oder Submukosa, ist bei einer vorliegenden Besiedelung mit H. pylori ebenfalls eine antiinfektive Therapie indiziert. (15) In einer 2018 veröffentlichten Studie konnte ein Vorteil der Eradikation gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo) nachgewiesen werden, wobei es, anschließend an eine endoskopische Resektion, in der Nachkontrolle annähernd zu einer Halbierung des Auftretens metachroner Magenkarzinome im Verlauf einer medianen Beobachtungszeit von 5,9 Jahren (14 zu 27 Fälle von insgesamt 470 Patientinnen und Patienten) kam. (72)

In Ländern mit einer hohen Belastung der Population durch das vermehrte Vorkommen von Magenkarzinomen wie im asiatischen Raum, wird bezüglich einer H. pylori-Infektion die Durchführung von Screeninguntersuchungen und die antibiotische Behandlung Betroffener empfohlen, um einen präventiven Effekt hinsichtlich einer neoplastischen Erkrankung zu erzielen. (18) Dies basiert auf Studiendaten, die zeigen, dass eine Eradikation des Erregers hinsichtlich eines Erkrankungsrisikos in Populationen hoher Inzidenz als präventive Maßnahme vorteilhaft ist (RR: 0.66) und ein Screening somit sinnvoll. (73, 74) Auch für bereits aufgetretene, endoskopisch resezierte Läsionen ergibt sich ein Vorteil. Das Ausmaß des positiven Effekts hängt dabei von der jeweiligen Inzidenzrate ab und ist größer in Regionen hoher Inzidenz. (14)

#### 4.1.1.5 Krebsprävention

Die Empfehlungen bezüglich Präventionsstrategien variieren leicht zwischen den Leitlinien. Dies hängt u.a. damit zusammen, dass die Inzidenzen für maligne Neuerkrankungen in manchen Regionen deutlich höher sind als in anderen. Die höchsten Raten für das Auftreten eines Magenkarzinoms, das nicht die Kardia betrifft (NCGC), lassen sich in Ost- und Südostasien finden. 63% der 2012 aufgetretenen Neuerkrankungen traten in dieser Region auf. In Nord- und Westeuropa waren es dahingegen 8%, in Nordamerika 2%. (75) So stellen in Nordamerika (ACG-Leitlinie) asymptotische Personen, auch bei positiver Familienanamnese in Bezug auf Magenkrebs, keine allgemeine Indikation für eine Test-and-treat-Vorgehensweise dar. (15) In Deutschland (DGVS-Leitlinie) wird die Eradikationstherapie für Risikopersonen empfohlen. Dazu zählen Personen von Verwandten 1. Grades mit positiver Magenkarzinomanamnese, Patientinnen und Patienten mit Korpus-dominanter oder Pan-Gastritis, mit mukosaler Atrophie, intestinaler Metaplasie, Adenomen oder hyperplastischen Polypen. (17) Im Maastricht Consensus Report wird eine Screen-and-treat-Strategie für Personen mit hohem individuellen Krebsrisiko und in Bevölkerungen mit hoher Magenkrebsinzidenz empfohlen. (16) Dahingegen gibt es in Asien (Second Asia-Pacific Consensus Leitlinien) zur Krebsprävention Empfehlungen für eine Screen-and-treat-Strategie bei *H. pylori*-Infektion, da dieser Vorgehensweise in Population hoher Krebsinzidenz das Potenzial zur Prävention dieser Erkrankung zugesprochen wird. Ein noch größeres Potenzial wird in diesen Leitlinien der allgemeinen Prävention und Aufklärung zugesprochen. So kann durch Verbesserung des Lebensstandards und durch Aufklärung die Transmission und damit die Prävalenz einer Infektion gesenkt werden, was konsekutiv in Risikoregionen den größten Einfluss auf die Krebsinzidenz hat. (18) In einer 2016 veröffentlichten Meta-Analyse die 24 Studien, überwiegend aus dem asiatischen Raum, eingeschlossen hat, konnte für eine erfolgreiche Eradikationstherapie sowohl in der Gesamtanalyse (RR: 0.53) als auch für asymptotische Infizierte (RR: 0.62) eine verringerte Karzinominzidenz nachgewiesen werden. (14) In einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse zum präventiven Potenzial der Eradikationstherapie, wiederum mit überwiegender Berücksichtigung von Studien aus dem asiatischen Raum, konnte ebenfalls eine Reduktion des Risikos einer erhöhten Krebsinzidenz nachgewiesen

werden (RR: 0.66). (73) In einer jüngeren Meta-Analyse (2019) wird der positive Effekt einer Eradikationstherapie diesbezüglich für den asiatischen Raum noch einmal bestätigt (OR: 0.46). (76)

#### **4.1.1.6 Dyspepsie**

Auch der Symptomenkomplex der Dyspepsie stellt eine Indikation zur antibiotischen Eradikationstherapie von *H. pylori* da. Diese kann durch die Infektion, u.a. in Folge der zu Grunde liegenden Gastritis, verursacht werden. Bezüglich der genauen Definition gibt es zwischen den berücksichtigten Leitlinien vereinzelt Unterschiede. Der Begriff der funktionellen Dyspepsie steht hierbei im Mittelpunkt der Diskussion. In den meisten Fällen ist hiermit das Auftreten dyspeptischer Beschwerden, ohne endoskopischen Nachweis entsprechender struktureller Läsionen, durch die sich die Symptomatik erklären lässt, gemeint. Andere Leitlinien lassen die Begrifflichkeit der funktionellen Dyspepsie nur zu, wenn es nach erfolgreicher Eradikationstherapie zu einem neuerlichen Auftreten von Symptomen und nicht zu einer langfristigen Symptomregredienz kommt und wenn dabei endoskopisch keine ursächlichen Läsionen auszumachen sind. Anderenfalls handelt es sich nach dieser Definition um eine *H. pylori*-assoziierte Dyspepsie. Teilweise wird sogar empfohlen, nur von einer funktionellen Dyspepsie zu sprechen, wenn keine *H. pylori*-Infektion vorliegt. Es wird außerdem zwischen nicht-endoskopisch untersuchter Dyspepsie und endoskopisch untersuchter Dyspepsie unterschieden. (7, 15-18)

Die Einteilung in nicht-endoskopisch und endoskopisch untersucht ist deshalb von Bedeutung, da unter Berücksichtigung der regionalen Prävalenz und ökonomischer Aspekte bei Vorliegen einer Dyspepsie auch eine nicht invasive Testung mit anschließender Therapie im Sinne einer Test-and-treat-Strategie möglich ist. (15, 16, 18) Diese Vorgehensweise beschränkt sich dabei auf Patientinnen und Patienten ohne Alarmsymptome (15, 16, 18) oder ohne Überschreitung eines gewissen Alters (bspw. 60 Jahre) (15, 16), anderenfalls ist die endoskopische Untersuchung indiziert. Andere Leitlinien beschränken sich bezüglich einer Behandlungsindikation auf den ausschließlich endoskopisch geführten Nachweis einer funktionellen Dyspepsie im Sinne der Abwesenheit potenziell ursächlicher, struktureller Läsionen mit fortbestehender Symptomatik über 4 Wochen. (17)

In einer im Jahr 2006 veröffentlichten Meta-Analyse wurde für die Durchführung einer Eradikationsbehandlung bei Vorliegen einer funktionellen Dyspepsie ein Vorteil hinsichtlich einer Symptomreduktion in bis zu 10% der Fälle ermittelt. Die Number needed to treat (NNT) betrug dabei 14. (77) In einer weiteren Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 zur Eradikationstherapie bei Vorliegen einer funktionellen Dyspepsie ergab sich in der Langzeitbeobachtung über mehr als ein Jahr eine geringe Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik (RR: 1.23). Für den Beobachtungszeitraum unter einem Jahr ergab sich kein signifikanter Effekt bezüglich einer Symptomverbesserung. Außerdem konnte kein positiver Effekt auf die Lebensqualität im Vergleich zu den Kontrollgruppen (u.a. Säurehemmung, Placebo) ermittelt werden, während es durch die Eradikationstherapie zu mehr Nebenwirkungen kommt (RR: 2.02). Weitere Vorteile hingegen, ungeachtet der eigentlichen Indikation Dyspepsie, konnten in Folge einer durchgeführten antibiotischen Therapie für die Auftrittswahrscheinlichkeit einer PUD (Risiko 3-fach geringer) und für histologische Schleimhautveränderungen (Regredienz häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe) beobachtet werden. Der Effekt einer Symptombesserung scheint außerdem in asiatischen Populationen größer zu sein, sodass in der Analyse konklusiv die individuelle Therapieentscheidung nahegelegt wird. (78)

#### **4.1.1.7 Lymphozytäre Gastritis**

Nach Empfehlungen der DGVS soll bei nachgewiesener H. pylori-Infektion eine antibiotische Eradikationstherapie erfolgen (17), da sich für die Heilungsrate der lymphozytären Gastritis ein Vorteil durch diese Behandlung ergibt. Beispielsweise konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie mit 51 Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden, dass sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (PPI + Placebo) höhere Heilungsraten der Erkrankung für die Durchführung einer Triple-Therapie ergeben (ITT-Analyse nach 3 Monaten: 83,3% Triple-Therapie gegenüber 57,7% Kontrollgruppe; nach 12 Monaten: 95,8% vs. 53,8%) (79) Aufgrund der insgesamt geringen Evidenz bezüglich dieser Indikation wird in anderen Leitlinien keine Empfehlung ausgesprochen oder die Erkrankung findet keine Erwähnung. (7, 15, 16, 18)

#### **4.1.1.8 Hypertrophische Gastropathie**

Nach Empfehlungen der DGVS soll auch bei nachgewiesener H. pylori-Infektion und gleichzeitig bestehender hypertrophischer Gastropathie (Morbus Ménétrier) eine Therapie erfolgen. (17) Diese Empfehlung stützt sich auf einzelne Fallbeschreibungen, in denen ein positiver Effekt beobachtet werden konnte. So ist für einzelne Patientinnen und Patienten eine Normalisierung des makroskopischen und histologischen Erscheinungsbildes der gastralen Mukosa nach erfolgreicher Eradikationstherapie beschrieben (80, 81), es konnten jedoch im Rahmen der Recherche keine kontrollierten Fallstudien aufgefunden werden. In anderen Leitlinien findet diese Entität keine Erwähnung bezüglich einer potenziellen Indikationsstellung. (7, 15, 16, 18)

#### **4.1.1.9 Ösophageale Erkrankungen**

Im Folgenden Unterpunkt dieses Kapitels wird der Zusammenhang zwischen ösophagealen Erkrankungen und einer H. pylori-Infektion kurz näher erläutert. Die beschriebenen Krankheiten sind keine Indikationen einer Eradikationstherapie, jedoch im Rahmen der Indikationsstellung von Bedeutung, da sie zum Teil negativ mit der H. pylori-Besiedelung assoziiert sind und es dadurch eventuell negative Auswirkungen einer Eradikation im Hinblick auf die protektiven Effekte eines positiven H. pylori-Status auf diese Krankheiten zu diskutieren gilt.

