

Eradikationskontrolle von *Helicobacter pylori*  
mittels Stuhltest  
unter Verwendung monoklonaler Antikörper

Vincens Weingart

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

Eradikationskontrolle von *Helicobacter pylori*  
mittels Stuhltest  
unter Verwendung monoklonaler Antikörper

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Vincens Weingart

aus

München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Sackmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Haas  
Priv. Doz. Dr. A. Eigler

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2005

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Zielsetzung.....	4
3	Grundlagen .....	5
3.1	Funktion des Magens.....	5
3.2	Helicobacter pylori.....	6
3.3	Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori.....	8
3.3.1	Urease.....	8
3.3.2	Motilität.....	8
3.3.3	Adhärenz.....	8
3.4	Prävalenz.....	9
3.5	Pathogenese der Helicobacter pylori Infektion .....	10
3.6	Helicobacter pylori - assoziierte Erkrankungen.....	12
3.6.1	Helicobacter pylori und Chronische Gastritis .....	13
3.6.2	Helicobacter pylori und Erosionen .....	13
3.6.3	Helicobacter pylori und Ulcuskrankheit.....	14
3.6.4	Helicobacter pylori und Magenkarzinom.....	14
3.6.5	Helicobacter pylori und MALT-Lymphom.....	15
3.7	Diagnostische Möglichkeiten .....	16
3.7.1	Invasive Diagnostik von Helicobacter pylori .....	16
3.7.2	Nichtinvasive Diagnostik von Helicobacter pylori .....	19
4	Methode .....	21
4.1	Studiendesign .....	21
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
4.3	Demographische Daten.....	22
4.4	Ablauf .....	23
4.5	Definition Helicobacter pylori positiv.....	24
4.6	Flussdiagramm .....	25
4.7	Durchführung des monoklonalen Stuhltests (FemtoLab H. pylori) .....	26
4.8	Statistische Methoden .....	26
5	Ergebnisse .....	27
5.1	Primärdiagnose: Vergleich Stuhltest und Goldstandards.....	28
5.2	Primärdiagnose: Vergleich Atemtest und Goldstandards.....	28
5.3	Primärdiagnose: Vergleich Stuhltest und Atemtest.....	29
5.4	Eradikationskontrolle: Vergleich Stuhltest und Atemtest.....	29
5.5	Resistenzen.....	31

<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>32</b>
6.1	Diskussion Patientenkollektiv Auswahl .....	32
6.2	Diskussion Nachweisverfahren von Helicobacter pylori .....	34
6.2.1	Invasive Diagnostik von Helicobacter pylori .....	34
6.2.2	Nichtinvasive Diagnostik von Helicobacter pylori .....	36
6.2.3	Diskussion Definition Helicobacter pylori positiv.....	38
6.3	Diskussion Durchführung .....	39
6.4	Wertung der Ergebnisse.....	40
6.5	Vor- und Nachteile des Stuhltests gegenüber dem Atemtest.....	41
6.6	Einsatzgebiet des Stuhltests.....	43
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>45</b>
8.1	Anamnesebogen.....	45
8.2	Einwilligungserklärung .....	46
8.3	Für den Patienten .....	47
8.4	Atemtest-Durchführungsprotokoll.....	48
8.5	Ergebnisübersicht aller statistisch verwertbarer Patienten .....	49
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>11</b>	<b>Publikationen / Präsentationen .....</b>	<b>61</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>63</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>64</b>

## 1 Einleitung

Das Bakterium *Helicobacter pylori* wurde erstmals 1983 von den australischen Wissenschaftlern Warren und Marshall in Magenbiopsien von Patienten mit akuter Gastritis entdeckt (Warren JR, Marshall BJ, 1983). Damals wurde der Keim als „Unidentified curved bacillus“ und später als *Campylobacter* bezeichnet. 1989 wurde er von Goodwin et al. in *Helicobacter* umbenannt. Man war sich in den ersten Jahren noch nicht über die Auswirkungen dieses Keims auf die Magenschleimhaut bewusst. Erst im Laufe der Zeit erforschte man die Pathogenese und die Virulenzfaktoren des unerwünschten Magenbewohners. Heute ist bekannt, dass die Infektion mit *Helicobacter pylori* eine direkte Ursache für die Entstehung gastroduodenaler Erkrankungen, wie chronische Gastritis und Ulcuskrankheit darstellt, sowie in Verbindung mit Magenkrebs und MALT-Lymphom steht (Dunn BE, 1997, Xia HHX, 1998, D'Eios MM ; 1998; Delchier JC, 1998, Hobsley M, 2001, Wang RT 2002, Wang KX 2003).

*Helicobacter pylori* besitzt heute immer noch eine relativ hohe Durchseuchungsrate in den Industrieländern: ca. 20% der unter 21 – jährigen und ca. 60% der über 51 – jährigen waren 1996 in einer Studie in Deutschland positiv (Breuer T, 1996).

Es gibt verschiedene Methoden in der Diagnostik von *Helicobacter pylori*, darunter das invasive Vorgehen, wobei endoskopisch Gewebeproben aus der Magenschleimhaut entnommen werden (Kultur, Histologie *Helicobacter* Urease Schnelltest). Alternativ stehen die nicht-invasiven Methoden (Atemtest, Serologie, Stuhltest) zur Verfügung. Die Wahl des geeigneten Testverfahrens ist abhängig von der Indikation: Primärdiagnose, Eradikationskontrolle oder Bestimmung von Durchseuchungsraten.

Dabei stehen vor allem die nichtinvasiven Nachweismethoden im Vordergrund, mit denen man in bestimmten Fragestellungen eine invasive Magenspiegelung umgehen kann. Von besonderem Interesse ist unter anderem die Erfolgskontrolle der Eradikationstherapie auf nicht-invasivem Weg, die zudem effektiv und kostengünstig sein soll.

Bisher stand in diesem Bereich nur der Atemtest und die Serologie zur Verfügung. Ersterer ist jedoch relativ aufwendig: Der Patient muss mindestens vier Stunden nüchtern sein, und die Durchführung des Tests dauert ca. 30 Minuten.

Dazu kommt, dass der Atemtest bei Patienten, die dauerhaft Säuresekreptionshemmer (z.B. Protonenpumpenblocker) einnehmen, in ca. 20% - 50% falsch negativ ausfällt (Savarino V, 2000; Connor SJ, 1999). Nachteilig sind zudem die relativ hohen Kosten (ca. 37 Euro).

Der serologische Nachweis von *Helicobacter pylori* stellt für den Patienten bisher das einfachste Verfahren dar, da es sich „nur“ um eine Blutabnahme handelt, die in der Regel keinen großen Zeitaufwand darstellt. Die Aussagekraft der Serologie über den aktuellen Infektionsstatus ist aber aufgrund des Testverfahrens an sich eingeschränkt. Es wird hier nur indirekt über die Bestimmung spezifischer Antikörper gegen *Helicobacter pylori* der Infektionsstatus des Patienten ermittelt. Die Antikörper können aber auch noch lange nach einer erfolgreich durchgeführten Eradikationstherapie nachgewiesen werden. Aufgrund des verzögerten Antikörperabfalls lässt sich somit keine Aussage über den aktuellen Infektionsstatus (beispielsweise nach Eradikationstherapie) mittels serologischen Testverfahrens stellen (Culter A, 1996).

Auf der Suche nach den Übertragungswegen von *Helicobacter pylori* konnte man den Keim 1994 auch im Stuhl isolieren (Kelly SM, 1994). Bald wurden die ersten Stuhltests (zum Beispiel Premiere Platinum HpSA, Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio, USA) entwickelt, durch die man *Helicobacter pylori* – spezifische Antigene mittels ELISA (Enzym – linked immunosorbent assay) nachwies. Mit den neuen Stuhltests beschäftigten sich unterdessen mehrere Studien; dabei überprüfte man die diagnostische Genauigkeit sowie den Einfluss einer Eradikationsbehandlung oder von Säurehemmern auf das Testergebnis (Konstantopoulos, 2001; Leodolter A, 2001). Bisher arbeitet man vorwiegend mit polyklonalen Antikörpern, die jedoch den Nachteil einer geringeren Spezifität aufweisen (Sensitivität: 94%, Spezifität 90%) (Manes G, 2001). In diesen Tests werden nämlich auch Antigene von anderen Magen- Darmbakterien nachgewiesen, die nicht *Helicobacter pylori* - spezifisch sind. Somit hätte ein falsch positives Ergebnis in der Primärdiagnose eine nicht notwendige Eradikationstherapie zur Folge oder die Kontrolldiagnose würde an der richtigen Auswahl der Antibiotika zweifeln lassen.

Vor einiger Zeit entwickelte man monoklonale Antikörper, die speziell auf Bestandteile von *Helicobacter pylori* gerichtet sind und diese in einer Stuhlprobe nachweisen können (FemtoLab H. pylori; R-Biopharm AG, Darmstadt, Deutschland). In der Primärdiagnose konnten Studien bei Kindern sehr gute Ergebnisse erzielen

(Agha-Amiri, 2001). Für ein spezialisiertes Krankengut in einer Referenzklinik gibt es auch bereits erste Daten bei Erwachsenen (Leodolter A, 2002).

Die Eradikationskontrolle mit diesem neuen Testverfahren wurde bisher an Kindern durchgeführt (Makristathis A, 2000), und im Vergleich mit einem polyklonalen Stuhltest auch an Erwachsenen (Leodolter A, 2002). In den bisherigen Studien mit dem monoklonalen Stuhltest wurde jedoch als Vergleichstest lediglich der Atemtest verwendet.

## **2 Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit sollte die Anwendbarkeit und die Aussagekraft eines neuen monoklonalen Antikörper Stuhltestes (FemtoLab H. pylori) in der primären Diagnostik mit den „Goldstandards“ (Kultur, Histologie, Helicobacter-Urease-Schnelltest) und dem Atemtest verglichen werden. Weiter soll dieser neue Stuhltest im Vergleich mit dem Atemtest zur Kontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie bei Erwachsenen überprüft werden.

Die Durchführbarkeit und Handhabung sollte hier nicht wie in den bisherigen Studien an meist besonders schwer kranken oder multimorbiden Klinik-Patienten, sondern bei für die breite Bevölkerung mutmaßlich repräsentativeren ambulanten Patienten im niedergelassenen Bereich erprobt werden. Zur Testevaluierung wurde dieser monoklonale Stuhltest auch vor Eradikationstherapie mit den Goldstandards (Histologie, Helicobacter-Urease-Schnelltest, mikrobielle Kultur) und dem Atemtest verglichen.

