

H. Koop

Helicobacter pylori: Wandel im Eradikationsspektrum*Helicobacter pylori: changes of indications for eradication therapy*

Kurzübersicht

S91

In den bekannten Leitlinien und Empfehlungen stellen die Ulkuskrankheit und das niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphom (MALT-Lymphom) des Magen (in niedrigen Stadien) allgemein akzeptierte Indikationen für eine Eradikationsbehandlung der *Helicobacter pylori* (H.p.)-Infektion dar. Diese Auffassung gilt auch heute noch, ändert diese Therapie doch in profunder Weise den natürlichen Verlauf der Ulkuskrankheit mit Reduktion der Rezidivrate unter 5% bzw. lässt sich beim MALT-Lymphom ein malignes Leiden durch eine antibiotische Therapie kurieren. Aufgrund verschiedener Faktoren (einschließlich der inzwischen etablierten intensiven Eradikationstherapie) ändert sich jedoch das Spektrum der Indikationsstellung zur H.p.-Eradikation in Richtung kontrovers diskutierter Anwendungsbereiche. Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf diese mehr in den Vordergrund tretenden Indikationsbereiche eingegangen werden.

H.p.-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms

Bereits 1994 wurde H.p. von der International Agency for Research on Cancer (WHO) als definitives Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Diese Einschätzung beruhte auf epidemiologischen Daten, die in verschiedenen Populationen weltweit eine enge Korrelation zwischen der H.p.-Durchseuchung einerseits und der Inzidenz des Magenkarzinoms aufzeigten. Eslick et al. (3) sowie Danesh (2) folgerten aufgrund Meta-Analysen, dass bei H.p.-positiven Individuen das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, um etwa den Faktor 2–3 erhöht ist. Entsprechend wurde relativ früh die H.p.-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms als empfehlenswert in der Liste der Indikationen aufgenommen.

Sozioökonomische Gründe ließen Zweifel daran aufkommen, dass ein Massen-Screening mit anschließender Eradikationstherapie H.p.-infizierter Personen sinnvoll sei. Zudem fehlte der Beleg, dass die H.p.-Therapie wirklich das Risiko der Karzinomentstehung vermindert. Für diese Annahme spricht, dass sich in einer prospektiven Studie an über 1500 Patienten, davon ca. 1250 H.p.-infiziert, in einem Nachbeobachtungszeitraum von knapp 8 Jahren gastrale Malignome nur bei denjenigen Patienten entwickelten, die am Beginn der Studie H.p.-positiv getestet wurden (11).

Aussagekräftiger sind naturgemäß Interventionsstudien, in denen der direkte Nachweis einer Risikominderung durch H.p.-Eradikation geführt wird. In einer japanischen Studie (10) wurde bei Patienten, bei denen eine endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen vorgenommen wurde, teils eine H.p.-Eradikation durchgeführt, während die andere Patientengruppe als Kontrolle ohne H.p.-Therapie fungierte. Nach H.p.-Eradikation traten keine Karzinome auf, während in 9% der Kontrollgruppe metachrone Magenepithelneoplasien beobachtet wurden. In einer Hochrisikoregion für gastrale Karzinome in China wurden über 1600 gesunde, H.p.-infizierte Personen zu einer Eradikationstherapie oder Placebo randomisiert (13). Die Eingangsunter-suchung schloss eine Endoskopie ein, in der mögliche präkanzerogene Befunde gesondert erfasst wurden. In der Nachbeobachtungsphase (7,5 Jahre) traten 7 Karzinome in der Eradikationsgruppe bzw. 11 in der Kontrollgruppe auf (nicht signifikant). In der Subgruppe von Patienten ohne initiale präkanzeröse Läsionen traten nach H.p.-Therapie keine Karzinome gegenüber 6 in der Kontrollgruppe (signifikant) auf. Rauchen und höheres Lebensalter waren weitere Risikofaktoren. Diese Studie zeigte erstmals einen präventiven Effekt einer H.p.-Therapie auf das Karzinomrisiko, auch wenn der Effekt in der Gesamtgruppe

Institut

II. Innere Klinik – Gastroenterologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Herbert Koop · II. Innere Klinik
 HELIOS Klinikum Berlin-Buch · Hobrechtsfelder Chaussee 100 · 13122 Berlin · Tel.: +49/30/94017001 ·
 Fax: +49/30/94017009 · E-Mail: hkoop@berlin.helios-kliniken.de

eingereicht: 10.5.2004 · akzeptiert: 9.8.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831383