##### ***4.1.1.9.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung***

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist keine Indikation für eine Testung auf das Vorliegen einer H. pylori-Infektion mit anschließender Behandlung. (15, 17, 18). So gibt es Untersuchungen, dass sich eine Besiedelung mit H. pylori protektiv auf die Entwicklung einer GERD-Symptomatik auswirken kann. Patientinnen und Patienten einer kontrollierten Fallstudie mit negativer GERD-Anamnese waren häufiger mit H. pylori besiedelt als die symptomatische Vergleichsgruppe (OR: 0.27) (82) Auch für die Entstehung einer Refluxösophagitis ist ein signifikanter protektiver Effekt in einer kontrollierten Fallstudien einer

afroamerikanischen Subpopulation in Nordamerika beschrieben. Unter den untersuchten Patientinnen und Patienten wiesen 3,8% der von einer Ösophagitis Betroffenen einen positiven H. pylori-Status auf, wohingegen bei unauffälliger Histologie in 34,4% H. pylori nachgewiesen werden konnte (83) In einer Meta-Analyse von 10 randomisierten kontrollierten Studien (RCT, engl.: randomized controlled trial) zum Vergleich zwischen Eradikationstherapie und Ausbleiben einer solchen bei Vorliegen einer GERD oder Refluxösophagitis konnte gezeigt werden, dass sich bei Durchführung einer Eradikationstherapie trotz der beschriebenen negativen Korrelation zwischen H. pylori und diesen Erkrankungen keine Symptomverschlechterung bei GERD oder erhöhte Inzidenz der Refluxösophagitis ergibt. In der Subgruppenanalyse ergab sich sogar eine Symptomverbesserung bei GERD in Folge einer H. pylori-Eradikation. (84) Deshalb kann bei Vorliegen einer anderen, gegebenen Indikation und gleichzeitig bestehender GERD oder Refluxösophagitis trotzdem eine Therapie durchgeführt werden, da sich entgegen der negativen Assoziation dennoch keine Verschlechterung erwarten lässt. (15-17)

#### **4.1.1.9.2 Barrett-Ösophagus und ösophageale Karzinome**

Des Weiteren ist auch für das Auftreten des Barrett-Ösophagus ein protektiver Effekt einer H. pylori-Besiedelung beschrieben. In einer 2014 veröffentlichten Studie beispielsweise wurden dazu männliche Patienten u.a. hinsichtlich der Auftrittswahrscheinlichkeit eines Barrett-Ösophagus in Relation zum H.-pylori-Status untersucht. Bei H.-pylori-Seropositivität konnte ein deutlich geringeres Auftreten des Barrett-Ösophagus beobachtet werden (OR: 0.53), insbesondere bei CagA-positiven Stämmen. (85) In einer Meta-Analyse hinsichtlich des Auftretens eines Barrett-Ösophagus in Assoziation zu H. pylori und CagA-positiven H. pylori-Stämmen wurden insgesamt 56 Studien (7 davon CagA betreffend) analysiert. Für das verringerte Auftreten von Barrett-Ösophagus bei gleichzeitig bestehender Besiedlung ergaben sich dabei ähnlich Ergebnisse (RR: 0.46; RR CagA-pos.: 0.38) (86) Auch für das Auftreten eines ösophagealen Adenokarzinoms besteht eine negative Korrelation zwischen positivem H. pylori-Status und Erkrankungsinzidenz in der allgemeinen Bevölkerung (OR: 0.59; OR CagA-pos.: 0.56). Eine Reduktion des Erkrankungsrisikos eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist für östliche Bevölkerungen beschrieben (OR: 0.66). (87)

#### 4.1.1.10 Dauermedikation mit NSAID und ASS

Vor einer geplanten Langzeiteinnahme von Medikamenten wie niedrigdosiertem ASS oder NSAID, sollte auf das Vorliegen einer H. pylori-Infektion getestet werden. Bei positivem Befund sollte eine Eradikationstherapie zur Beseitigung des Erregers durchgeführt werden, um das Risiko der Entstehung gastrointestinaler Ulzera oder einer gastrointestinalen Blutung zu senken. Dies begründet sich darin, dass eine H. pylori-Infektion sowie eine niedrigdosierte ASS- oder NSAID-Einnahme unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer PUD und ihrer Komplikationen sind. Bei mit H. pylori Infizierten, die NSAID einnehmen, addieren sich diese Risiken teilweise. Für die niedrigdosierte ASS-Einnahme wird eine Addition kontroverser diskutiert. In den berücksichtigten Leitlinien wird entweder eine generelle Empfehlung ausgesprochen vor ASS- oder NSAID-Langzeittherapie eine gezielte H. pylori-Diagnostik durchzuführen oder mit der Einschränkung dabei nur Patientinnen und Patienten mit positiver Ulkusanamnese bzw. hohem Ulkus- bzw. gastrointestinalem Blutungsrisiko zu berücksichtigen. (15-18) In einer Fallkontrollstudie mit über 1300 Patientinnen und Patienten bezüglich des Risikos einer Ulkusblutung bei H. pylori-Infektion und NSAID-Einnahme oder Einnahme von niedrigdosiertem ASS, ergab sich für gleichzeitig bestehende H. pylori-Infektion und NSAID-Einnahme eine Addition des Risikos im Hinblick auf eine Blutungskomplikation. Im Hinblick auf ASS konnte keine Risikoaddition festgestellt werden. Das Risiko entsprach in etwa dem der beiden Risikofaktoren für sich allein betrachtet. (88) In einer anderen retrospektiven Fallstudie mit über 1700 Patientinnen und Patienten konnte für den Gebrauch von niedrigdosiertem ASS und gleichzeitig bestehender H. pylori-Infektion ein erhöhtes Risiko für eine GI-Blutung festgestellt werden (keine Risikoaddition, jedoch höher gegenüber den Einzelrisiken). Für den NSAID-Gebrauch bei H. pylori-Infektion ergab sich auch hier in etwa ein additiver Effekt bezüglich der Einzelrisiken. (89)

#### **4.1.1.11 Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren**

Bei Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren kann es durch die Säurehemmung zur Änderung des von einer H. pylori-Gastritis vornehmlich betroffenen Schleimhautareals kommen. Bei geringer Säureproduktion des Magens kommt es vor allem zu einer Korpus-dominanten Gastritis statt einer hauptsächlich antral lokalisierten. Dieser Umstand verbleibt zumeist über die Dauer der PPI-Therapie und kann zu atrophischen Veränderungen, einem Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms, führen. Deshalb sollte bei Langzeiteinnahme dieser Medikamente eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. (16, 18)

#### **4.1.2 Extragastrale H. pylori-assoziierte Erkrankungen**

##### **4.1.2.1 Eisenmangelanämie**

Bei ungeklärter Eisenmangelanämie soll eine Testung und konsekutive Therapie bei positivem H. pylori Nachweis erfolgen. (15-18) So zeigt sich nach einer 2017 veröffentlichten Meta-Analyse bei infizierten Patientinnen und Patienten eine erhöhte Rate von Eisenmangelanämien im Vergleich zu nicht infizierten Personen (OR: 1.72) und teilweise bessere Therapieergebnisse der Erkrankung bei zusätzlicher Eradikationstherapie im Vergleich zur alleinigen Eisensubstitution. So ergab sich in der Analyse ein signifikanter Hinweis auf einen verbesserten Anstieg des Ferritinspiegels nach erfolgreicher Eradikationstherapie zusätzlich zur Eisensubstitution im Vergleich zur ausschließlichen Substitutionstherapie. (90)

##### **4.1.2.2 Idiopathische thrombozytopenische Purpura**

Auch bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura sollte gezielt auf Vorliegen einer Infektion getestet und eine Therapie durchgeführt werden (15-18), da bei gleichzeitig bestehender Infektion eine antibiotische Behandlung und Beseitigung des Erregers zu einer Steigerung der Thrombozytenzahl führen kann. In einer Datenauswertung von Studien zu diesem Zusammenhang konnte ein Ansprechen der Thrombozytenzahl auf die

Eradikationstherapie mit Anstieg der Plättchenzahl auf über 100.000 /  $\mu\text{l}$  für 42,7% der analysierten Fälle ermittelt werden. Bei Anstieg auf  $> 30.000 / \mu\text{l}$  waren es 50,3%. (91)