### **3 Grundlagen**

#### **3.1 Funktion des Magens**

Der Magen dient als Nahrungsreservoir und leitet die erste Instanz der Verdauung durch Nahrungsdurchmischung und chemische Prozesse ein. Bei einem pH-Wert zwischen 2 und 3 werden erste Bakterien wie Yersinien, Salmonellen oder Shigellen innerhalb einer Stunde abgetötet. Die Säuresekretion des Magens ist sehr komplex und genau kontrolliert. Sie wird über drei Phasen reguliert. In der ersten zephalen (vagalen) Phase wird über Sinneseindrücke und Erregung der Geschmacksrezeptoren der Nervus Vagus gereizt. Nach der vagalen Stimulation cholinergischer Rezeptoren werden zum einen die Parietalzellen direkt erregt und die Histaminfreisetzung aus enterochromaffin-ähnlichen Zellen (Mastzellen) bewirkt. Histamin diffundiert in die Parietalzellen, in denen es die Säuresekretion anregt. In der gastralen Phase bewirken Magendehnung und chemische Reizung vor allem durch Proteine die Säuresekretion durch das Hormon Gastrin. Die Gastrinfreisetzung wird sowohl durch Vagusreizung als auch durch Peptide des Speisebreis angeregt. Das von der Magenschleimhaut gebildete Hormon Somatostatin hemmt bei besonders fettreichem Speisebrei die Magensaftsekretion. Darüberhinaus wird die Säuresekretion durch einen niedrigen pH-Wert gedrosselt, der die Ausschüttung von Gastrin bremst. Die letzte intestinale Phase beginnt mit dem Eintritt des Speisebrei in das Duodenum. In der Duodenal- und Jejunalschleimhaut werden Hormone, sogenannte Enterogastrone (GIP, Cholezystokinin, VIP, Sekretin) gebildet, welche die Gastrinsekretion und damit die Magensaftsekretion hemmen.

Ein weiterer Abwehrmechanismus und Schutzmechanismus des Magens ist die Produktion eines speziellen Mukus. Das schleimbildende Oberflächenepithel des Magens bildet unter dem Einfluss lokaler Prostaglandine sowie bei einem intraluminalen pH-Wert unter 3 kontinuierlich Muzine und ein bikarbonatreiches Sekret. Dieses bindet nicht nur aufgrund seiner gel-artigen Konsistenz Mikroorganismen und deren Toxine, sondern schützt auch die eigenen Magen­zellen vor dem sauren Milieu. Der pH-Wert von etwa 7 auf den Epitheloberflächen ist deutlich höher als im Magenlumen.

Die Magenschleimhaut ist also nicht nur den durch die Nahrung aufgenommenen Bakterien und Toxinen ausgesetzt, sondern muss sich auch vor der Selbstschädigung durch Säure, Pepsin und Gallosalze schützen. Die Schleimhauthomöostase ermöglicht dies durch viele protektive Mechanismen. Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen schleimhautschützenden und schleimhautaggressiven Faktoren ist insbesondere bei der Entstehung der Gastritis und der Ulkuskrankheit von entscheidender Bedeutung.

### 3.2 *Helicobacter pylori*

Das von den australischen Wissenschaftlern Marshall und Warren im Jahre 1983 entdeckte gramnegative 0,6 x 3,5µm kleine spiralförmige Stäbchen *Helicobacter pylori* (Marshall BJ, Warren JR, 1984) besiedelt vorzugsweise die Antrumregion des Magens (Bayerdörffer E, 1989 und 1992; Stolte M, 1990).

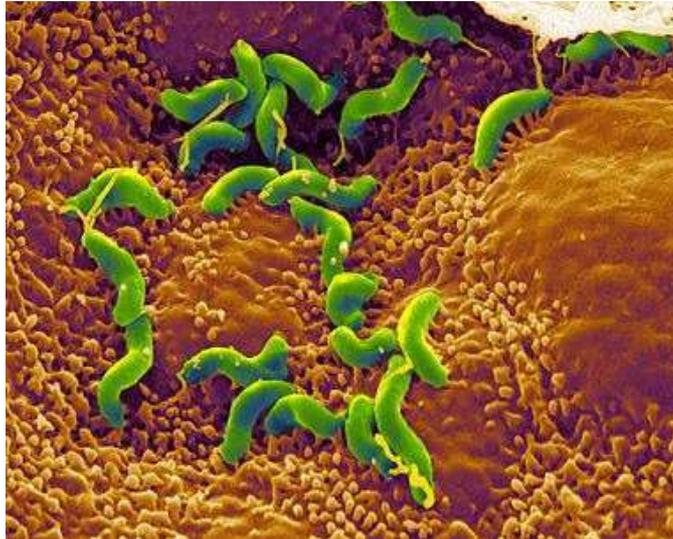


Abbildung 1: *Helicobacter pylori* in raster-elektronen-mikroskopischer (REM) Aufnahme, 9000-fach

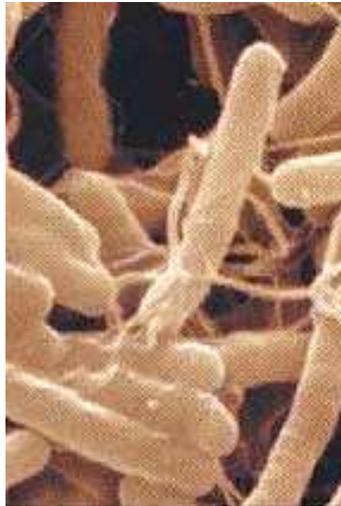


Abbildung 2: *Helicobacter pylori*; elektronenmikroskopisch



Abbildung 3: *Helicobacter pylori*; elektronenmikroskopisch

In der Folge der Entdeckung von *Helicobacter pylori* beim Menschen wurden auch eine Reihe weiterer Vertreter der *Helicobacter*-Spezies bei anderen Lebewesen gefunden (z.B. *Helicobacter felis* bei Hund und Katze, *Helicobacter nemestrinae* beim Affen, *Helicobacter mustelae* beim Frettchen). Da *Helicobacter pylori* mit großer Regelmäßigkeit bei bestimmten Erkrankungen wie Gastritis oder Duodenitis nachgewiesen werden konnte, erfüllte das Bakterium schon bald die Koch-Henleschen Postulate und wurde in die Gruppe der obligat pathogenen Keime eingestuft.

### **3.3 Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori***

Als Virulenzfaktoren bezeichnet man Eigenschaften eines pathogenen Bakteriums, die es ihm erlauben, eine bestimmte ökologische Nische im Körper des Wirts zu kolonisieren und sich dort trotz der Immunantwort und der wirtsspezifischen Abwehrmechanismen zu vermehren.

So kann *Helicobacter pylori* im sauren sterilen Milieu des Magens überleben, die Mukusschicht durchdringen und die Magenschleimhaut kolonisieren. Dies ermöglichen ihm seine drei wesentlichen Schutzmechanismen: die Produktion großer Mengen Urease, der hohe Grad an Motilität und die Fähigkeit zur Adhärenz an Epithelzellen (Sauerbaum S, Birkholz S, Geis G, Opferkuch W, 1994).

#### **3.3.1 Urease**

Das Enzym Urease, welches den in geringen Mengen im Magen vorkommenden Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid spaltet, neutralisiert somit durch eine den Keim umgebene Wolke aus Ammoniak die Säure des Magensafts (Blaser MJ, 1993). Etwa 6% der Proteine von *Helicobacter pylori* sind Urease.

#### **3.3.2 Motilität**

Das Vorhandensein von Flagellen verschafft *Helicobacter pylori* seinen außergewöhnlich hohen Grad an Motilität, die es möglich macht, sich nicht nur im flüssigen, sondern auch im viskösen Mukus des Magens zu bewegen und dadurch an die Epithelzellen zu gelangen (Leying H, 1992). Die Beweglichkeit im viskösen Milieu wird zusätzlich durch die Spiralform des Bakteriums begünstigt.

Versuche am Tiermodell haben gezeigt, dass genetisch veränderte *Helicobacter* - Stämme mit inaktivierten Genen für die Flagellenausbildung eine geringere Kolonisierungsfähigkeit besitzen (Evans DG, 1988).

#### **3.3.3 Adhärenz**

Ultrastrukturelle Untersuchungen von *Helicobacter pylori* infizierten Schleimhäuten haben gezeigt, dass das Bakterium mit der Epithelzelle des Magens eine sehr enge,

sozusagen Zell-zu-Zell-Adhärenz eingeht. Diese enge Bindung üben auch viele andere Erreger von gastrointestinalen Infektionen aus. Die Bildung von sogenannten Adhäsinen bewirkt die Fähigkeit einer festen und spezifischen Bindung von *Helicobacter pylori* an die Rezeptoren der Epithelzellen im Magen (Lingwood CA, 1992; Chun HJ, 2002).

### 3.4 Prävalenz

Die *Helicobacter pylori* Infektion zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen (Robert PH, 2001). In den Industrieländern sind ca. 30%, in den Entwicklungsländern ca. 70 – 90% der Gesamtbevölkerung infiziert (Bereswil S, 1997). Eine *Helicobacter pylori* Infektion variiert somit in den unterschiedlichen Ländern, sie ist jedoch in den weiter entwickelten Ländern deutlich seltener.

Die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion steigt mit dem Alter an. Dies ist durch den sogenannten Kohorteneffekt zu erklären: ältere Geburtsjahrgänge hatten während der Kindheit ein deutlich höheres Risiko eine *Helicobacter pylori* Infektion zu erwerben als jüngere (Kist M, 1997). Die Infektion erfolgt hauptsächlich im Kindesalter (Drumm B, 1987; Gottrand F, 1992), und es besteht in der Regel eine lebenslange Persistenz der Infektion. *Helicobacter pylori* ist invers mit dem sozioökonomischen Status assoziiert (Xia HH, 1997). Die Seropositivität von *Helicobacter pylori* nimmt somit mit steigendem Alter und fallendem sozioökonomischen Status zu.

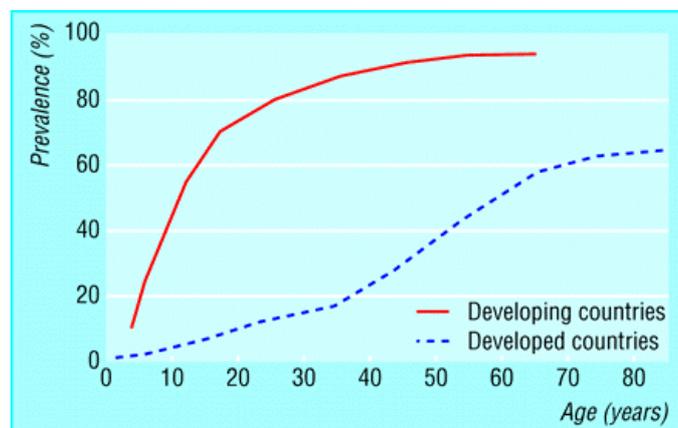


Abbildung 3: Prävalenz einer *Helicobacter pylori* Infektion in entwickelten Ländern (blau) und Entwicklungsländern (rot).  
Age = Alter in Jahren, Prevalence = Prävalenz in Prozent

Die allgemeine Durchseuchung in Westeuropa liegt bei ca. 30%, jenseits des 60. Lebensjahres bei über 60% (Heldwein W, 1999). Die Durchseuchungsrate ist in der westlichen Welt deutlich gesunken (Kohortenphänomen). Das Risiko einer Erstinfektion im Erwachsenenalter und die Reinfektion nach erfolgreicher Eradikation ist mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3 – 0,7% in den entwickelten Ländern und 6 – 14% in den Entwicklungsländern verhältnismäßig gering (Robert PH, 2001).