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: S91–S93 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

nicht statistisch abgesichert werden konnte; dieses ist wahrscheinlich dadurch begründet, dass die maligne Transformation ein langsamer Prozess über Jahrzehnte ist und möglicherweise dann nicht mehr (vollständig) aufzuhalten ist, wenn sich bereits prä-maligne Strukturen entwickelt haben. Man darf daher gespannt sein, welche zusätzlichen Erkenntnisse aus dem weiteren Follow-up der Studie (13) gewonnen werden können.

kurzgefasst: Die Daten lassen naturgemäß keine Folgerung über einen breiten Einsatz einer H.p.-Eradikation in der Prävention des Magenkarzinoms hierzulande zu; sie begründen aber ein solches Vorgehen, möglichst im Rahmen klinischer Studien, bei jüngeren Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein gastrales Karzinom (z.B. Angehörige 1. Grades von Magenkarzinom-Patienten). Daher sollten diese Patienten im Hinblick auf eine H.p.-Infektion untersucht und ggf. einer H.p.-Therapie zugeführt werden.

H.p.-Eradikation bei der Refluxkrankheit

Derzeit wird die Frage, ob Patienten mit einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit, die gleichzeitig H.p.-infiziert sind, einer Eradikationsbehandlung zugeführt werden sollen, außerordentlich kontrovers diskutiert. Zwei Aspekte sind strittig: **1.** Wird durch die H.p.-Eradikation eine Refluxkrankheit induziert bzw. in ihrem Verlauf aggraviert? **2.** Erhöht die Zunahme der Gastritis-Aktivität unter einer Langzeittherapie mit Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) im proximalen Magen (12) das Risiko einer Magenkarzinomentwicklung?

Erste Untersuchungen aus Deutschland, dann aber vor allem aus dem asiatischen Raum deuteten auf eine erhöhte Inzidenz der Refluxkrankheit nach H.p.-Therapie hin, die wegen peptischer Ulzera durchgeführt worden war; in weiteren Studien aus Mitteleuropa konnte dieser Befund aber nicht nachhaltig bestätigt werden, so dass vermutlich nur bei der mehr atrophisch verlaufenden H.p.-Infektion (wie in Asien) das Risiko der Induktion einer Refluxkrankheit besteht, dieses Phänomen bei der Oberflächengastritis, wie sie in Europa dominiert (6), dagegen deutlich geringer ist. Zudem muss berücksichtigt werden, dass eine Therapie mit säurehemmenden Pharmaka wegen eines Ulkusleidens die präexistente Refluxsymptomatik maskiert haben kann. Daher spricht in Mitteleuropa derzeit eher wenig gegen eine H.p.-Eradikation bei einer Refluxkrankheit.

Ob aber überhaupt eine Indikation zur H.p.-Therapie bei der Refluxkrankheit besteht, bleibt weiterhin strittig. Erstmals wurde durch eine niederländische Studie die Befürchtung genährt, dass eine H.p.-Infektion langfristig das Magenkarzinomrisiko erhöht (7); allerdings wies die Untersuchung profunde konzeptionelle Mängel auf. Verlässlichere Daten lieferte eine skandinavische Studie, in der eine PPI-Dauertherapie mit einer Antirefluxoperation bei Refluxpatienten verglichen wurde. In beiden Gruppen wurde bei bestehender H.p.-Gastritis eine Progression der Gastritis zu mehr Atrophie eher selten beobachtet, so dass die ursprüngliche Befürchtung eines erhöhten Malignomrisikos im Magen unwahrscheinlich erschien (9). Neuere Befunde, bei

denen eine größere Gruppe von H.p.-positiven Refluxpatienten entweder zu einer Fortsetzung der PPI-Therapie allein oder einer H.p.-Eradikation, gefolgt von einer PPI-Dauertherapie, randomisiert wurden, unterstützen diese Auffassung. Zwar besserte sich die Gastritis erwartungsgemäß in der Gruppe der Patienten mit H.p.-Therapie, auffällig war aber die Tendenz zu einer eingeschränkteren Symptomkontrolle durch die PPI nach Beseitigung der H.p.-Infektion, während in der nur mit Säurehemmern behandelten Gruppe keine Progression der Gastritis nachgewiesen werden konnte. Dennoch wurden diese Daten als Beleg für die Notwendigkeit einer H.p.-Eradikation vor einer PPI-Langzeittherapie interpretiert (8), obwohl die entgegengesetzte Folgerung auch möglich gewesen wäre.

kurzgefasst: Derzeit gibt es keinen stichhaltigen Hinweis darauf, dass vor einer geplanten Langzeittherapie mit PPI die H.p.-Eradikation zur Verhinderung einer beschleunigten Atrophie der Magenmukosa generell empfohlen werden soll; wird eine solche aber – aus welchen Gründen auch immer – für notwendig erachtet, ändert dies am Verlauf der Refluxerkrankung bzw. am Ansprechen derselben auf die Therapie relativ wenig. Ein pragmatischer Ansatz mag darin bestehen, die Indikation zur H.p.-Therapie bei jüngeren Patienten eher großzügig zu stellen, dagegen beim älteren Patienten darauf zu verzichten.