#### **4.1.2.3 Vitamin-B12-Mangel**

Auch hier sollte gemäß den Empfehlungen einer Leitlinie Diagnostik und Therapie erfolgen (16), da gezeigt werden konnte, dass das Vorliegen einer H. pylori-Infektion das Risiko, einen Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln, steigern kann. In einer Beobachtungsstudie unter Einschluss von fast 600 Patientinnen und Patienten mit chronischer Gastritis, die u.a. den Zusammenhang zwischen Serumspiegeln von Vitamin-B12 und chronisch-atrophischer Gastritis untersucht hat, war eine Infektion mit H. pylori signifikant häufiger mit erniedrigten Serumspiegeln assoziiert (87,6% H. pylori-positiv bei erniedrigtem Vitamin-B12 vs. 74,8% positiv bei normalem Spiegel). (92)

## **4.2 Empfohlene Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie**

„Die prätherapeutische Resistenzlage von H. pylori ist von großer therapeutischer Relevanz.“ (17)

Um einen Überblick über die derzeit gängigen, häufig angewandten, international teilweise unterschiedlichen Therapieoptionen zur Erst- und Zweitlinientherapie der medikamentösen Eradikationstherapie einer Helicobacter-pylori-Infektion geben zu können, werden im Folgenden die Empfehlungen ausgewählter, verschiedener Leitlinien zusammenfassend und im Einzelnen dargestellt. Diese Empfehlungen orientieren sich unter anderem an der regionalen Prävalenz der Erkrankung, an regional unterschiedlichen Inzidenzen gewisser Folgeerkrankungen, den regional vorliegenden Resistenzlagen der verschiedenen Bakterienstämme sowie den sozioökonomischen Bedingungen der einzelnen Regionen. (7, 15-18, 27, 53)

Bei den Therapieschemata kann vor allem zwischen solchen, die einen Protonenpumpeninhibitor in Kombination mit zwei antibiotischen Wirkstoffen

enthalten, den sogenannten Triple-Therapien, und solchen, die einen Protonenpumpeninhibitor in Kombination mit drei antibiotischen Wirkstoffen enthalten, den sogenannten Quadrupeltherapien, unterschieden werden. Neben diesen Dreifach- und Vierfachtherapien sind auch Abweichungen möglich, bei denen beispielsweise nur ein Antibiotikum zum Einsatz kommt. Darüber hinaus ist außerdem eine sequenzielle Medikamentengabe möglich, bei der zwei verschiedene Wirkstoffkombinationen aufeinanderfolgend eingenommen werden. In Tabelle 2 werden die verschiedenen, empfohlenen Therapieschemata dargestellt. Die dargestellten Empfehlungen treffen nicht für jede einzelne Leitlinie zu. Es handelt sich um eine zusammenfassende Übersichtsdarstellung. Außerdem gibt es noch weitere Kombinationsmöglichkeiten außer den hier dargestellten, welche jedoch weniger häufig verwendet werden und in den berücksichtigten Leitlinien, wenn überhaupt, nur am Rande Erwähnung finden. (15-18, 27)

*Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach verschiedenen aktuellen Leitlinien (15-18, 27)*

<b>Therapieschema</b> (Abkürzung Schema)	<b>Wirkstoffe</b> (PPI: (d)SD; Antibiotika: Einzeldosierung in mg)
Triple-Therapie (PAC)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Clarithromycin (500)
Triple-Therapie (PMC)	PPI (SD) + Metronidazol (500) + Clarithromycin (500)
Triple-Therapie (PAM)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Metronidazol (500)
Triple-Therapie (PAL)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Levofloxacin (500)
Triple-Therapie (PAMo)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Moxifloxacin (400)
Triple-Therapie (PAR)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Rifabutin (150)
Quadrupel-Therapie (PBMT)	PPI (SD) + Bismut + Metronidazol + Tetrazyklin (Einzeldosierungen je nach Therapieschema bzw. Präparaten)*
Quadrupel-Therapie (PAMC)	PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Metronidazol (500)* + Clarithromycin (500)
Quadrupel-Therapie (LOAD)	Levofloxacin (250) + PPI (Omeprazol, dSD) + Nitazoxanid (Alinia®, 500) + Doxyzyklin (100)
sequenzielle Therapie (PA gefolgt von PMC)	1.: PPI (SD) + Amoxicillin (1000) 2.: PPI (SD) + Metronidazol (500)* + Clarithromycin (500)
sequenzielle Therapie (PA gefolgt von PLM)	1. PPI (SD oder dSD) + Amoxicillin (1000) 2. PPI (SD) + Levofloxacin (500) + Metronidazol (500)*
Hybridtherapie (PA gefolgt von PACM)	1. PPI (SD) + Amoxicillin (1000) 2. PPI (SD) + Amoxicillin (1000) + Clarithromycin (500) + Metronidazol (500)*
Dualtherapie (PA)	PPI (SD oder dSD) + Amoxicillin (1000)

Abkürzungen: (d)SD: (doppelte) Standardeinzeldosierung; Abkürzung Schema: Anfangsbuchstaben Wirkstoffe; \*Ergänzungen: Standardeinzeldosierungen der PPI: Omeprazol 20 mg, Esomeprazol 20 mg Pantoprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg, Rabeprazol 20 mg; PBMT: beispielhaft Pylera®: Bismut-Kalium-Salz (140 mg), Metronidazol (125 mg) und Tetrazyklin (125 mg) kombiniert in einer Hartkapsel (andere Präparate möglich); bei manchen Metronidazol-haltigen Schemata ist der Austausch des Wirkstoffes mit Tinidazol (500mg) möglich (nach ACG)

Von den dargestellten Therapieschemata kommt nicht jedes zur Erst- oder Zweitlinientherapie zur Anwendung. Einige sind jedoch für beide Fälle geeignet. Außerdem bestehen zwischen den möglichen Therapieformen Unterschiede im Hinblick auf das Anwendungsgebiet. Hierbei spielen u.a. die prätherapeutische Resistenzlage, Wirksamkeit, Verträglichkeit und die beschriebene Evidenz für den Einsatz der jeweiligen Therapie eine Rolle. Die Schemata werden unterschiedlich

lange eingenommen. In der Regel erfolgt die orale Einnahme der Medikamente über mindestens 7 Tage. Oftmals sogar eher für 10 – 14 Tage. Dabei erfolgt die Gabe der Einzeldosen zumeist zweimal pro Tag, einmal morgens und einmal abends. Je nach Therapieschema können auch häufigere Einnahmen oder vereinzelt auch geringere Einnahmefrequenzen erforderlich sein. In Tabelle 3 werden die in Tabelle 2 vorgestellten Schemata, aufgeteilt nach Erst- und Zweitlinientherapie, mit Dosierung pro Tag, Therapiedauer, Anwendungsgebiet und Empfehlungsgrad dargestellt. Die dargestellten Empfehlungen treffen nicht für jede einzelne Leitlinie zu. Es handelt sich um eine zusammenfassende Übersichtsdarstellung. Der angegebene Empfehlungsgrad beruht auf der Zusammenschau aller berücksichtigten Leitlinien. (15-18, 27)

*Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung möglicher Therapieschemata eingeteilt nach Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion mit Empfehlungsgrad, Dosierung, Dauer und bevorzugtem Anwendungsgebiet nach verschiedenen aktuellen Leitlinien (15-18, 27)*

<b>Erstlinientherapieschemata:</b>			
<b>Therapieschema</b>	<b>Dosierung / d</b>	<b>Dauer in d</b>	<b>Anwendungsgebiet (Empfehlungsgrad)</b>
PAC, PMC	1-0-1	7-14	Clarithromycinresistenz (C.-Res.) <15%, Eradikationsrate >85%, keine rezente Makrolidexposition; (mäßig)
PAM	1-0-1	14	C.-Res. <15%, Eradikationsrate >85%, niedrige Metronidazolresistenz (M.-Res.) <15%; (mäßig)
PBMT	3-3-3-3 *	10-14	insb. bei C.-Res. >15%, rezenter Makrolidexposition, hoher dualer Res. für Clarithromycin und Metronidazol, bei C.-Res. <15% als Alternative zur Triple-Th., bei Penicillinallergie; (stark)
PAMC	1-0-1	7-14	C.-Res. >15%; (stark)
PA gefolgt von PMC	je 1-0-1	je 5-7	(schwach)
PA gefolgt von PACM	je 1-0-1	je 7	(schwach)
PAL	PA: 1-0-1 L: 1-1-1-1	10-14	(schwach)
PA gefolgt von PLM	je 1-0-1	je 5-7	(schwach)
LOAD	LOD: 1-1-1-1 A: 1-0-1		(schwach)
<b>Zweitlinientherapieschemata (nach Versagen der Erstlinientherapie):</b>			
PBMT	3-3-3-3 *	10-14	insbesondere bei vorheriger Clarithromycingabe; (stark)
PAL, PAMo	1-0-1	10-14	insbesondere bei vorheriger Clarithromycingabe oder vorheriger PBMT; (stark)
PAMC	1-0-1	7-14	(mäßig)
PAR	1-0-1	10	(mäßig)
PA	1-1-1-(1)	14	(mäßig)

\*Ergänzungen: PBMT: Beispiel Pylera® (4 mal 3 Hartkapseln / d, zusätzlich PPI 1-0-1)

In den nachfolgenden Unterkapiteln sollen die Anwendungsempfehlungen der in Tabelle 3 vorgestellten Therapieschemata, aufgegliedert nach den entsprechenden Leitlinien und ihrer geografischen Region, noch einmal erläutert werden. Dabei

werden beispielhaft die Therapieschema nach den Leitlinien der DGVS und ACG noch einmal tabellarisch aufgelistet.