### **3.5 Pathogenese der *Helicobacter pylori* Infektion**

*Helicobacter pylori* besiedelt vorzugsweise die Antrumschleimhaut des Magens beim Menschen. In welcher Form der Keim außerhalb des menschlichen Körpers überleben kann und wie das Bakterium primär übertragen wird ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Die Übertragungswege von *Helicobacter pylori* können oral/oral, fäkal/oral, iatrogen z.B. über verunreinigte Endoskope oder über Vektoren wie Fliegen ablaufen (Cave DR, 1997; Thomas JE, 1992). Die häufige Infektion im Kindesalter beruht vorwiegend auf der intrafamiliären Übertragung des Keims, speziell die Mutter – Kind Transmission (Blanchard TG, 2001).

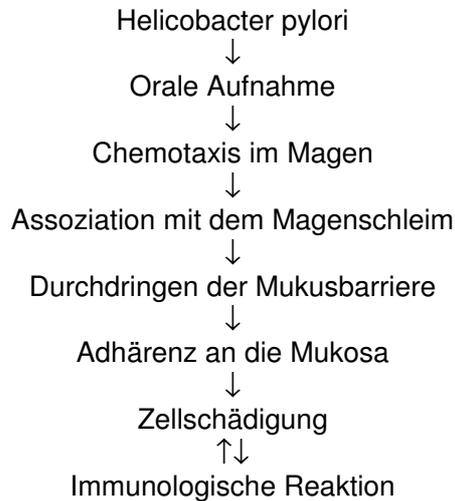
Durch den Rachen und die Speiseröhre gelangt das Bakterium zunächst in das saure Milieu des Magenlumens. Aufgrund der außergewöhnlichen Beweglichkeit, der Bildung von Urease und der Adhärenzfaktoren (Chun HJ, 2002) kann *Helicobacter pylori* in dieser Umgebung überleben (Hazell S, 1986). Die Ausstattung mit dem Enzym Urease erlaubt *Helicobacter pylori* den vorhandenen Harnstoff im Magen in Ammoniak abzubauen und somit ein alkalisches Milieu um sich herum zu bilden was für ihn überlebensnotwendig ist (Marshall BJ, 1990). Nach dem Eintritt in den Magenschleim macht sich *Helicobacter pylori* den bestehenden pH-Gradienten zwischen Magenlumen (pH-Wert etwa 2-3) und der Epitheloberfläche (pH-Wert etwa 7) zunutze, um durch chemotaktische Orientierung in Richtung der Epithelzellen des Magens zu gelangen. Dort angelangt kann er mit seinen Geißeln leicht in den Mukus eindringen. Durch Bindung an verschiedene Rezeptoren, die zum Teil aus Glycoproteinen und Glycolipiden bestehen, arbeitet sich *Helicobacter pylori* im Mukusschleim immer weiter an die Magenepithelzelle heran (Tzouveleki LS, 1991). Die letzte Barriere vor der Epithelzelle der Magenmukosa stellt eine hydrophobe Phospholipidschicht dar, welche *Helicobacter pylori* durch Phosphatasen und Phospholipasen abbauen kann (Raedsch R, 1989) und somit die direkte Adhärenz

an die Mageneithelzellen ermöglicht. Es liegt eine Membran-an-Membran-Anlagerung des Keims mit der Mageneithelzelle vor.

Die Ausscheidungsprodukte wie Urease, Phospholipasen und Zytotoxine der Bakterien rufen zunächst über eine epithelschädigende Wirkung an den Mucosazellen eine primäre Entzündungsreaktion hervor (Leunk RD, 1988; Yu JK, 1990). Auch die Entzündungsreaktion selbst wird für die Zellschädigung des Mageneithels verantwortlich gemacht. Durch die erste Entzündungsreaktion und die Bildung von lokalen Antikörpern in der Magenschleimhaut kommt es meist nur zur unvollständigen Beseitigung von *Helicobacter pylori*; in einer zweiten Stufe kann die gesteigerte Immunabwehr dann zu einer fortschreitenden Gewebeerstörung der Magenschleimhaut führen. Die chronische Infektion wird durch immunologische Prozesse aufrechterhalten, die den Keim zwar nicht vernichten können, die Infektion aber unter Kontrolle halten. Man spricht deswegen auch aufgrund der chronischen in ihrer Aktivität begrenzten Infektion von der „slow bacterial infection“ (Tosi MF, 1990; Crabtree JE, 1991).

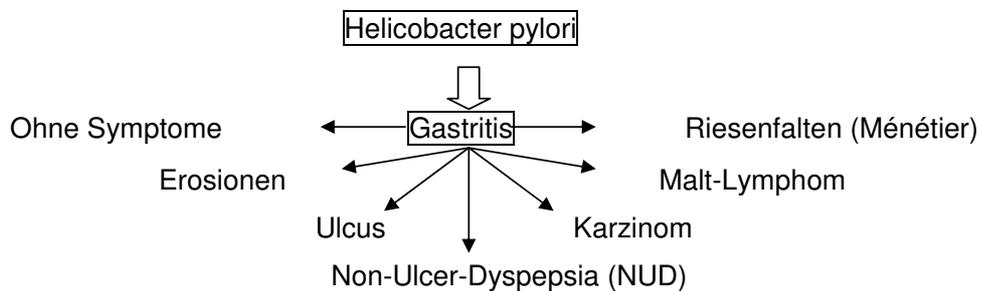
Es wird aber auch vermutet, dass die an der Schleimhaut anhaftenden Keime über eine Effektorfunktion von Mastzellen (Nakajima S, 1997) oder über eine Interaktion mit Muzinen (Byrd JC, 2000) die Magenwand schädigen können und somit für die Entstehung einer chronischen Gastritis verantwortlich sein können. Zumindest hatten frühere Untersuchungen gezeigt, dass bei *Helicobacter pylori* infizierten Patienten die oberflächlichen Schleimhautmuzine vermindert sind und sich nach erfolgreicher Keimeradikation wieder normalisieren. Eine Untersuchung an kultivierten Mageneithelzellen ergab, dass die Muzinsynthese in Gegenwart von *Helicobacter pylori* um mehr als 80% inhibiert war, dass dagegen Sekretion und Abbau der Muzine unbeeinflusst blieben (Byrd JC, 2000). Die Hemmung der Muzinsynthese könnte in vivo die protektive oberflächliche Schleimschicht zerstören und so Mukosaläsionen den Weg bahnen.

### Infektionsweg von *Helicobacter pylori*:



### 3.6 *Helicobacter pylori* - assoziierte Erkrankungen

Seit der Wiederentdeckung von *Helicobacter pylori* hat sich unser Wissen über die Ursachen gastroduodenaler Krankheitsbilder explosionsartig weiterentwickelt. So wird eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als mitwirkende Ursache der chronischen Gastritis (Caspary WF, 1996), von Dünndarm- und Magengeschwüren (Schultze V, 1998) sowie als Risikofaktor (relatives Risiko 3,0) für das Magenkarzinom eingestuft (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001).



(nach Stolte)

### **3.6.1 Helicobacter pylori und Chronische Gastritis**

Aufgrund des vielseitigen Krankheitsbildes einer Gastritis existiert bisher keine weltweit einheitliche Klassifikation. So wurde früher zum Beispiel die Gastritis hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus in die ABC-Gastritiden unterteilt. A stand für die Autoimmungastritis, B für die bakteriell-infektiöse Gastritis und C für die chemisch induzierte Gastritis (nach Heilmann, Stolte et al, 1988/1989). Später wurde dann auf dem Weltkongress für Gastroenterologie in Sydney 1990 unter dem Namen „Sydney-System“ eine weitere Einteilung vorgeschlagen, die sich aus einem endoskopischen Bild und der Histologie zusammensetzte. Die Einteilung erfolgte damals mit einer Graduierung von normal bis hochgradig.

Die chronische Besiedelung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* führt jedenfalls wie oben beschrieben zu einer chronisch-aktiven Gastritis durch Antigen - Wirkung auf der Schleimhaut sowie durch Zerstörung der Mukosa. Dieser Effekt verursacht den Ersatz des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel, Bildung von Lymphfollikeln und vereinzelt Metaplasien. Die unterschiedlichen Reaktionen der Magenschleimhaut sind dabei abhängig von der jeweiligen Pathogenität des Bakteriums sowie von der individuellen Immunantwort. Darüber hinaus spielt auch die Dichte der Kolonisation eine Rolle für die Ausprägung der Entzündungsreaktion (Stolte M, 1989). Diese ist im Antrum des Magens meistens stärker ausgeprägt als im Korpus (Bayerdörffer E, 1992) und wird auf die geringere Kolonisationsdichte im Korpus zurückgeführt.

### **3.6.2 Helicobacter pylori und Erosionen**

Schleimhautdefekte, welche die Lamina muscularis mucosae nicht überschreiten, werden als Erosionen bezeichnet und somit vom Ulkus abgegrenzt. Sie sind selten größer als 1 mm und lassen sich in flache und erhabene Erosionen unterteilen. Die erhabene Form ist fast vollständig mit der Besiedelung von *Helicobacter pylori* assoziiert, während die flachen Läsionen vorwiegend mit NSAR, wie zum Beispiel mit Aspirin, in Verbindung gebracht werden (Stolte M, 1993).

### **3.6.3 Helicobacter pylori und Ulcuskrankheit**

Heute ist bekannt, dass der wesentliche Umweltfaktor für die Entstehung eines Ulcus im Bulbus duodeni oder im Magen die Infektion mit Helicobacter pylori darstellt. Nahezu alle Ulcera duodeni sind mit einer Helicobacterinfektion assoziiert. Beim nicht NSAR - induzierten Ulcus ventriculi geht man von einer 80 – 90%igen Beteiligung von Helicobacter pylori aus (Stolte M, 2001). Beim Vorliegen einer Helicobacter Gastritis kann man von einem etwa 20-fach erhöhten Risiko für die Entstehung eines Ulcus duodeni ausgehen (Sipponen, 1990). Die pathogenetische Bedeutung des Helicobacter pylori bei der Entstehung der Ulkuskrankheit wird auch dadurch unterstützt, dass sich Ulcera durch eine Eradikationstherapie innerhalb von 6 Wochen abheilen lassen.

### **3.6.4 Helicobacter pylori und Magenkarzinom**

Die chronische Gastritis kann zu einer Metaplasie der Magenschleimhaut führen. Schon kurz nach der Entdeckung von Helicobacter pylori Ende der 80er Jahre wurde eine präkanzeröse Kondition der Helicobacter pylori Gastritis diskutiert (Correa P, 1988). Vor kurzem haben in einer prospektiven Studie zur Bedeutung der Helicobacter pylori Infektion für die Entwicklung eines Magenkarzinoms Uemura et al. erstmals die Bedeutung der Helicobacter pylori Infektion als präkanzeröse Kondition wahrscheinlich machen können (Uemura N, 2001): 1.526 Patienten, die in den Jahren 1990 bis 1993 endoskopisch-biopsisch untersucht worden waren, wurden über einen mittleren Zeitraum von 7,8 Jahren (1,0 bis 10,6 Jahre) nachuntersucht. 1.246 dieser Patienten waren Helicobacter pylori positiv, 280 Helicobacter pylori negativ. Weder bei den Helicobacter pylori negativen Patienten, noch bei den Patienten nach Eradikation hat sich ein Magenkarzinom entwickelt. Ein Magenkarzinom wurde dagegen bei 2,9% der Patienten mit Helicobacter pylori Gastritis nachgewiesen. Dieser Unterschied war mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant.