H.p.-Eradikation in der Prophylaxe Acetylsalicylsäure-induzierter Läsionen

Seitdem in den letzten Jahren die Inzidenz H.p.-assoziiierter Ulzera zum einen durch den spontanen Rückgang der H.p.-Infektion in der Bevölkerung, zum anderen als Folge der Eradikations-therapie abnimmt, stehen heute im Vordergrund klinischen Interesses Geschwüre einschließlich deren Komplikationen, die durch Antirheumatika bzw. Acetylsalicylsäure (ASS) induziert werden. Dies schlägt sich auch in entsprechenden epidemiologischen Daten nieder, die einen Rückgang der Ulzera bei jüngeren Patienten, aber eine Zunahme in den höheren Altersgruppen aufzeigen (4). Aufgrund häufigerer Begleitkrankheiten ist daher auch die Mortalität in diesen hohen Altersstufen angestiegen. Da die Prävalenz der H.p.-Infektion bei älteren Patienten weitaus höher ist, stellte sich die Frage, ob durch eine H.p.-Eradikation das Ulkus- und Komplikationsrisiko vermindert werden kann. In Bezug auf Antirheumatika kann inzwischen festgestellt werden, dass ein Schutz allein durch die H.p.-Therapie wohl nicht erreicht werden kann (1), vielmehr der protektive Effekt der PPI bei H.p.-positiven Patienten sogar größer ist, da höhere pH-Werte erreicht werden.

In Bezug auf die Interaktion zwischen H.p. und ASS stellt sich die Lage anders dar: Die Adaptation der Mukosa gegenüber ASS wird durch die gleichzeitig bestehende H.p.-Infektion verhindert, so dass längerfristige Schädigungsmöglichkeiten durch ASS bestehen (5). Diese Erkenntnisse lassen sich nach ersten Ergebnissen auch therapeutisch nutzen: Durch die H.p.-Eradikation kann ein ähnlich guter protektiver Effekt gegenüber ASS erreicht werden wie durch kontinuierliche Gabe eines PPI (1). Die-

se Daten bedürfen aber noch der Bestätigung durch weitere klinische Studien. Dennoch erscheint es bereits heute sinnvoll, bei denjenigen Patienten eine H.p.-Therapie durchzuführen, die bekanntermaßen H.p.-infiziert sind und bei denen eine längerfristige ASS-Einnahme z. B. wegen kardiovaskulärer Erkrankungen bevorzucht.

kurzgefasst: Patienten, die einer Therapie mit ASS bedürfen, sollten im Falle einer gleichzeitig bestehenden und bereits diagnostizierten H.p.-Infektion einer Eradikationstherapie zugeführt werden. Ein systematisches Screening aller mit ASS zu behandelnden Patienten auf eine H.p.-Besiedlung (zur Klärung der Indikation für die Eradikation) ist aber aufgrund der gegenwärtigen Datenlage (noch?) nicht gerechtfertigt.

Fazit

Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Magenkarzinom (z.B. Verwandte 1. Grades von Magenkarzinompatienten) sollten frühzeitig auf das Vorliegen einer H.p.-Infektion untersucht und ggf. einer H.p.-Eradikation zugeführt werden. Bei gleichzeitig bestehender Refluxerkrankung und H.p.-Infektion kann bisher keine schlüssige Empfehlung ausgesprochen werden; ein pragmatischer Ansatz ist die Durchführung der H.p.-Eradikation bei jüngeren (< 60 Jahren), nicht aber bei älteren Patienten. Eine bekannte H.p.-Infektion sollte immer dann therapiert werden, wenn eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure ansteht, dagegen ist bei unbekanntem H.p.-Status eine – insbesondere invasive – Diagnostik bei jedem Patienten vor Gabe von ASS derzeit nicht gerechtfertigt.

Literatur

- 1 Chan FKL, Chung SCS, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin and naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973
- 2 Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851–856
- 3 Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma. A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373–2379
- 4 Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admission and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50: 460–464
- 5 Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued aspirin administration in humans. *Gastroenterology* 1998; 114: 245–255
- 6 Koop H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002; 34: 97–103
- 7 Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018–1022
- 8 Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12–20
- 9 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319–326
- 10 Uemura N, Mukai T, Okamoto S et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639–642
- 11 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789
- 12 van Grieken NCT, Meijer GA, Weiss MM et al. Quantitative assessment of gastric corpus atrophy in subjects using omeprazole: a randomized follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2882–2886
- 13 Wong BCY, Lam SK, Wong WM et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of China. *JAMA* 2004; 291: 187–194