#### **4.2.1 Leitlinien Deutschland (DGVS)**

In den 2016 veröffentlichten Leitlinien der DGVS zur Helicobacter-pylori-Infektion enthalten die empfohlenen Therapieprotokolle je nach Schema 3 oder 4 Wirkstoffe. Eine genaue Darstellung findet sich in Tabelle 4. Bei der Auswahl der geeigneten Präparate ist vor allem die Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycinresistenz des H. pylori-Stammes von Bedeutung. (17, 93) Hierbei bezieht sich die Leitlinie der DGVS auf den 2012 veröffentlichten Maastricht IV/Florence Consensus Report, der Regionen hoher Clarithromycinresistenz durch eine entsprechende Prävalenz von Clarithromycinresistenzen über 20% definiert. (17, 94) Die aktuelle, 2017 veröffentlichte Version (Maastricht V/Florence Consensus Report) definiert diesbezüglich Regionen hoher Clarithromycinresistenzen durch Vorliegen einer entsprechenden Prävalenz über 15%. Dies gilt auch für Metronidazol. (16)

Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für Clarithromycinresistenzen (regionale Prävalenz < 20%), kommen nach Leitlinie der DGVS die Standard-Triple-Therapien (PAC oder PMC) sowie alternativ die Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) zur Erstlinientherapie in Frage. Zur Zweitlinientherapie sollen die Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) oder Fluorchinolon-haltige Triple-Therapien (PAL oder PAMo) angewandt werden. Die Standard-Triple-Therapien werden im allgemeinen Sprachgebrauch auch französisches (PAC) und italienisches (PMC) Schema genannt. (17, 93)

Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine Clarithromycinresistenz (> 20%) stehen zur Erstlinientherapie die konkomitierende (PAMC) oder Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) zur Auswahl. Zur Zweitlinientherapie kommen die Fluorchinolon-haltigen Triple-Therapieschema (PAL oder PAMo) in Frage. Risikofaktoren für das Vorliegen einer Clarithromycinresistenz bei Patientinnen und Patienten sind, neben hoher lokaler Prävalenz, eine vorausgegangene Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum sowie eine Herkunft aus Süd- oder Osteuropa und sollten ebenso bei der Entscheidungsfindung miteinbezogen werden. Es sollten stets Therapieschemata mit Eradikationsraten über 80% ausgewählt werden. Nach

zweimaligem Therapieversagen soll die Drittlinientherapie nach Antibiogramm erfolgen. (17, 93)

*Tabelle 4: Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach den 2016 erschienenen Leitlinien der DGVS (93)*

<u>Therapieschema</u> (Abkürzung Schema)	<u>Wirkstoffe</u> (PPI: SD; Antibiotika: Dosis in mg)	<u>Dosis</u> / d	<u>Dauer</u> in d	<u>Wahl</u>
Standard-Triple-Therapie (PMC)	PPI (SD) Metronidazol (400-500) Clarithromycin (250-500)	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7-14	1.
Standard-Triple-Therapie (PAC)	PPI (SD) Amoxicillin (1000) Clarithromycin (500)	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7-14	1.
Bismut-basierte Quadrupel-Therapie (PBMT)	PPI (SD) Bismut-Kalium-Salz (140) + Metronidazol (125) Tetracyclin (125) + (in einer Hartkapsel)*	1-0-1 3-3-3-3	10	1. / 2.
konkomitierende Quadrupel-Therapie (PAMC)	PPI (SD) Clarithromycin (500) Amoxicillin (1000) Metronidazol (400-500)	1-0-1 1-0-1 1-0-1 1-0-1	7	1.
Fluorchinolon- basierte Triple- Therapie (PAL oder PAMo)	PPI (SD) Amoxicillin (1000)* Levofloxacin (500) oder Moxifloxacin (400)	1-0-1 1-0-1 1-0-0	10	2.

\*Ergänzungen: Bismut-haltige Quadrupel-Therapie: beispielhaft Pylera®; Fluorchinolon-Triple: bei Penicillinunverträglichkeit Austausch Amoxicillin durch Rifabutin 150 mg

#### **4.2.2 Leitlinien Europa (Maastricht V/Florence Consensus Report)**

Wie bereits durch vorherige Erläuterungen skizziert, ist die Clarithromycinresistenz von entscheidender Bedeutung für die Empfehlung einer entsprechenden Standard-Triple-Therapie. Im Maastricht V/Florence Consensus Report wird für die Therapieentscheidung eine Einteilung in Regionen mit niedriger (< 15%) und hoher (> 15%) Prävalenz einer Clarithromycinresistenz vorgenommen. Dies gilt auch für Metronidazol. Je nach dieser Resistenzlage werden verschiedene Therapiealgorithmen vorgegeben. Bei der Therapieentscheidung sollen die

regionale Resistenzlage sowie rezente Antibiotikaexpositionen berücksichtigt werden, da so die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges einer empirischen Antibiotikagabe abgeschätzt werden kann. (16)

In Regionen mit niedriger Resistenzlage (C.-Res. < 15%) können Clarithromycin-basierte Standard-Triple-Therapien (bspw. PAC, PMC) als Medikation der ersten Wahl verwendet werden. Anderenfalls (C.-Res. > 15%) sollten diese Therapieformen, sofern keine spezifische Resistenztestung durchgeführt wird, nicht als empirische Erstlinientherapie angewandt werden. Als Alternative bei niedriger Resistenzlage kommt die Bismut-Quadrupeltherapie (PBMT) in Frage. Für Regionen hoher Clarithromycinresistenz (> 15%) stehen zur Erstlinientherapie ebenfalls die Bismut-Quadrupeltherapie (PBMT) sowie die konkomitierende Quadrupel-Therapie (bspw. PAMC) zur Verfügung. Außerdem kann die Triple-Therapie PAM erwogen werden. Bei einer hohen dualen Resistenzlage (C.-Res > 15% und Metronidazolresistenz > 15%) soll die Bismut-Quadrupeltherapie (PBMT) verwendet werden. (16)

Für den Fall eines Therapieversagens stehen unterschiedliche Empfehlungen zur Zweitlinientherapie zur Verfügung. Bei Versagen der Triple-Therapie PAC können Bismut-haltige Quadrupeltherapien oder Fluorquinolon-haltige Triple- oder Quadrupeltherapien angewandt werden. Bei Versagen der Bismut-haltigen Quadrupeltherapie können Fluorquinolon-haltige Triple- oder Quadrupeltherapien und bei Vorliegen von Fluorquinolonresistenzen kann die Kombination von Bismut mit anderen Antibiotika oder Rifabutin angewandt werden. Nach Versagen der konkomitierenden Therapie kommen Fluorquinolon-haltige Schemata oder eine Bismut-haltige Quadrupeltherapie in Frage. Bezüglich genauer Zusammensetzungen der einzelnen möglichen Schemata werden keine spezifischen Angaben gemacht. Auch in diesen Empfehlungen ist eine Resistenztestung nach Versagen der Zweitlinientherapie vorgesehen. (16)

### **4.2.3 Leitlinien asiatisch-pazifischer Raum**

Für den asiatisch-pazifischen Raum wird in den 2009 veröffentlichten Second Asia-Pacific Consensus Guidelines als Erstlinientherapie das Standard-Triple-Therapieschema bestehend aus Protonenpumpeninhibitor, Amoxicillin und

Clarithromycin (PAC) empfohlen. Alternativ können Triple-Therapieschema mit Metronidazol (PMC, PAM) erwogen werden. Die Kombination aus Amoxicillin und Clarithromycin wird jedoch aufgrund teilweise hoher lokaler Metronidazolresistenzen und der Gefahr eines Therapieversagens bevorzugt. Eine andere Option zur Erstlinientherapie stellt die Bismut-haltige Quadrupeltherapie (PBMT) dar. (18) Eine feste Einteilung in Regionen hoher und niedriger primärer Resistenzlage wie im oben genannten Maastricht V/Florence Consensus Report wird hier nicht getroffen. Jedoch wird auch hier die stete Berücksichtigung lokaler Resistenzen empfohlen. In dieser Leitlinie hat man sich diesbezüglich noch auf den Maastricht III Consensus Report (2007) bezogen, in dem die empirische Clarithromycin-basierte Triple-Therapie bei Prävalenzen primärer Clarithromycinresistenzen zwischen 15 und 20% empfohlen wird und die Metronidazol-haltige Triple-Therapie bei Resistenzen bis 40%. (18, 95)

Nach Therapieversagen können verschiedene Schemata als Zweitlinientherapie zur Anwendung kommen. Eine Option ist die Verwendung einer Triple-Therapie, die noch nicht angewandt wurde. Eine weitere Option ist die Verwendung der Bismut-haltigen Quadrupeltherapie (PBMT) nach Versagen einer Triple-Therapie. Außerdem können Levofloxacin-basierte Triple-Therapien oder eine Rifabutin-basierte Triple-Therapie angewandt werden. In dieser Leitlinie wird keine eindeutige Aussage über die Resistenztestung bei Drittlinientherapie getroffen, lediglich dass diese die Therapiewahl in den meisten Fällen der Zweit- und Drittlinientherapie nicht beeinflusst. (18)

#### **4.2.4 Leitlinien Nordamerika (Toronto Consensus Statement; ACG)**

##### **4.2.4.1 Toronto Consensus Statement**

In dem im Jahr 2016 veröffentlichten Toronto Consensus Statement zur H. pylori-Infektion wird für die Therapie der 1. Wahl die Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) empfohlen. Ebenso kann die konkomitierende Quadrupel-Therapie (PAMC) eingesetzt werden. Eine Clarithromycin-basierte Standard-Triple-Therapie (PAC, PMC) wird nur für solche Regionen empfohlen, in denen die Prävalenz der Clarithromycinresistenz unter <15% liegt oder die lokalen Eradikationsraten für

diese Therapieschema über 85% liegen. Die lokale Resistenzlage ist bei der Auswahl des richtigen Schemas von entscheidender Bedeutung und soll ebenso wie die lokalen Eradikationsraten stets berücksichtigt werden. (27)