Für die Entstehung eines Magenkarzinoms in Zusammenhang mit einer Helicobacter pylori Infektion werden unterschiedliche Faktoren diskutiert und immer weiter erforscht. So ist zum Beispiel die Hyperproliferation ein regelmäßig zu beobachtendes, frühzeitig auftretendes Phänomen in der Karzinogenese. Eine

Infektion mit *Helicobacter pylori* führt zu einer gesteigerten Proliferation des Magenepithels, wie verschiedene Untersuchungen übereinstimmend nachgewiesen haben (El-Zimaity HMT, 2000).

Weitere ätiopathogenetische Bedeutung der *Helicobacter pylori* Infektion für die Entstehung des Magenkarzinoms umfaßt die Wirkung des Bakteriums auf Magensäuresekretion, Hypochlorhydrie, Ascorbinsäurekonzentration, Proliferation, Bildung freier Sauerstoffradikale, Atrophie und Metaplasie, die in der Interaktion mit anderen exogenen Faktoren und der genetischen Disposition des Wirts wirksam werden (Huang JQ, 2000).

### **3.6.5 *Helicobacter pylori* und MALT-Lymphom**

MALT ist die Abkürzung für „mucosa associated lymphoid tissue“.

Die gesunde Magenschleimhaut weist nur in Ausnahmefällen Lymphfollikel auf.

Durch eine chronische Infektion mit *Helicobacter pylori* entstehen jedoch lymphozytäre Aggregate und Lymphfollikel an der Magenschleimhaut, welche die Produktion von Lymphozyten und Plasmazellen fördern. Die Bedeutung der *Helicobacter pylori* - Infektion für die Entstehung und Progression des MALT-Lymphoms (neuerdings extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom Malt-Typ entsprechend der WHO-Klassifikation) steht mittlerweile außer Zweifel. Hierfür sprechen epidemiologische Daten, morphologische und molekularbiologische Befunde, sowie Experimente am Tiermodell. Eine aufwendige experimentelle Arbeit zeigte erneut die durch *Helicobacter pylori* induzierte T-Zell-abhängige B-Zell-Aktivierung bei MALT-Lymphomen und deckte zugleich eine gestörte zytotoxische Kontrolle des B-Zell-Wachstums als weitere Ursache des Lymphomwachstums auf (D'Elios MM, 1999). Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus wird in der Synthese und Freisetzung des Wachstums fördernden Hormons Gastrin durch *Helicobacter pylori* vermutet (Konturek PC, 2000). Hier wird spekuliert, dass dies durch die Wirkung von durch *Helicobacter pylori* freigesetztem N- $\alpha$ -Methylhistamin und den Zytokinen TNF- $\alpha$  und IL-8 auf die G-Zellen vermittelt wird.

Die lange Zeit angenommene schützende Wirkung des Keims vor einer GERD (gastro – oesophageal reflux disease ) konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Schwizer W, 2001).

### 3.7 Diagnostische Möglichkeiten

Der Bakteriennachweis lässt sich sowohl in invasive und nichtinvasive als auch in direkte und indirekte (z.B. über Urease - Abbauprodukte) Diagnosemethoden unterteilen.

	<b>Invasive Nachweisverfahren</b>	<b>Nicht – invasive Nachweisverfahren</b>
<b>Direktes Nachweisverfahren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie</li> <li>- Kultur</li> </ul>	
<b>Indirektes Nachweisverfahren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Helicobacter Urease Schnelltest (HUT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atemtest</li> <li>- Serologie</li> <li>- Stuhltest</li> </ul>

#### 3.7.1 Invasive Diagnostik von *Helicobacter pylori*

Die invasiven Nachweisverfahren erfordern eine von den Patienten in der Regel als unangenehm empfundene Gastroskopie, welche die Entnahme von 1–3 mm Magenwandpartikeln erlaubt; diese können mit einer ca. 3 mm großen Biopsiezange über einen Instrumentierkanal gewonnen werden. Anhand der gewonnenen Schleimhautbiopsien kann man die heute anerkannten Goldstandards für die Diagnostik von *Helicobacter pylori* durchführen (Kultur, Histologie, Helicobacter Urease Schnelltest).

### 3.7.1.1 Histologie

Es gibt verschiedene Färbemethoden, über die der Pathologe in adäquater Vergrößerung (40-fach) in einer Biopsie *Helicobacter pylori* nachweisen kann.

Hierzu zählt die Hämatoxilin - und Eosin (HE) - Färbung, welche vorwiegend in der Routinediagnostik eingesetzt wird.

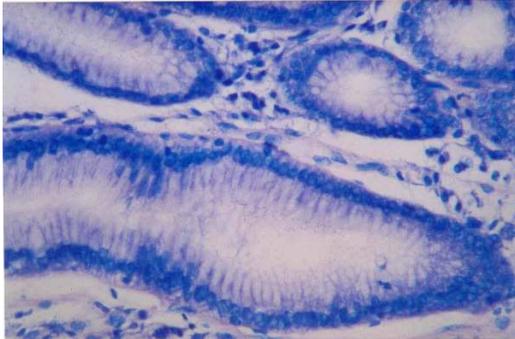


Abbildung 5: H.E. Färbung von *Helicobacter pylori*

Die Warthin - Starry - Färbung ermöglicht einen optimalen Kontrast der Mikroorganismen und wurde schon von den Entdeckern des Keims verwendet (Warren JR, Marshall BJ, 1983).



Abbildungen 6, 7: Warthin-Starry-Färbung von *Helicobacter pylori*

Die Giemsa-Färbung ist die Methode mit dem geringsten Aufwand (Gray SF, 1986).

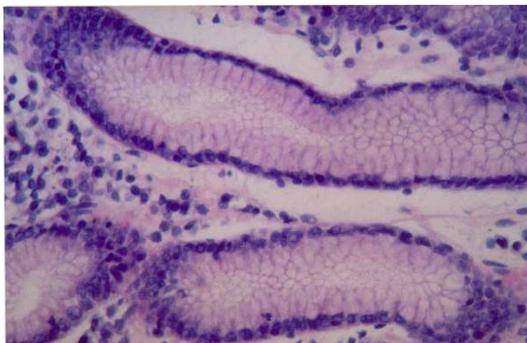


Abbildung 8: Giemsa Färbung von *Helicobacter pylori*

Es gibt daneben noch eine Reihe weiterer Färbemethoden, die jedoch keinen wesentlichen Vorteil mit sich bringen (Westblom TU, 1993). Erste Anzeichen für eine Infektion mit *Helicobacter pylori* sind Entzündungszeichen in den Gewebeproben (Granulozyten, Makrophagen). Allgemein bietet die Histologie eine Treffsicherheit von über 90%, wobei die Ergebnisse der verschiedensten Studien zwischen 85% und 98% schwanken (Westblom TU, 1993; Guglielmetti P, 1991; Culter A, 1993)

### **3.7.1.2 Kultur**

Die gezielte Isolierung von *Helicobacter pylori* ist nur durch dessen Anzüchtung auf einem geeigneten Nährmedium möglich (Hazell SL, 1993). Man zählt diese Methode zu den Goldstandards, da auch in einer Biopsie mit sehr geringer Keimzahl unter optimalen Kulturbedingungen ein positives Ergebnis erzielt werden kann. Ihre Spezifität liegt bei 100%, die Sensitivität ist jedoch deutlich geringer, da der Keim sehr empfindlich ist und auf einen äußerst korrekten Umgang angewiesen ist.

Die Kultur dient vor allem der Resistenzbestimmung mittels Antibiotogramm und wird deshalb im klinischen Alltag vorwiegend bei speziellen Fragestellungen wie zum Beispiel der Frage nach Metronidazol – Resistenz oder bei erfolgloser Eradikationstherapie in der Vergangenheit angefordert.

### **3.7.1.3 Helicobacter Urease Schnelltest**

Dieses Testverfahren ist sehr einfach zu handhaben. Es wird lediglich eine Magenschleimhautprobe aus dem Antrum oder dem Corpus in ein pH - sensitives Medium gegeben, welches schon nach ca. 20 Minuten durch eine pH - Verschiebung und einen daran gekoppelten Farbindikator ein positives Ergebnis liefern kann. Es kann jedoch auch länger dauern, bis ein positives Ergebnis abzulesen ist, jedoch nicht länger als 24 Stunden, da ein Farbumschlag nach so langer Inkubation der Probe auch durch andere nicht *Helicobacter* spezifische Reaktionen hervorgerufen werden kann. Im Vergleich zu allen anderen Nachweismethoden ist die Aussagekraft dieses Verfahrens unabhängig von der Biopsiegröße von *Helicobacter pylori* am sichersten. Es kann sogar bei einem positiven HUT – Ergebnis auf die histologische Aufarbeitung verzichtet werden (Culter AF, 1995).

Verschiedene Autoren berichten über Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 92% und 100% (Lin, 1992; Labenz, 1993).

### **3.7.2 Nichtinvasive Diagnostik von Helicobacter pylori**

Eine Besiedelung der Magenschleimhaut mit Helicobacter pylori lässt sich auch ohne die von Patienten als unangenehm empfundene Magenspiegelung nachweisen. Da diese nichtinvasiven Testverfahren nicht als diagnostische Goldstandards anerkannt sind, liegt ihr Einsatzgebiet eher in der Kontrolle bzw. Verlaufskontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie, beziehungsweise in der Erstellung von Durchseuchungsraten von Populationen.

#### **3.7.2.1 Serologie**

Wie die meisten Infektionen löst auch die Infektion mit Helicobacter pylori nicht nur eine lokale Immunreaktion, sondern auch eine systemische Immunantwort aus. Diese systemische Reaktion kann man im Blut des Patienten nachweisen. Hierzu ist lediglich eine Blutabnahme erforderlich, der Patient muss nicht nüchtern sein und auch keine für den Test notwendige Lösungen zu sich nehmen. Man kann mittels ELISA oder Immunblot spezifische gegen Helicobacter pylori gerichtete Antikörper vom IgG - oder IgA – Typ im Blut bestimmen.

#### **3.7.2.2 C<sup>13</sup> Harnstoff-Atemtest**

Nicht invasiv ist auch der C<sup>13</sup> Harnstoff-Atemtest, der eine anerkannte Nachweismethode darstellt und sich im Vergleich mit anderen diagnostischen Methoden zum Nachweis von Helicobacter pylori in vielen Studien bewährt hat. Dazu sollte zur Durchführung die letzte Mahlzeit mindestens vier Stunden zurückliegen. Für den Test muss der Patient zwei saure Flüssigkeiten trinken: eine zitronenhaltige Testlösung für den Nullwert, nach dessen Einnahme er eine erste Atemprobe abgibt und daran anschließend eine zweite Testlösung, die zusätzlich den C<sup>13</sup> markierten Harnstoff enthält. Dieser wird im Falle einer positiven Infektion mit Helicobacter pylori von dessen Urease zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid gespalten. Das Kohlenstoffdioxid ist jetzt mit dem C<sup>13</sup> beladen und kann als C<sup>13</sup>O<sub>2</sub> in der Atemluft

des Patienten 30 Minuten später am sichersten nachgewiesen werden. Der in dieser Weise durchgeführte Test zeigte sich in der Studie von Dominguez-Munoz JE, 1997 als optimal.