Bei Therapieversagen können nachfolgend die Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) oder Levofloxacin-haltige Triple-Therapie (PAL) angewandt werden. Wurden vorab Clarithromycin- oder Levofloxacin-haltige Therapieformen angewandt, die zu einem Therapieversagen geführt haben, so sind diese Antibiotika in nachfolgenden Zweitlinientherapien zu vermeiden. Ein Rifabutin-haltiges Schema wird erst bei dreifachem, vorherigem Therapieversagen empfohlen. Auch hier wird bezüglich einer Resistenztestung vor Durchführung einer Drittlinientherapie keine explizite Empfehlung ausgesprochen. (27)

#### **4.2.4.2 Leitlinien ACG**

In den 2017 veröffentlichten Leitlinien der ACG zur Therapie der H. pylori-Infektion, werden für die Therapie der ersten Wahl ebenso die lokalen Prävalenzen der Antibiotikaresistenzen berücksichtigt. Die Standard Triple-Therapien PAC und PMC sollen ausschließlich in Regionen lokaler Prävalenzen einer Clarithromycinresistenz < 15% eingesetzt werden. Außerdem beschränkt sich die Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die nicht kürzlich einer Behandlung mit Makrolidantibiotika ausgesetzt waren. Eine Antibiotikaanamnese hinsichtlich gängiger, in den Therapieschemata verwendeter Antibiotika soll stets erfolgen. Eine weitere Option zur Erstlinientherapie ist die Bismut-haltige Quadrupeltherapie (PBMT), insbesondere bei Penicillinallergie und rezenter Makrolidantibiotikaexposition. Die konkomitierende Quadrupel-Therapie (PAMC) ist ebenso eine empfohlene Erstlinientherapie. Die sequenzielle Therapie (PA gefolgt von PCM), die Hybridtherapie (PA gefolgt von PACM), die Levofloxacin-haltige Triple-Therapie (PAL) und die Fluorquinolon-basierte sequenzielle Therapie (PA gefolgt von PLM) sind weitere mögliche Optionen zur Erstlinientherapie, jedoch mit geringerer Empfehlung und Evidenz. Eine weitere mögliche Option nachgereihter Empfehlung zur Erstlinientherapie ist das LOAD-Schema. Metronidazol kann in den Therapieschemata außerhalb von Bismut-Quadrupel- oder Triple-Therapie durch Tinidazol ersetzt werden. (15)

Bei Therapieversagen werden als Ausweichmöglichkeiten in Form einer Zweitlinientherapie die Bismut-haltige (PBMT) oder konkomitierende Quadrupel-Therapie (PAMC), die Levofloxacin-haltige Triple-Therapie (PAL), sowie eine Rifabutin-haltige Triple-Therapie (PAR) oder hochdosierte Dualtherapie (PA) empfohlen. Antibiotika, die zuvor verwendet wurden, sollen möglichst vermieden werden. Die PBMT- und PAL-Therapieschema sind bevorzugt bei vorherigem Versagen Clarithromycin-basierter Therapien anzuwenden, Clarithromycin- und Levofloxacin-basierte Zweitlinientherapien nach Versagen der Bismut-haltigen Erstlinientherapie. Die genauen Wirkstoffzusammenstellungen und weitere Behandlungsinformationen, wie bspw. die jeweiligen Dosierungen und die Behandlungsdauer, lassen sich aus Tabelle 5 entnehmen. Auch hier wird bezüglich einer Resistenztestung vor Durchführung einer Drittlinientherapie keine explizite Empfehlung ausgesprochen. (15)

*Tabelle 5: Therapieschemata der Erst- und Zweitlinientherapie zur Behandlung der H. pylori-Infektion nach den 2017 erschienenen Leitlinien der ACG (15)*

<b>Therapieschema</b> (Abkürzung Schema)	<b>Wirkstoffe</b> (PPI: (d)SD; Antibiotika: Dosis in mg)	<b>Dosis</b> / d	<b>Dauer</b> in d	<b>Wahl</b>
Standard Triple-Therapien (PAC, PAM)	PPI (SD od. dSD) Amoxicillin (1000) oder Metronidazol (500) Clarithromycin (500)	1-0-1 1-0-1 1-0-1	14	1.
Bismut-basierte Quadrupel-Therapie (PBMT)	PPI (SD) Bismutsalz (120-300) Metronidazol (250-500) Tetrazyklin (500)	1-0-1 1-1-1-1 1-1-1-(1) 1-1-1-1	10-14	1. / 2.
konkomitierende Quadrupel-Therapie (PAMC)	PPI (SD) Amoxicillin (1000) Metronidazol (500)* Clarithromycin (500)	1-0-1 1-0-1 1-0-1 1-0-1	10-14	1.
sequenzielle Therapie (PA gefolgt von (PMC))	1. PPI (SD) und Amoxicillin (1000) 2. PPI (SD), Metronidazol (500)*, Clarithromycin (500)	1-0-1 1-0-1	5-7 5-7	1.
Hybridtherapie (PA gefolgt von PAMC)	1. PPI (SD) und Amoxicillin (1000) 2. PPI (SD), Amoxicillin (1000), Metronidazol (500)*, Clarithromycin (500)	1-0-1 1-0-1	7 7	1.
Levofloxacin-basierte Triple-Therapie (PAL)	PPI (SD) Levofloxacin (500) Amoxicillin (1000)	1-0-1 1-1-1-1 1-0-1	10-14	1. / 2.
sequenzielle Levofloxacin-basierte Quadrupel-Therapie (PA gefolgt von PLM)	1. PPI (SD od. dSD) und Amoxicillin (1000) 2. PPI (SD), Levofloxacin (500 (1-0-0)), Metronidazol (500)*	1-0-1 1-0-1	5-7 5-7	1.
LOAD	Levofloxacin (250) Omeprazol (dSD) Alinia® (Nitazoxanid (500)) Doxycyclin (100)	1-0-0 1-0-0 1-0-1 1-0-0	7-10	1.
Rifabutin-basierte Triple-Therapie (PAR)	PPI (SD) Rifabutin (300) Amoxicillin (1000)	1-0-1 1-0-0 1-0-1	10	2.
Hochdosis- Dualtherapie (PA)	PPI (SD od. dSD) Amoxicillin (1000 oder 750)	1-1-1-(1) 1-1-1-(1)	14	2.

\*Ergänzungen: Statt Metronidazol ist auch Tinidazol 500 mg möglich

#### 4.2.5 Leitlinien Entwicklungsländer

In den Entwicklungsländern sind unter anderem die Verfügbarkeit der verschiedenen Medikamente und die mit der Therapie verbundenen Kosten für die Behandlungsempfehlungen stärker zu berücksichtigen. Als Mittel der ersten Wahl werden in der 2011 von der World Gastroenterology Organisation (WGO) veröffentlichten Leitlinie zur Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion in Entwicklungsländern die Clarithromycin-basierten Standard-Triple-Therapien (PAC, PMC) und die Bismut-haltige Quadrupel-Therapie (PBMT) empfohlen. Die Bismut-Quadrupeltherapie kann auch mit Amoxicillin und Clarithromycin durchgeführt werden (PBAC). Bei hoher Clarithromycinresistenz (>20%), ist die Verwendung der Quadrupeltherapie (PBMT) angezeigt. Die Quadrupel-Therapie kann gegenüber der Triple-Therapie kostengünstiger sein. Wenn Bismut nicht verfügbar ist kann die konkomitierende Therapie (PAMC) eingesetzt werden. Furazolidon kann in der Standard-Triple-Therapie Amoxicillin ersetzen. Es können auch Furazolidon-basierte Triple-Therapien angewendet werden. Auch die sequenzielle Therapie ist eine Option (PA gefolgt von PMC). Auch in diesen Leitlinien wird die besondere Bedeutsamkeit der Resistenzlage für die Therapieentscheidung hervorgehoben. (53)

Nach Versagen der initialen Therapie können zur Zweitlinientherapie Triple- und Quadrupeltherapien mit anderen Antibiotikakombinationen verwendet werden, die zuvor noch nicht eingesetzt wurden. Auch die Levofloxacin-basierte Triple-Therapie (PAL) ist eine Option. Auch hier kann Furazolidon in den Triple-Therapien Amoxicillin ersetzen oder in der Bismut-Quadrupeltherapie statt Metronidazol eingesetzt werden. Der Einsatz von Furazolidon dient der Kostenoptimierung. Diesbezüglich kann auch die Therapiedauer vermindert werden oder wie bereits erwähnt die Bismut-Quadrupel-Therapie anstelle einer Triple-Therapie. Zur Drittlinientherapie können die Levofloxacin-Triple-Therapie mit Amoxicillin oder Furazolidon sowie die Rifabutin-basierte Triple-Therapie, die zugleich auch kostenoptimierend ist, angewandt werden. Wo verfügbar soll nach Therapieversagen eine Resistenztestung erfolgen. Dies ist jedoch nicht in allem Regionen praktikabel. (53)

## **4.3 Wirksamkeit**

### **4.3.1 Resistenzen gegen Antibiotika**

Liegen Resistenzen gegen Antibiotika vor, so kommt es mitunter zur deutlichen Reduktion der Erfolgsraten eines therapeutischen Schemas. Bezüglich der italienischen Standard-Triple-Therapie kann es bei Vorliegen von Resistenzen gegen die Stoffgruppe der Nitroimidazole zu einer Reduktion der Effektivität um gemittelt 18,2% kommen, bei Clarithromycinresistenz sogar um 35,4%. Beim französischen Schema ist der Effekt bei Clarithromycinresistenz noch deutlicher mit 66,2%. Für die Bismut-haltige Vierfachtherapie konnte teilweise eine Reduktion der Eradikationsrate bei Vorliegen von Resistenzen gegen Nitroimidazole um 14% ermittelt werden. (96) Auch für das Vorliegen einer dualen Resistenzlage (Clarithromycin und Metronidazol), konnte in einer Studie ein Vorteil der Bismut-haltigen Therapie gegenüber der französischen Triple-Therapie nachgewiesen werden. (97) Aus einer anderen Analyse geht hervor, dass bei Metronidazolresistenz die Effektivität der Bismut-Vierfachtherapie um 7,8% sinkt und bei Vorliegen einer Resistenz gegen Clarithromycin bei Verwendung einer Triple-Therapie sogar um 73,7%. (98)

### **4.3.2 Eradikationsraten**

Neben den regionalen Gegebenheiten bezüglich den Prävalenzen von Antibiotikaresistenzen sind auch die in kontrollierten Therapiestudien nachgewiesenen Eradikationsraten für die Therapieempfehlungen ausschlaggebend. In den DGVS-Leitlinien wird empfohlen, solche Therapieschemata anzuwenden, die in der ITT-Analyse Eradikationsraten von über 80% aufweisen. (17) Im Toronto Consensus Statement wird bei Verwendung der Clarithromycin-basierten Triple-Therapien neben Berücksichtigung der Resistenzen auch die Einbeziehung der regionalen Wirksamkeit (Eradikationsrate > 85%) empfohlen. Auch die anderen Leitlinien stützen sich in ihren Therapieempfehlungen bezüglich empfohlener Dauer und Schemata auf die in Studien nachgewiesenen Eradikationsraten. (15, 18, 27)

In einer 2013 veröffentlichten Meta-Analyse sind in der Gesamtbetrachtung die Eradikationsraten nach ITT-Analyse für die Bismut-haltige Vierfachtherapie höher als für die Triple-Therapie (77,6% zu 68,9%) und dabei variabel in Abhängigkeit von den vorliegenden Resistenzen gegen Antibiotika aus dem entsprechenden Therapieschema. Der Effekt beruht vor allem auf dem Unterschied zwischen 7-tägiger Triple-Therapie und 10-tägiger Bismut-haltiger Therapie. (98)

In einer weiteren Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 zu insgesamt 14 verschiedenen Therapieschemata konnte die höchste Effektivität für die 7-tägige konkomitierende Therapieform ermittelt werden. Die 7-tägige Triple-Therapie wies im Vergleich die geringsten Erfolgsraten mit gemittelt 73% auf. Für eine 10- bis 14-tägige Dauer sind hingegen Raten über 80% beschrieben, sodass deutlich wird, dass nicht nur die Wirksubstanzen entscheidenden Einfluss haben, sondern auch die Dauer der Schemata entscheidend für den Therapieerfolg ist. Eine Übersicht zu den ermittelten Eradikationsraten findet sich in Tabelle 6. Zudem sind die Auftretswahrscheinlichkeiten der Nebenwirkungen, welche in therapeutischen Überlegungen ebenso berücksichtigt werden müssen, dargestellt. Es wurden auch einzelne Schemata berücksichtigt, die supplementierte Probiotika enthalten. Weitere Einzelheiten zur Ergänzung der Therapieprotokolle mittels Probiotika sind im entsprechenden Unterkapitel aufgeführt. (99)

*Tabelle 6: 14 verschiedene Therapieschemata absteigend nach Eradikationsraten aufgelistet - zusammen mit der Auftrittshäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) – nach den Daten einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse (99)*

<b>Therapieschema</b> (Dauer)	<b>Eradikationsrate</b>	<b>UAW</b>
konkomitierende Therapie (7 d)	94%	26%
konkomitierende Therapie (10 od. 14 d)	91%	24%
Triple-Therapie + Probiotika (10 od. 14 d)	90%	34%
Levofloxacin Triple-Therapie (10 od. 14 d)	90%	27%
Hybridtherapie (14 d)	89%	26%
sequenzielle Therapie (10 od. 14 d)	87%	22%
Bismut-Quadrupel-Therapie (H <sub>2</sub> -Antagonist) (10 od. 14 d)	86%	21%
Bismut-Quadrupel-Therapie (10 od. 14 d)	85%	23%
Triple-Therapie + Probiotika (7 d)	83%	14%
Bismut-Quadrupel-Therapie (H <sub>2</sub> -Antagonist) (7 d)	82%	25%
Triple-Therapie (10 od. 14 d)	81%	24%
Bismut-Quadrupeltherapie (7 d)	79%	21%
Levofloxacin Triple-Therapie (7 d)	76%	15%
Triple-Therapie (7 d)	73%	21%

In einer weiteren Meta-Analyse zur Therapieeffizienz aus dem Jahr 2018, konnten die vergleichsweise geringen Raten für die Standard-Triple-Therapien bestätigt werden. Für diese zeigten sich in der Untersuchung die geringsten Wirksamkeitsgrade. Der beste Effekt konnte in dieser Analyse hingegen für die 14-tägige sequenzielle Therapie dargestellt werden, gefolgt von Hybridtherapie und konkomitierender Therapie für mindestens 10 Tage und einigen Bismut-haltigen Therapieschemata. (100)

### **4.3.3 Therapiedauer**

Bezüglich der ausgesprochenen Empfehlungen für die jeweiligen Therapiedauern, stützen sich die einzelnen Leitlinien auf verschiedene Studiendaten und Meta-Analysen. (15-18, 27) In einer 2013 veröffentlichten Meta-Analyse zur optimalen Behandlungsdauer wurden die unterschiedlichen, zur Auswahl stehenden Einnahmezeiträume (7, 10 und 14 d) innerhalb der geläufigen Schemata miteinander verglichen und so die verschiedenen, dazugehörigen Eradikationsraten herausgestellt. In der Gesamtbetrachtung (unabhängig der verwendeten Antibiotika

und ihrer Dosierung) ergaben sich die höchsten Erfolgsraten der Triple-Therapie für die 14-tägige Anwendung. Auch die 10-tägige Anwendung hatte gegenüber der 7-tägigen Vorteile. Dabei kam es zu einem leicht gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen bei der 14-tägigen Therapieform im Vergleich zur 7-tägigen Therapieform. Für die anderen Schemata konnte (mit Ausnahme eines Vorteils der Bismut-haltigen Vierfachtherapie mit H2-Rezeptorblocker für 14 gegenüber 7 d) kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungszeiträumen festgestellt werden. (101)

Die empfohlenen Therapiedauern variieren zwischen den einzelnen Leitlinien. Im Toronto Consensus Statement wird für fast alle Therapien eine 14-tägige Dauer empfohlen. (27) Im Maastricht V/Florence Consensus Report wird ebenfalls für die gängigen Schemata PAC, PMC, PBMT und PAMC eine 14-tägige Dauer befürwortet, jedoch unter der Einschränkung, dass jeweils für die 10-tägige Dauer geringere lokale Eradikationsraten nachgewiesen sind. (16) In den Leitlinien der ACG wird für die Standard-Triple-Therapien eine Dauer von 14 Tagen empfohlen, für die Bismut- und konkometierende Quadrupeltherapie 10 – 14 Tage. (15) In den Leitlinien der DGVS sind 7 – 14 Tage für PAC, PMC, unter der Angabe, dass eine Verlängerung auf 14 Tage den Therapieerfolg steigern kann, 10 Tage für PBMT und 7 Tage für PAMC empfohlen. (17) In den Leitlinien des Second Asia-Pacific Consensus sind für Standard-Triple-Therapie, unter Angabe eines leichten Vorteils für die 14-tägige Dauer, und für die Bismut-Quadrupeltherapie 7 – 14 Tage als mögliche Therapiedauern angegeben. (18)

#### **4.4 Therapiekontrolle**

Nach durchgeführter Therapie sollte das Behandlungsergebnis auf eine erfolgreiche Erregerbeseitigung hin überprüft werden. (7, 15-18) Dies begründet sich u.a. dadurch, dass es bei einem gewissen Anteil von Patientinnen und Patienten zu einem Therapieversagen kommen kann und hervorgerufene gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die fortbestehende Infektion nicht ausgeschlossen werden können. (7, 15, 18) Beim MALT-Lymphom bspw. ist die Überprüfung sogar obligat, da es bei ausbleibendem Therapieerfolg zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen kann. (17) So unterscheidet sich die Bedeutsamkeit der

Kontrolle des Therapieerfolges auch je nach vorausgegangener Indikation (18), ist jedoch wie beschrieben allgemein empfohlen, u.a. auch deshalb weil bereits eine Indikation vor Behandlungsbeginn bestanden hat. (15) Außerdem ist so die Überprüfung der Therapiewirksamkeit möglich. (15, 17) Dabei wird vor allem eine Empfehlung für die Verwendung des Atemschnelltests ausgesprochen (16), da gegenüber dem Stuhlantigentest teilweise ein Vorteil für die Zuverlässigkeit in der Nachkontrolle nachgewiesen werden konnte. (102) Andere Daten legen nahe, dass der Stuhlantigentest in der Nachkontrolle hinsichtlich der Genauigkeit als gleichwertige Alternative angesehen werden kann. (103) Diese beiden Testmethoden weisen vergleichsweise hohe Werte für Sensitivität und Spezifität auf, bei gleichzeitig vorhandener einfacher Durchführbarkeit mit verhältnismäßig geringen Kosten und sind dabei außerdem nicht-invasive Verfahren. (104) Endoskopische Nachkontrollen sind vor allem bei komplizierteren assoziierten Folgeerkrankungen indiziert, wie bspw. Ulkus ventrikuli, kompliziertes Ulkus duodeni, MALT-Lymphom, nach Entfernung prämaligener Läsionen oder bei Vorliegen eines erhöhten Krebsrisikos. (7, 17) Die Kontrolle sollte im Allgemeinen mindestens 4-8 Wochen nach der letzten Antibiotikaeinnahme und mindestens 1-2 Wochen nach der letzten PPI-Einnahme erfolgen (15-18), da die Testsensitivität durch die nach Therapie zunächst verminderte Erregeraktivität herabgesetzt ist. (16)