### **3.7.2.3 Stuhltest**

Der Antigen – Nachweis im Stuhl (HpSA) ist ein sehr exaktes Nachweisverfahren, wie schon viele Studien gezeigt haben (Agha-Amiri K, 1999; Chang MC, 1999; Vaira D, 1999 & 2000; Oderda G, 2000). Sogar unter der Verwendung von polyklonalen Antikörpern konnten hier Sensitivitäten zwischen 88,9% und 96,4% sowie Spezifitäten zwischen 91,8% und 100% erzielt werden. Man kann jedoch den Test neuerdings auch mit monoklonalen Antikörpern durchführen. Hier liegen derzeit bezüglich der Eradikationskontrolle von *Helicobacter pylori* Daten von Kindern sowie von Erwachsenen vor. Dabei wurde mit dem neuen monoklonalen Testverfahren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 96,9% ermittelt (Makristathis A, 2000). In einer vergleichbaren Studie unter Verwendung polyklonaler Antikörper lag hier die Sensitivität nur bei 86,9% und die Spezifität bei 97,1% (Husson MO, 2000). Auch in einer Vergleichsstudie zwischen dem polyklonalen und dem monoklonalen Stuhltest konnte sich das Nachweisverfahren mittels monoklonaler Antikörpern hervorheben (Leodolter MD, 2002).

## **4 Methode**

### **4.1 Studiendesign**

Insgesamt wurden 55 Patientinnen und Patienten, die sich ambulant in einer gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis vorstellten, in diese prospektive Kohortenstudie aufgenommen. Diese Patientenauswahl sollte eine Untersuchung unter ambulanten Routinebedingungen gewährleisten, und mögliche Einflüsse durch ein besonders schweres oder multimorbid erkranktes Kollektiv in einem Krankenhaus der Maximalversorgung vermeiden. Hierbei sollte neben den „Goldstandards“ der Nachweismethoden (Histologie, Kultur, Helicobacter Urease Schnelltest) die Verwendung des nichtinvasiven monoklonalen Helicobacter pylori Stuhltests (FemtoLab H. pylori) im Vergleich mit dem ebenfalls nicht - invasiven Atemtest in ihrer Aussagekraft und Anwendbarkeit als Primärdiagnose und als Eradikationskontrolle sechs Wochen später getestet werden.

Das Studiendesign wurde der Ethik - Kommission der medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität vorgelegt, und von dieser genehmigt.

Alle Patienten erhielten vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Information über das Studiendesign und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zu dem weiteren Studienablauf ab (siehe Anhang 7.2 und 7.3).

### **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

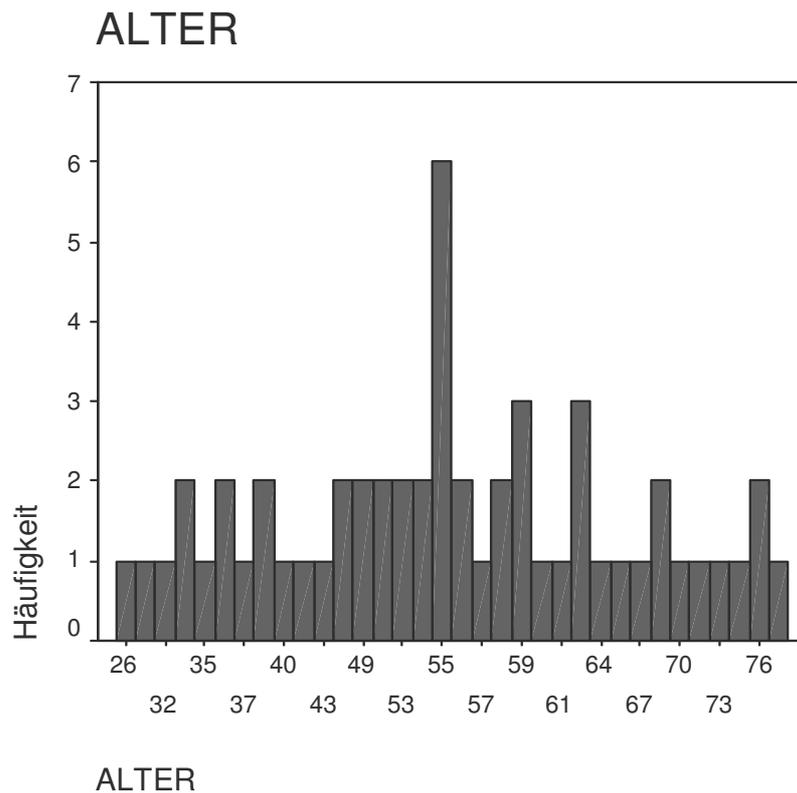
Einschlusskriterien waren erwachsene Patienten, die eine Indikation zur Eradikationstherapie aufwiesen sowie mit dem Studienverlauf einverstanden waren. Bei Patienten, bei denen entweder ein gastrokopischer Befund oder ein eindeutig positiver Helicobacter Urease Schnelltest (HUT) vorlag, wurde die Indikation zur Eradikationstherapie gestellt.

Ausschlusskriterien waren schwangere Patientinnen sowie Patienten, die in den letzten vier Wochen irgendwelche Antibiotika oder Säureblocker / Säurehemmer eingenommen hatten. Patienten, die unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen litten (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

### 4.3 Demographische Daten

Von den 55 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllt hatten, waren 23 weiblich und 32 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 53,9 Jahre, wobei der jüngste Patient 26 Jahre und die älteste Patientin 79 Jahre alt waren.

ALTER		
N	Gültig	55
	Fehlend	0
Mittelwert		53,89
Median		55,00
Standardabweichung		13,218
Spannweite		53
Minimum		26
Maximum		79



Abbildungen 9, 10: Altersverteilung (mittels SPSS erstellt)

---

#### 4.4 Ablauf

Allen konsekutiven Patienten, die sich im Zeitraum von März 2002 bis Juni 2002 aus unterschiedlichsten Gründen einer Gastroskopie unterzogen (z.B. Magenbeschwerden, Kontrolluntersuchung, Vorsorgeuntersuchung), wurde vor der Untersuchung für den eventuell gegebenen Fall einer Eradikationstherapie der mögliche Studienablauf erklärt sowie eine vorläufige Einverständniserklärung erfragt (siehe Anhang 7.2 und 7.3). Bei allen Patienten, die schon eine auffällige Anamnese (z.B. Magenkrebs in der Familie, zurückliegende erfolglose Eradikationsversuche) aufwiesen oder während der Untersuchung einen pathologisch optischen Befund (z.B. Ulcus duodeni, höhergradige Duodenitis) zeigten, wurde eine Biopsie sowohl aus dem Antrum, als auch aus dem Corpus für den Urease Schnelltest (Astra-Zeneca, Wedel) entnommen; weitere Biopsien wurden aus dem Antrum für die Kultur (Max von Pettenkofer-Institut, München) sowie jeweils zwei Antrum- und Korpus-Biopsien für die Histologie (Institut für Pathologie, Krankenhaus München-Neuperlach) gewonnen. Nach einer Ruhephase im Anschluss an die Untersuchung wurde zunächst den Patienten noch einmal die Studie auch in schriftlicher Form vorgestellt und erneut der weitere Ablauf erklärt. Alle Patienten erhielten einen Anamnesebogen und eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang 7.1), welche in einer angelegten Patientenakte abgelegt wurden, sowie ein Patienteninformationsblatt zum Mitnehmen (siehe Anhang 7.3). Darüber hinaus erfolgte innerhalb weniger als drei Stunden (Erholungsphase nach einer Midazolam Medikation zur Untersuchung betrug maximal 3 Stunden) nach der Untersuchung bei den Patienten, welche für die Studie in Frage kamen und die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten, ein  $C^{13}$  Harnstoff - Atemtest. Dazu musste der Patient zunächst 150 ml Zitronensäurelösung trinken und anschließend in zwei Glasröhrchen (I, II) durch einen Strohhalm tief ausatmen. Gleich im Anschluss daran bekam er einen zweiten Becher mit 50 ml Zitronensäurelösung plus 75 mg darin aufgelösten  $C^{13}$  Harnstoff. Nach einer 30 minütigen Wartezeit musste er dann nochmals in zwei weitere Glasröhrchen (III, IV) ausatmen (Anleitung nach Dr. Ochsenkühn, Klinikum Großhadern; siehe Anhang 7.4). Die Patienten erhielten während der Wartezeit zwischen den beiden Atemtestserien das Stuhlprobengefäß in einem vorfrankiertem Umschlag, adressiert an das mikrobiologische Labor (Max von Pettenkofer Institut, Pettenkoferstraße 9a, 80336 München). Die Verwendung dieses Probengefäßes

wurde anschaulich erläutert und es wurde auf die benötigte Größe der Stuhlprobe hingewiesen (etwas mehr als erbsengroß). Außerdem wurde ausdrücklich um die nächstmögliche Stuhlprobe auf alle Fälle vor Beginn der Eradikationstherapie gebeten. Nach Aushändigung der Rezepte für die bevorstehende Eradikationstherapie sowie eines Patienteninformationsblattes über den Studienablauf (Anhang 7.3) wurde ein Kontrolltermin 6 Wochen später vereinbart, mit dem Hinweis, dass beim Kontrolltermin keine wiederholte Magenspiegelung durchgeführt werde. Dennoch war die Vorstellung in nüchternen Zustand für die Durchführung des Atemtests erforderlich.

Innerhalb 7 Stunden erfolgte direkt die Bereitstellung sowohl der Kultur, als auch der Atemteströhrchen an die jeweiligen Laboratorien zur Auswertung (Atemtest: Poliklinik München, Pettenkoferstr. 8a; Kultur: Max von Pettenkofer Institut, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München).

Sechs Wochen später stellten sich die Patienten erneut zum vereinbarten Kontrolltermin der Eradikationstherapie nüchtern vor. Es wurde ein zweites Mal der Atemtest in der gleichen Weise wie bei der ersten Untersuchung durchgeführt. Die Patienten erhielten erneut ein weiteres Stuhlprobengefäß mit der Bitte um baldmöglichste Rücksendung einer Stuhlprobe, wie beim ersten Stuhltest. Alle Stuhlproben wurden zunächst im mikrobiologischen Institut gesammelt und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur endgültigen Testdurchführung aufbewahrt.

#### **4.5 Definition *Helicobacter pylori* positiv**

Für die Definition einer positiven *Helicobacter pylori* Infektion wurden die Ergebnisse der Goldstandards (HUT, Histologie, Kultur) herangezogen.