#### **4.5 Nebenwirkungen**

Aus den weiter oben, in Tabelle 6 dargestellten Daten geht hervor, dass bei der Mehrzahl von Patientinnen und Patienten durch die Therapie keine unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen auftreten. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist dabei je nach Therapieform für 14 – 34% der Behandelten beschrieben und bewegt sich gemittelt in einem Bereich zwischen einem Fünftel und einem Viertel der Patientinnen und Patienten. (99) In der auch bereits weiter oben erwähnten, 2013 veröffentlichten Meta-Analyse zur optimalen Therapiedauer, wurde ebenso ergänzend das Auftreten von Nebenwirkungen für die verschiedenen gängigen Therapieschemata untersucht. Für die verschiedenen Triple-Therapien ergaben sich dabei in der Gesamtbetrachtung Nebenwirkungsraten von 15 – 16% für die 7-

tägige, 16 – 23% für die 10-tägige und 19 – 24% für die 14-tägige Anwendung. Hauptsächlich handelte es sich dabei u.a. um unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen wie Stuhlveränderungen (erhöhte Frequenz bis hin zu Diarrhoe, herabgesetzte Konsistenz), epigastrisches oder abdominelles Unwohlsein, Dyspepsie, Nausea und Emesis, epigastrische oder abdominale Schmerzen, Geschmacksveränderungen (bspw. metallischer Geschmack), Pruritus, Exanthem oder Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen gleichen häufig denen der einzelnen Arzneimittel aus den verwendeten Therapieschemata. Für die Bismut-haltige Vierfachtherapie sind die Nebenwirkungsraten in dieser Analyse als geringer im Vergleich zur Triple-Therapie beschrieben. Auch hier kommt es unter anderem zu gastrointestinalen Symptomen wie Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, und Diarrhoe. Darüber hinaus sind auch hier Hautreaktionen wie Pruritus und Exanthem beschrieben. Ebenso gehören Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel zum Spektrum der UAW. (101) In einer Meta-Analyse zu Nebenwirkungen von zur Therapie eingesetzten Bismutsalzen, konnte kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Therapie ohne Bismut hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen insgesamt (RR: 1.01) oder untersuchten einzelnen Nebenwirkungen, ausgenommen dem Auftreten von Meläna (RR: 5.06) festgestellt werden. (105) Wie bereits angesprochen, gleichen die UAW der Triple-Therapien denen der jeweils verwendeten Arzneimittel für sich allein betrachtet. (101) In Studien zum Vergleich von PAC und PAMC konnte keine erhöhte Rate von Nebenwirkungen für die Quadrupeltherapie, trotz einer zusätzlichen antibiotischen Wirksubstanz festgestellt werden. (106, 107) Auch im Vergleich zwischen konkomitierender und sequenzieller Therapie beispielsweise, konnte in einer anderen Studie kein gewichtiger Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen festgestellt werden. (108)

## **4.6 Probiotika**

Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, können Probiotika zum eigentlichen Therapieschema hinzugefügt werden. Es steht außerdem zur Diskussion, ob dadurch verbesserte Eradikationsraten erreicht werden können. Wenn eine mögliche Zugabe in den Leitlinien Erwähnung findet, dann mit insgesamt betrachtet schwacher Empfehlung. Die standardmäßige Supplementierung ist jedenfalls nicht

empfohlen und es bedarf diesbezüglich noch weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse. (15-17, 27) In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 zu 45 randomisierten, kontrollierten Studien, die Standardtherapien mit Standardtherapien, die um Probiotika ergänzt wurden, verglichen haben, ergab sich eine Gesamteradikationsrate von 82,31% für die Probiotika-Gruppe und 72,08% für die Kontrollgruppe (RR nach ITT-Analyse: 1.13). Für auftretende UAW ergaben sich Raten von 21,44% zu 36,27% (RR: 0.59). (109) Auch in einer neueren, 2019 veröffentlichten Meta-Analyse konnte ein positiver Effekt einer Probiotika-Supplementierung nachgewiesen werden. Auch hier konnten erhöhte Eradikationsraten (RR: 1.14) und eine verringerte Inzidenz von Nebenwirkungen (RR: 0.47) nachgewiesen werden. Am größten war der positive Einfluss einer Supplementierung, wenn die Probiotika vorher oder gleichzeitig eingenommen wurden. Ein Einnahmezeitraum der Probiotika über mehr als zwei Wochen erwies sich ebenso als effektiver im Vergleich zu einer kürzeren Dauer. Bezüglich der eingesetzten Probiotikapräparate war die Verwendung von Lactobacillus-Arten oder der gleichzeitige Einsatz verschiedener Stämme am vorteilhaftesten. (110) In einer weiteren Untersuchung wurden 19 RCTs zur Wirkung von Probiotika, bestehend aus mehreren Stämmen, analysiert. Ungefähr ein Viertel der Studien zeigte eine Verringerung der UAW, ungefähr ein Fünftel der Studien zeigte verbesserte Eradikationsraten und ungefähr ein Sechstel eine Reduzierung der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Ein Zehntel der Studien (2 / 19) wies für alle drei vorgenannten Punkte einen positiven Effekt auf. (111)

## 5 Diskussion

Für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie der H. pylori-Infektion ist sowohl ein individueller als auch ein kollektiver gesundheitlicher Nutzen beschrieben. Die Indikationen zur gezielten Diagnostik und Therapie begründen sich auf diesem nachgewiesenen Nutzen. Ulzera heilen mittels Keimeradikation häufiger aus und Rezidive sind seltener zu beobachten, Magenkarzinome weisen im Vergleich eine geringere Inzidenz auf und nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen ist ein vermindertes Auftreten metachroner Karzinome zu beobachten. Bezüglich des Potenzials der Therapie infizierte Individuen durch

medikamentöse Beseitigung des Erregers vor einer malignen Karzinomkrankung zu schützen gibt es vor allem im asiatischen Raum Überlegungen ein gezieltes Screening zur Prävention durchzuführen. Die globale Inzidenz des NCGC errechnet sich zu fast zwei Dritteln aus auftretenden Neuerkrankungen in Südostasien. Das präventive Potenzial in Bevölkerungen geringerer Prävalenz einer *H. pylori* Infektion und geringer Inzidenz des Magenkarzinoms wird diskutiert. Eine maligne Folgeerkrankung zu vermeiden ist in jedem Fall von großem individuellem Wert und hat zudem volkswirtschaftliche Bedeutung. Dieser Effekt kann durch die temporäre Einnahme einer medikamentösen Eradikationstherapie erreicht werden. Lymphome können in frühen Stadien eine vollständige histologische Remission aufweisen. Reduziert sich die Anzahl betroffener Individuen, so wird dadurch das Transmissionsreservoir vermindert. Die Verbesserung sozioökonomischer und damit einhergehend hygienischer Bedingungen senkt die Anzahl der Betroffenen. Die Prävalenz in Industrienationen ist deutlich niedriger. Damit diese Vorteile erreicht werden können, muss die Therapie ihre Wirkung entfalten können, damit diese chronische Infektion mit onkogenem Potenzial bei Betroffenen nicht persistiert. Der gewünschten Wirksamkeit stehen dabei Resistenzen des Bakteriums gegen gängige Antibiotika im Wege.

Für die angesprochenen Resistenzen von *H. pylori* gegenüber den verwendeten Antibiotika konnte in den letzten Jahren teils ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz beobachtet werden. In vielen Regionen der Welt ist für Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin ein hohes Niveau von über 15% erreicht. Metronidazol liegt zumeist sogar wesentlich darüber. Der generelle Antibiotikakonsum ist dabei ein Einflussfaktor. In Ländern, in denen besonders häufig Antibiotika der entsprechenden Substanzklassen eingenommen werden (bspw. Südeuropa), sind die primären Resistenzraten deutlich höher als in Ländern mit geringem Konsum (bspw. Nordeuropa). Das Ansprechen der Therapie wird dadurch teilweise stark beeinträchtigt.

Vorhandene Resistenzen korrelieren außerdem stark mit der Anzahl erfolgloser vorausgegangener Eradikationstherapien. War die Therapie unwirksam, kann es zur Ausbildung sekundärer Resistenzen kommen. Diese sind wiederum erheblich höher als die primären Prävalenzen. Clarithromycin betreffend kommt es dabei mitunter zur Ausbildung von mehr als doppelt so hohen Raten verglichen mit den Primärresistenzen. Auch für Metronidazol ist der Effekt groß. Für tertiäre

Resistenzraten sind dementsprechend nochmals höhere Werte zu beobachten. Für Levofloxacin ist dieser Effekt hingegen in Relation nur in geringem Ausmaß zu beobachten.

Die Auswahl eines geeigneten therapeutischen Schemas ist somit nicht nur hinsichtlich positiver Effekte auf die Gesundheit von Bedeutung, sondern muss auch die Gefahr einer Resistenzbildung miteinbeziehen, um der Ausbildung noch höherer Resistenzraten oder mehrfach resistenter *H. pylori*-Stämme weitestgehend vorzubeugen.

Die jeweiligen prätherapeutischen Resistenzbedingungen nehmen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie. Vor allem für Clarithromycin-basierte Triple-Therapien ist eine bedeutsame Reduktion der Wirksamkeit bei Vorliegen von Clarithromycinresistenzen beschrieben. Für Metronidazolresistenzen ist ein geringerer Wirkungsverlust der entsprechenden Triple-Therapien beschrieben. Der Einfluss solcher auf die Bismut-Quadrupeltherapie ist noch geringer. Auch bei dualer Resistenz ist hat die Bismut-haltige Quadrupeltherapie eine stärkere Wirksamkeit.

Diese Gegebenheiten werden in den verschiedenen Leitlinien berücksichtigt. Zumeist erfolgt eine Therapieempfehlung für die Triple-Therapie nur, wenn die lokalen Resistenzraten unter 15% liegen. Da jedoch wie gezeigt in den meisten Regionen Gesamtprävalenzen von über 15% beschrieben sind, ist für diese Therapieform kein standardmäßiger Einsatz mehr möglich. Die Leitlinien empfehlen die regionalen Resistenzraten zu berücksichtigen. Diese können je nach Region selbstverständlich unter dem Mittel liegen, weshalb entsprechende Daten herangezogen werden müssen. Für geforderte Eradikationsraten bestehen Empfehlungen zwischen 80 - 85%, idealerweise werden sogar 90% gefordert. In dieses Spektrum fällt die Triple-Therapie in der Gesamtanalyse nicht hinein, auch nicht bei verlängerter Therapiedauer, die die Wirksamkeit nochmals erhöhen kann, weshalb auch hier entsprechende Daten für die genauen regionalen Gegebenheiten herangezogen werden müssen. Der Einfluss eventueller Vortherapien wird durch eine genaue Medikamentenanamnese berücksichtigt.

Inzwischen wird deshalb für die empirische Standardtherapie zumeist die Bismut-haltige Quadrupeltherapie PBMT empfohlen. Die konkomitierende Quadrupeltherapie PAMC ist eine weitere adäquate Option zur Erstlinientherapie, die in der Gesamtanalyse ausreichend hohe Eradikationsraten aufweist. Die

Resistenzen für Amoxicillin und Tetrazyklin liegen deutlich unter dem Niveau der Vorgenannten, vor allem in Regionen mit Industrienationen.

Die Gesamtanalyse weist in der Tendenz etwas bessere Wirksamkeiten für einen verlängerten Therapiezeitraum von 10 – 14 Tagen im Vergleich zu 7 Tagen auf. Die Zeitspanne 10 – 14 Tage ist deshalb auch die, die am häufigsten empfohlen wird. Dies auch unter der Berücksichtigung etwaiger unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen, für die sich bei verlängerter Therapiedauer kein eindeutig erhöhtes Auftreten ergibt.

Levofloxacin, das Antibiotikum mit dem insgesamt geringsten Risiko für sekundäre Resistenzen im Vergleich zu Clarithromycin und Metronidazol, kommt für vor allem für Schemata der Zweitlinientherapie zur Anwendung. Auch die Bismut- und konkomitierende Quadrupeltherapie sind Zweitlinientherapieoptionen. Die Standard-Triple-Therapien werden hier nicht berücksichtigt.

Eine gezielte Therapie nach individuellem Antibiogramm ist nicht immer praktikabel und durchführbar, weshalb den Daten zu regionalen Resistenz- und Erfolgsraten zur empirischen Therapie wichtige Bedeutung zukommt.

Sind ein Nachweis und eine anschließende Therapie erfolgt, sollte auch der Erfolg dieser überprüft werden, da die Folgeerkrankungen der Infektion mitunter letal sein können.

Die recherchierten Meta-Analysen zur Senkung der Krebsinzidenz durch eine Eradikationstherapie haben vor allem Studien aus dem asiatischen Raum untersucht. Vor dem Hintergrund der dort erhöhten Inzidenz von Magenkrebs ist dies ein logischer Umstand. Um das Potenzial für andere Populationen zu untersuchen bedarf es noch weiterer Studien.

Die Daten zu den Eradikationsraten der einzelnen Therapieschemata sind in der Gegenüberstellung verschiedener Meta-Analysen teilweise nicht einheitlich, jedoch zeigt sich für die Unterlegenheit der Standard-Triple-Therapie eine klare Tendenz. Die Prävalenzraten der verschiedenen Regionen errechnen sich zum Teil aus einem unterschiedlich hohen Anteil im Verhältnis zur Bevölkerungszahl. So gibt es beispielsweise für Nordamerika eine relativ geringe Datendichte.

Um in Zukunft die therapeutischen Entscheidungen anhand präziserer Informationen treffen zu können, ist die Erweiterung der bestehenden Erkenntnisse hinsichtlich regionaler Prävalenzen hilfreich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374(9699):1449-61.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
3. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44-53.
4. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2016. 954 pp.
5. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
6. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1894-901.
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67.
8. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15.
9. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609-16.
10. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53.
11. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Pietinen P, Newschaffer CJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(20):1445-52.
12. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
13. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553-68.
14. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-24.
15. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-39.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.

17. Jansen PL, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol.* 2016;54(04):327-63.
18. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24(10):1587-600.
19. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1597-604.
20. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, Nahon S, Pelaquier A, Gatineau-Sailliant G, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):946-54.
21. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390(10094):613-24.
22. Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):292-8.
23. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311-5.
24. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E, et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers--a 12-month follow-up study. *Lancet.* 1987;2(8568):1109-11.
25. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet.* 1988;2(8626-8627):1437-42.
26. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1372-82.
27. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016;151(1):51-69.
28. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273-5.
29. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1989;39(4):397-405.
30. Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP. *Brock Mikrobiologie.* München [u.a.]: Pearson; 2013. 1680 pp.
31. Böcker W, Denk H., Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie.* München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 pp.
32. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.
33. Laszewicz W, Iwanczak F, Iwanczak B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):147-50.
34. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2016. 4542 pp.

35. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology*. 2006;17(3):332-4.
36. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour Sadeghi R, Najafi M, et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(1):38-43.
37. Dolan B, Burkitt-Gray L, Shovelin S, Bourke B, Drumm B, Rowland M, et al. The use of stool specimens reveals *Helicobacter pylori* strain diversity in a cohort of adolescents and their family members in a developed country. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(2):247-55.
38. Cervantes DT, Fischbach LA, Goodman KJ, Phillips CV, Chen S, Broussard CS. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):481-5.
39. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002;359(9310):931-5.
40. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
41. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:3-7.
42. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175-86.
43. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23.
44. Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1:8-16.
45. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):68.
46. Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;118:214-9.
47. Silbernagl S, Lang F, Gay R. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 440 pp.
48. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth WB, Henschler D, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2017. 1113 pp.
49. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme; 2016. 836 pp.
50. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 1024 pp.
51. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 472 pp.
52. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie*. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2018. 235 pp.
53. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in Developing Countries. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(5):383-8.
54. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-33.

55. Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis*. 2017;18(4):195-202.
56. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
57. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20(11):820-3.
58. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):707-15.
59. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1616-24.
60. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol*. 2015;5(3):164-74.
61. Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meissle J, Kandulski A, et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16245-51.
62. Wuppenhorst N, Draeger S, Stuger HP, Hobmaier B, Vorreiter J, Kist M, et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3127-33.
63. Liu DS, Wang YH, Zeng ZR, Zhang ZY, Lu H, Xu JM, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: a multiregion prospective 7-year study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(7):780.
64. Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2786-92.
65. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2447-55.
66. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored Therapy Versus Empiric Chosen Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2750.
67. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1385-94.
68. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4):CD003840.
69. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60(6):747-58.
70. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of

*Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012;61(4):507-13.

71. Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, Lin CW, Hsu PN, Wang HP, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2012;119(21):4838-44.

72. Choi IJ, Kook M-C, Kim Y-I, Cho S-J, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1085-95.

73. Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):Cd005583.

74. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2014;348:g3174.

75. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881-8.

76. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):435-45.

77. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd002096.

78. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486-95.

79. Madisch A, Miehle S, Neuber F, Morgner A, Kuhlisch E, Rappel S, et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy--a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(4):473-9.

80. Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*--is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut*. 1994;35(5):701-4.

81. Madisch A, Aust D, Morgner A, Grossmann D, Schmelz R, Kropp J, et al. Resolution of gastrointestinal protein loss after *Helicobacter pylori* eradication in a patient with hypertrophic lymphocytic gastritis. *Helicobacter*. 2004;9(6):629-31.

82. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, et al. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Helicobacter*. 2008;13(5):352-60.

83. Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, et al. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2924-8.

84. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):129-35.

85. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239-45.

86. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163-75.
87. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):6098-107.
88. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):684-9.
89. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Rohl FW, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1464-71.
90. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1).
91. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231-40.
92. Yang GT, Zhao HY, Kong Y, Sun NN, Dong AQ. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1343-52.
93. Jansen PL, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54(04):1.
94. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
95. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
96. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):343-57.
97. Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *J Dig Dis*. 2010;11(5):313-8.
98. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. *Digestion*. 2013;88(1):33-45.
99. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2015;351:h4052.
100. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, Zou B, Lin JT, Wu MS, et al. First-line Helicobacter pylori eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018;67(1):20-7.
101. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):Cd008337.

102. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iritano E, Gambaro C, Mele MR, 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(10):1733-8.
103. Perri F, Quitadamo M, Ricciardi R, Piepoli A, Cotugno R, Gentile A, et al. Comparison of a monoclonal antigen stool test (Hp StAR) with the <sup>13</sup>C-urea breath test in monitoring *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2005;11(37):5878-81.
104. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016;61(1):19-24.
105. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7361-70.
106. Yanai A, Sakamoto K, Akanuma M, Ogura K, Maeda S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(1):1-6.
107. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Lee DW, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2014;46(11):980-4.
108. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut.* 2014;63(2):244-9.
109. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-57.
110. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180.
111. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(4):546-61.