Ein Patient wurde als positiv gewertet, wenn mindestens zwei der drei Goldstandards positiv waren. Patienten, die einen positiven Schnelltest auf *Helicobacter pylori* innerhalb von weniger als 20 min aufwiesen, wurden sofort vor Eintreffen der Histologie und Kultur als positiv gedeutet und erhielten unmittelbar nach der Untersuchung ein Rezept für die Eradikationstherapie.

#### 4.6 Flussdiagramm

Anamnese des Patienten:  
Erwägung einer Eradikationstherapie  
bei positiver Familienanamnese  
(Magenkarzinom) falls HUT positiv

Ambulante gastroscopische Inspektion:  
Erwägung einer Eradikationstherapie  
aufgrund der Gegebenheiten (Ulcus,  
Gastritis...) falls HUT positiv

Durchführung des HUT – Schnelltest

Entnahme der Biopsien für Kultur (vorerst in  
0,9% NaCl) und Histologie (Formalin)

Biopsie für Kultur in den Nähragar bei  
positivem HUT

Durchführung des Atemtests bei positivem  
HUT

Entlassung des Patienten mit  
- Stuhlprobenbehälter,  
- Medikamenten für Eradikationstherapie,  
- Termin in 6 Wochen zur Kontrolle  
- ausführlichem Gespräch über die  
weitere Vorgehensweise

Telephonischer Kontakt mit dem Patient  
ein Tag nach der Untersuchung  
(Erinnerung Stuhltest) sowie  
kurz vor dem Kontrolltermin

Kontrolltermin 6 Wochen später mit  
nochmaliger Durchführung des Atemtests,  
sowie zweiter Stuhltest

#### **4.7 Durchführung des monoklonalen Stuhltests (FemtoLab H. pylori)**

Zur Probenvorbereitung wird zunächst eine erbsengroße Menge des Patientenstuhls mit 500 µl Probenpuffer vermischt und nach 15 Sekunden langer Suspendierung bei 5000 rpm abzentrifugiert. Anschließend werden 50µl des Überstandes der Stuhlsuspension in testspezifische Behälter (= Kavitäten) pipettiert. Diese Kavitäten sind mit monoklonalen Antikörpern gegen Helicobacter pylori - Antigene beschichtet. Dazu werden 50 µl einer Enzymkonjugatlösung (Peroxidase – markierte monoklonale Antikörper) gegeben und die Kavität für ca. 60 Minuten auf einem Schüttler inkubiert. Danach wird die Kavität 5 mal mit 250 - 300 µl Waschpuffer gewaschen. Nach dem letzten Waschvorgang wird aus der Kavität durch gründliches Ausklopfen vollständig die Flüssigkeit entfernt. Jetzt werden 100 µl einer Substratlösung beigegefügt und nach Möglichkeit im Dunkeln 10 Minuten inkubiert. Zum Schluss werden noch 100 µl einer Stopplösung in die Kavität gegeben und mittels eines Mikrotiterplatten – Readers wird die Extinktion bei einer Wellenlänge von 450 nm gegen eine Referenzwellenlänge von 620nm und 650 nm gemessen. In jeder Charge sollte auch immer eine positive und negative Kontrolle mitgeführt werden, um die korrekte Testdurchführung zu überprüfen.

Bei der Interpretation sind für die Messungen folgende Cut – off Werte festgelegt:

Proben mit Extinktionswerten  $\geq 0,150$  sind als positiv zu bewerten

Proben mit Extinktionswerten  $< 0,150$  sind als negativ zu bewerten

Ein positives Testergebnis zeigt Helicobacter pylori Antigene in der Stuhlprobe an, ein negatives Testergebnis zeigt ein Fehlen der Antigene oder eine unterhalb der Nachweisgrenze liegende Konzentration der Antikörper an.

#### **4.8 Statistische Methoden**

Die in dieser Arbeit erzielten Werte und Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

Von besonderem Interesse in dieser Arbeit ist die diagnostische Sensitivität:

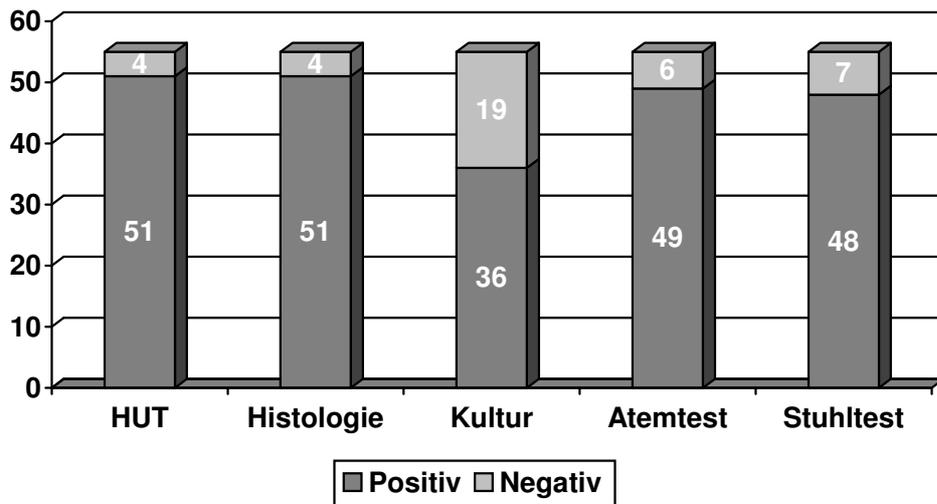
Die Anzahl wahrer positiver (hier Helicobacter Status z.B. mittels Goldstandards oder Atemtest) Ergebnisse bei Patienten, bei denen die Krankheit mit Sicherheit besteht (Wahrscheinlichkeitsmaß Kranke richtig zu erfassen):

Die Sensitivität wurde wie folgt berechnet:  $\text{Sensitivität} = P(\text{positiver Test} / \text{krank})$

## 5 Ergebnisse

55 Patienten wurden auf Grund Ihrer Anamnese (Magenkrebs in der Familie, unklare Oberbauchbeschwerden, epigastrische Schmerzen, Teerstuhl) oder des optischen Befundes (Duodenitis, Ulcus duodeni, erosive Duodenitis, Narbenbulbus) in die Studie aufgenommen. Davon waren 51 Patienten (92,7%) laut Definition hinsichtlich der Goldstandards HUT, Histologie oder Kultur (2 von 3 Tests müssen übereinstimmend positiv sein) positiv.

Patienten vor Eradikationstherapie:  
(n = 55)



	HUT	Histologie	Kultur	Atemtest	Stuhltest
Positiv	51	51	36	49	48
Negativ	4	4	19	6	7

### 5.1 Primärdiagnose: Vergleich Stuhltest und Goldstandards

In der Primärdiagnose mittels des Stuhltests erwiesen sich 48 als positiv und 7 als negativ (siehe Tabelle). Unter der Berücksichtigung der drei falsch Negativen, bei denen wir zwei mal den selben Stuhl auf *Helicobacter* untersuchten und zum gleichen Ergebnis kamen, errechnet sich eine Sensitivität von 94,1%.

Primärdiagnose bei erwachsenen Patienten mit FemtoLab H. pylori Cnx und dem Referenztest der Goldstandards\*:

Stuhltest	Goldstandards		Summe
	<i>Positiv</i>	<i>Negativ</i>	
<i>Positiv</i>	48	0	48
<i>Negativ</i>	3	4	7
<b>Summe</b>	51	4	55

**Sensitivität: 94,1%**  
**Falsch negative: 5,9%**

\*:Die Goldstandards sind HUT, Histologie und Kultur, wobei für ein positives Ergebnis (*Helicobacter pylori* infiziert) 2 der 3 Tests positiv ausfallen müssen (siehe Definition)

### 5.2 Primärdiagnose: Vergleich Atemtest und Goldstandards

Der Atemtest zeigte hier mit nur zwei falsch negativen Ergebnissen im Vergleich zu den Goldstandards eine Sensitivität von 96,1%.

Primärdiagnose bei erwachsenen Patienten mit dem Atemtest und dem Referenztest der Goldstandards\*:

Atemtest	Goldstandards		Summe
	<i>Positiv</i>	<i>Negativ</i>	
<i>Positiv</i>	49	0	49
<i>Negativ</i>	2	4	6
<b>Summe</b>	51	4	55

**Sensitivität: 96,1%**  
**Falsch negative: 3,9%**

\*:Die Goldstandards sind HUT, Histologie und Kultur, wobei für ein positives Ergebnis (*Helicobacter pylori* infiziert) 2 der 3 Tests positiv ausfallen müssen (siehe Definition)

### 5.3 Primärdiagnose: Vergleich Stuhltest und Atemtest

Der monoklonale Stuhltest konnte in der Primärdiagnose bei 50 Patienten ein übereinstimmendes Ergebnis mit dem Atemtest erzielen. In wie weit die Abweichungen (falsch positiv oder falsch negativ) unter den beiden Testverfahren zu bewerten sind, wird in der Diskussion abgehandelt.

Stuhltest	Atemtest		Summe
	<i>Positiv</i>	<i>Negativ</i>	
<i>Positiv</i>	46	2	48
<i>Negativ</i>	3	4	7
<b>Summe</b>	49	6	55

**Sensitivität: 93,9%**  
**Falsch negative: 6,1%**

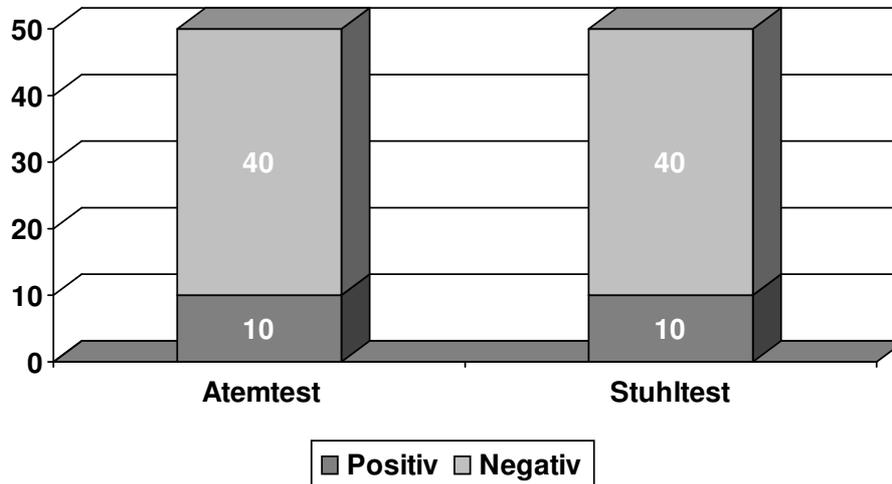
### 5.4 Eradikationskontrolle: Vergleich Stuhltest und Atemtest

Von den 55 Patientinnen und Patienten unterzogen sich 51 einer Eradikationstherapie. Zwei Patienten stellten sich uns sogar zwei mal aufgrund einer wiederholten Eradikationstherapie zur Verfügung, da die erste Therapie wegen resistenter Stämme versagte. Aus statistischen Gründen nahmen wir jedoch die Ergebnisse der zweiten Kontrolle nicht in unsere Daten auf. Bei einem Patienten ging der Stuhltest nicht im Labor ein.

Es stehen also zur Auswertung Ergebnisse von 50 Patienten als Kontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie zur Verfügung (Siehe Tabelle 8.5).

In Bezug auf das Wiedererscheinen der Patienten zum vereinbarten Kontrolltermin sechs Wochen nach Beendigung der Therapie konnten wir eine 100%ige Compliance beobachten.

Patienten 6 Wochen nach Eradikationstherapie  
(n = 50)



	Atemtest	Stuhltest
Positiv	10	10
Negativ	40	40

Bei den 50 verwertbaren Patienten (Atemtestergebnis und Stuhltestergebnis lagen vor) wies in der Eradikationskontrolle der Stuhltest im Vergleich zum Atemtest eine völlige Übereinstimmung beider Testverfahren auf (Sensitivität 100%).

Eradikationskontrolle mit FemtoLab H. pylori Cnx und Atemtest 6 Wochen nach Abschluß der Eradikationstherapie:

Stuhltest	Atemtest		Summe
	<i>Positiv</i>	<i>Negativ</i>	
<i>Positiv</i>	10	0	10
<i>Negativ</i>	0	40	40
<b>Summe</b>	10	40	50

**Sensitivität: 100%**  
**Falsch negative: 0%**

## 5.5 Resistenzen

Insgesamt konnten bei elf Patienten über ein Antibiogramm Resistenzen festgestellt werden. Gegen Metronidazol allein konnte bei sieben Patienten, gegen Metronidazol und Clarithromycin bei vier Patienten eine Resistenz nachgewiesen werden.

Alle Patienten erhielten die Primärtherapie Metronidazol + Clarithromycin + Protonenpumpenblocker (Italian tripel). 40 der 50 verwertbaren Patienten konnten erfolgreich eradiziert werden (Therapieerfolg = 80%). Die Patienten mit der Doppelresistenz (Metronidazol + Clarithromycin) blieben alle positiv (vier von vier Patienten, Therapieerfolg 0%), diejenigen mit der alleinigen Metronidazolresistenz konnten bis auf einen erfolgreich eradiziert werden (einer von sieben Patienten, Therapieerfolg 85,7%). Bei weiteren fünf Patienten war die Eradikationskontrolle eindeutig positiv (Atemtest und Stuhltest), hier lag jedoch kein Antibiogramm vor. Einer der zwei Patienten, die wir nach der zweiten Eradikationstherapie noch einmal kontrollierten, blieb trotz gezielter Therapie Metronidazol + Tetracyclin + Protonenpumpenblocker + Bismuth (Quadrupel – Therapie) immer noch positiv. Diese Erfolgsrate (50%) bestätigt die Ergebnisse der Studie von Hulst van der RWM, 1998, die darauf hinweisen, dass bei vorliegender Metronidazolresistenz eher eine andere als die Quadrupel – Therapie bevorzugt werden sollte.

Die gesamte Eradikationsrate unter Verwendung der Primärtherapie Italian tripel beträgt 80% und deckt sich somit mit den heute üblichen Behandlungsprotokollen (Chu KM, 1998).

## **6 Diskussion**

In dieser Arbeit überprüften wir die Anwendbarkeit sowie die Aussagekraft eines neuen monoklonalen Stuhltests im Vergleich mit dem bestehenden ebenfalls nichtinvasiven Atemtest vor und nach einer Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* an ambulanten Patienten. Zusätzlich wurde der Stuhltest vor Eradikationstherapie mit den gängigen invasiven Nachweisverfahren (HUT, Histologie, Kultur) als Primärdiagnose einer *Helicobacter pylori* Infektion verglichen. Der Stuhltest erreichte in der vorliegenden Studie bei 50 *Helicobacter pylori* positiven Patienten, die sich einer Eradikationstherapie unterzogen, sechs Wochen nach Therapie - Ende im Vergleich zum Atemtest eine Sensitivität von 100%, womit eine vergleichbare Aussagekraft zwischen dem Stuhltest und dem Atemtests gezeigt wurde.

Seitens der Anwendbarkeit scheint der Stuhltest keine Belastung für den Patienten darzustellen, wie man anhand der nahezu 100%igen Compliance hinsichtlich der Rücksendung der Stuhlproben der Patienten sehen kann.

Im Rahmen des Atemtests schien die Information an die Patienten, nach der ersten Untersuchung in sechs Wochen erneut nüchtern zur Kontrolle für den zweiten Atemtest zu erscheinen, aufgrund der Reaktionen der Patienten eher eine Einschränkung darzustellen. Es wurde immer um einen Termin zwischen 8 und 10 Uhr gebeten, um wenigstens noch nach dem Test ein Frühstück einnehmen zu können.

### **6.1 Diskussion Patientenkollektiv Auswahl**

Für die Auswahl der Patienten in dieser Studie gab es verschiedene Gründe: Der Hauptgrund unserer Entscheidung für Erwachsene Patienten in einer Praxis liegt darin, dass die meisten Patienten mit dyspeptischen oder epigastrischen Beschwerden zunächst den niedergelassenen Arzt aufsuchen, und sich nicht gleich in der Klinik vorstellen.

Ein weiterer Grund sind die schon vorliegenden Daten über Sensitivität und Spezifität des neuen monoklonalen Stuhltests in verschiedenen anderen Studien. Aufgrund der zahlreichen Arbeiten an Kindern (Makeristathis A, 2000, Koletzko S,

2003) haben wir uns bewusst für ein Kollektiv über 18 Jahre entschieden, um die Aussagekraft des Stuhltests noch mehr an Erwachsenen zu überprüfen. Da in den verschiedenen Studien mittels des neuen monoklonalen Stuhltests ausschließlich Patienten im stationären Bereich, beziehungsweise über Laborzentren berichtet wurde (Leodolter A, 2002), sollte hier speziell die Anwendbarkeit und Durchführung des Stuhltests im ambulanten Bereich erprobt werden.

Die Patienten wurden ohne Berücksichtigung von Geschlecht und sozialer Herkunft ausgewählt. Aufgrund des negativen Einflusses der dauerhaften Einnahme von Säuresekreteionshemmern auf das Ergebnis des Atemtests (Savarino V, 2000; Connor SJ, 1999; Laine L, 1998) wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die diese oder ähnliche Präparate in den letzten vier Wochen nicht eingenommen hatten. Des Weiteren sollten die Patienten auch keine Antibiotika in einem Zeitraum von mindestens vier Wochen zuvor eingenommen haben. Eine solche Antibiotikaeinnahme würde sonst eine mögliche Interferenz der Keimdichte durch Hemmung des Wachstums von *Helicobacter* bewirken. Diese beiden Einschränkungen (Säuresekreteionshemmer und Antibiotika) bei der Auswahl der Patienten werden auch in den Testeinschränkungen des Stuhltest in der Gebrauchsanweisung beschrieben (FemtoLab *H. pylori*, Gebrauchsanweisung 2001, Seite 22). Um den Stuhltest auswerten zu können, sollte auch keine chronisch - entzündliche Darmerkrankung vorliegen, da die damit verbundenen Durchfälle die Aussagekraft des Stuhltests beeinflussen könnten. Da schwangere Patientinnen während ihrer Schwangerschaft keine Antibiotika einnehmen sollten und man in solchen Fällen bei einem positiven Nachweis von *Helicobacter pylori* eine Eradikationstherapie wenn möglich auf nach der Geburt verschieben würde, nahmen wir nur nicht schwangere Patientinnen in die Studie auf, um bei allen Patienten zum gleichen Zeitpunkt nach der Primärdiagnose mit der Eradikationstherapie beginnen zu können.

Mittlerweile liegt auch eine Studie mit ähnlicher Fragestellung vor (Leodolter A, 2002). Trotzdem soll auch schon hier auf einen wesentlichen Unterschied zu dieser vorliegenden Arbeit hingewiesen werden: in der Arbeit von Leodolter wurden die Patienten in der Routinekontrolle nach durchgeführter Eradikationstherapie in einem Labor aufgenommen, ohne mittels des monoklonalen Stuhltests auch eine Primärdiagnose gestellt zu haben. Wir bedienten uns in dieser Studie ausschließlich ambulanter Patienten, die aufgrund unterschiedlichster Indikationen (Beschwerden,

Vorsorge) eine gastroenterologische Praxis zur Durchführung einer Magenspiegelung aufsuchen.

Die Kriterien, Primärdiagnostik und Eradikationskontrolle mit gleichen Testverfahren, sowie ambulanter Bereich, unterscheiden also die hier vorliegende Arbeit von bisher anderen ähnlichen Fragestellungen.

## **6.2 Diskussion Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori***

### **6.2.1 Invasive Diagnostik von *Helicobacter pylori***

Den „Goldstandard“ in der Diagnostik von *Helicobacter pylori* stellt nach wie vor die invasive Begutachtung des oberen Verdauungstraktes (Ösophago-gastro-duodenoskopie = ÖGD) mit Entnahme von Gewebepartikeln zur kulturellen, histologischen und zur Schnell - Diagnostik dar (Malfertheimer, 2002).

#### **6.2.1.1 Kultur**

Der bakteriologisch-kulturelle Nachweis gilt als theoretischer Goldstandard in der Diagnostik jeder bakteriellen Infektion, so auch bei *Helicobacter pylori*. Doch gerade hier ist das Nachweisverfahren wegen Keimüberwucherung und Kontamination mit anderen Keimen auf dem Weg vom Magen in das Kulturmedium hinsichtlich der Sensitivität sehr eingeschränkt, wie sich auch in unserer Studie zeigte. Trotzdem ist es das Verfahren mit der höchsten Spezifität. In einer Vergleichsstudie aller invasiven und nichtinvasiven Nachweisverfahren bei Kindern und Erwachsenen erzielte der kulturelle Nachweis eine Spezifität von 100%, jedoch eine Sensitivität von 79,3% und war somit das Schlusslicht im Vergleich mit den anderen Testverfahren (Ogata SK, 2001).

Obwohl nur wenige mikrobiologische Laboratorien den Routine-Nachweis von *Helicobacter pylori* anbieten, hat die Kultur immer mehr ihren Stellenwert ausbauen können, da nur durch ein angefertigtes Antibiogramm die Antibiotika-Sensitivität festgestellt werden kann: im Hinblick auf die Zunahme von multiresistenten *Helicobacter*-Stämmen stellt der kulturelle Nachweis mit Antibiogramm vor allem bei Patienten ohne Eradikationserfolg das Nachweisverfahren erster Wahl dar.

In dieser Arbeit konnten wir 35 positive Kulturen von insgesamt 50 positiv definierten Patienten (HUT und Histologie positiv) vermerken.

#### **6.2.1.2 Histologie**

Die Histologie stellt in der invasiven Diagnostik von *Helicobacter pylori* keinen zusätzlichen Mehraufwand beziehungsweise keine weitere Belastung des Patienten dar, da histologische Verfahren zur genaueren nicht optisch möglichen Beurteilung der Schleimhaut routinemäßig durchgeführt werden. So ist auch keine weitere Biopsie für histologische *Helicobacter* Diagnostik notwendig. Bei adäquater Vergrößerung und entsprechender Erfahrung können Pathologen schon in der Routinefärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung) eine Besiedelung der Magenschleimhaut mit dem Keim nachweisen. Die Sensitivität und Spezifität wird in der Literatur bis zu 100% beschrieben (Labenz, 1993). Die in dieser Studie entnommenen Gewebeproben wurden alle im Institut für Pathologie des Krankenhaus München Neuperlach histologisch ausgewertet.

#### **6.2.1.3 Helicobacter Urease ( Schnell ) Test: HUT**

Neben der Kultur und der Histologie hat sich aufgrund der hohen Treffsicherheit in der invasiven Diagnostik von *Helicobacter pylori* auch der Urease Schnelltest zum Goldstandard etabliert. Hier ist zwar eine zusätzliche Biopsie aus dem Antrum und aus dem Korpus erforderlich, dies lässt sich jedoch aufgrund der im Vergleich zur Kultur und Histologie schnellen Nachweismethode rechtfertigen. So kann man beim optischen Verdacht auf die Infektion mit *Helicobacter pylori* (Ulcus duodeni, erhabene Erosionen im Magen, Duodenitis) noch vor dem Eintreffen des histologischen Befundes am selben Tag eine Eradikationstherapie verordnen. Auch beim Urease Schnelltest wurde in der Literatur Sensitivität und Spezifität von bis zu 100% festgestellt (Labenz, 1993). Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Schnelltest wurde allen Patienten von der Firma Astra-Zeneca gestellt.

In der hier vorliegenden Studie konnten wir eine 100% ige Übereinstimmung zwischen dem Schnelltest und der Histologie feststellen.

---

## 6.2.2 Nichtinvasive Diagnostik von *Helicobacter pylori*

### 6.2.2.1 Atemtest

Der Atemtest ist zwar im Vergleich zum Stuhltest das methodisch aufwendigere Nachweisverfahren, empfiehlt sich jedoch nach wie vor als sehr geeignetes Kontrollverfahren nach einer Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori*. Es stellt insofern ein aufwendiges Verfahren dar, als man sowohl geschultes Personal zur Gewinnung von Atemproben benötigt, als auch teure Instrumente wie ein Isotopen Massenspektrometer oder ein Infrarot Massenspektrometer bereitstellen muss (Koletzko, 1995). Die Sensitivität und Spezifität des Atemtests übertrifft in einer 2003 erschienenen Studie sogar die der Goldstandards HUT, Histologie und Kultur: hier werden bei 314 untersuchten Patienten für den Atemtest 97% Sensitivität und 100% Spezifität angegeben. Der Schnelltest, die Histologie und Kultur zeigten zwar eine ähnliche Spezifität von über 98%, jedoch eine Sensitivität unter 90% (Gommolon F, 2003). Auch andere Studien belegten eine sehr hohe Genauigkeit dieses Testverfahrens vergleichbar mit den invasiven Nachweisverfahren von *Helicobacter* (Lin SK, 1992; Leodolter A, 1999, Thijs JC, 1996; Maconi G, 1999; Megraud F, 2000). Deshalb wählten wir auch den Atemtest als Testverfahren zur Überprüfung des neuen monoklonalen Stuhltests nach einer durchgeführten Eradikationstherapie. Der Atemtest zum Nachweis von *Helicobacter pylori* ist jedoch nur eingeschränkt anwendbar, da er unter der dauerhaften Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in 20% - 50% ein falsch negatives Ergebnis liefert: Parente F, 2002; Savarino V. 2000: 18%, Connor SJ, 1999: 52%, Laine L, 1998: 33%. Dies hängt in erster Linie mit der reduzierten Säureproduktion bei diesen Patienten zusammen. Der pH im Magen steigt, und der Keim benötigt und produziert deshalb entsprechend weniger Urease, welche den Keim vor dem sauren Milieu schützt. Das Enzym Urease spaltet Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid (Blaser MJ, 1993), somit ist dieser Vorgang bei Patienten unter Protonenpumpeninhibitoren - Einnahme eingeschränkt und der Atemtest liefert trotz vorhandenem *Helicobacter pylori* ein negatives Testergebnis. Die Aussagekraft des Stuhltests unter Einnahme von Protonenpumpenblockern ist derzeit noch in keiner Studie untersucht worden. Würde der Stuhltest auch durch diese Umstände nicht beeinflusst, wäre dies ein wesentlicher Entscheidungsgrund in der Wahl des Nachweisverfahrens von *Helicobacter pylori* zur Kontrolle einer

Eradikationstherapie bei Patienten, die über die Therapie hinaus mit Säureblockern behandelt werden müssen.

#### **6.2.2.2 Stuhltest**

Der Stuhltest stellt eine validierte Alternative in der nichtinvasiven Diagnostik von *Helicobacter pylori* dar. Die meisten Erfahrungen wurden mit dem Stuhltest Premium Platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio) gesammelt, dem ersten „enzyme immunoassay“ (EIA) in der Identifizierung von *Helicobacter pylori* Antigenen in menschlichen Stuhlproben (Gispert, 2001). Dieses Testverfahren verwendet polyklonale Antikörper und zeigte gute Ergebnisse in der primären Diagnostik von *Helicobacter pylori*, sowie in der Kontrolle des Infektionsstatus nach einer Eradikationstherapie (Konstantopoulos, 2001; Leodolter, 2002; Vaira, 2002). Allerdings wurden auch Einschränkungen und Diskrepanzen des polyklonalen Stuhltests innerhalb des Testverfahrens (Makristathis, 2000), bezüglich der cuttoff-Werte und in Hinblick auf die Zuverlässigkeit verglichen mit dem Atemtest nach Eradikationstherapie beschrieben (Forne, 2000; Leodolter, 2001). Ein alternatives nicht-invasives Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori* in Stuhlproben ist der neue Stuhltest FemtoLab H.pylori (R-Biopharm AG, Darmstadt, Deutschland). Dieser Enzyme-immunoassay basiert auf der Verwendung monoklonaler Antikörper. Die bisherigen Studien mit diesem Testverfahren beschränkten sich zunächst auf Kinder (Koletzko 2003) oder Patientenkollektiven in Kliniken (Leodolter 2002). Die Studien mit Erwachsenen wurden zwar auch unter der Fragestellung des Testverfahrens als Eradikationskontrolle durchgeführt, allerdings wurden keine Stuhltests vor Beginn der Therapie durchgeführt. In dieser Arbeit wurde die Aussagekraft des monoklonalen Stuhltests sowohl vor als auch nach einer Eradikationstherapie verglichen. Weiter wurde in diesen Studien als Vergleichstest immer nur der ebenso nichtinvasive Atemtest verwendet. Es lagen bisher keine Daten bezüglich des Vergleichs zwischen dem monoklonalen Stuhltest und anderen invasiven Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori* (Kultur, Histologie, *Helicobacter* Urease Schnelltest) vor.

### **6.2.2.3 Nicht verwendete Nachweisverfahren – Begründung**

Die Serologie ist eine sehr oft verwendete Technik zum Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori*. Hier konnten auch durchaus gute Ergebnisse bezogen auf Sensitivität (90% – 98%) und Spezifität (88% - 95%) im Vergleich mit anderen direkten Nachweisverfahren erzielt werden (Granberg C, 1993). Der serologische Nachweis dient jedoch im klinischen Einsatz eher zur Bestimmung von Durchseuchungsraten oder zur Langzeitverlaufskontrolle einer Eradikationstherapie, da die in der Serologie bestimmten Antikörper lediglich auf den Kontakt mit dem Erreger deuten. Somit können je nach Konstellation des Befundes unterschiedliche Rückschlüsse auf eine aktuell bestehende oder eine durchgemachte Infektion gezogen werden. Da die Antikörper aber auch nach einer erfolgreichen antimikrobiellen Therapie noch über Monate nachweisbar sind und der Test noch lange positiv ausfällt, eignet sich die serologische Untersuchung gerade in unserer Studie nicht zum Nachweis des aktuellen Infektionsstatus und zur unmittelbaren Kontrolle des Therapieerfolgs (Kosunen TU, 1992; Culte A, 1993, 1996).

Man arbeitete jedoch auch schon an einer überarbeiteten serologischen Nachweismethode: diese ermittelt den Infektionsstatus über eine massenspektrometrische Messung von C<sup>13</sup> im Blut nach einer Testmahlzeit. Dadurch könnte dann die Serologie auch als Kontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie eingesetzt werden (Kim MJ, 1997).

### **6.2.3 Diskussion Definition *Helicobacter pylori* positiv**

In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein Patient als *Helicobacter pylori* positiv bewertet, wenn mindestens zwei der drei anerkannten Goldstandards (HUT, Histologie, Kultur) positiv ausfielen. Aufgrund des schnellsten Nachweisverfahrens, dem *Helicobacter* Urease Schnelltest (Astra-Zeneca) schlossen wir schon bei positiven Befunden dieses Testverfahrens die Patienten in die Studie ein. Alle Patienten, die mindestens einen weiteren positiven Befund entweder in der Histologie oder in der Kultur erwiesen wurden dann als definitiv *Helicobacter pylori* positiv eingestuft. Die Verwendung dieses Verfahrens zur Definition des *Helicobacter pylori* Status zum Vergleich mit neuen Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori* wurde schon früher von anderen Autoren beschrieben (Thijs JC, 1996).

### 6.3 Diskussion Durchführung

Aufgrund der hohen Aussagekraft des Helicobacter Urease Schnelltests gingen wir bei einer Verfärbung innerhalb weniger Minuten (vom Hersteller werden bis zu 24 Stunden angegeben) sofort von einem positiven Infektionsstatus der Patienten aus. Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie erfüllten dieses Kriterium (Farbumschlag in <20min).

In dieser Zeit erholten sich ohnehin die Patienten von der leichten Sedierung, und das weitere Vorgehen konnte vorbereitet werden (Atemtest, Beschriftung des Stuhlprobenbehälters, Ausfüllen der Anforderungsscheine). Ein geringerer Teil der Patienten wurde aufgrund der Vorgeschichte auch in die Studie aufgenommen, wenn der HUT Test noch nicht sofort eindeutig positiv war. Kriterien hierfür waren zum Beispiel Magenkrebs in der Familie, erfolgloser Eradikationsversuch in der Vergangenheit oder ein auf eine Helicobacter pylori Infektion deutender makroskopischer Befund wie ein Ulcus duodeni oder eine hochgradige Duodenitis. Bei vier Patienten blieb der Schnelltest auch in der vom Hersteller vorgegebenen Inkubationszeit negativ und wir erhielten Tage darauf auch einen negativen histologischen Befund sowie ein negatives Atemtestergebnis. Zwei dieser Patienten wurden nicht eradiziert, die anderen beiden hatten schon mit ihrer Therapie begonnen. Wir behielten auch diese Patienten als Negativ – Kontrollen in unserer Studie.

Die Art der Durchführung des Atemtests wird auch in der Studie von Dominguez-Munoz J.E., 1997 als am besten geeignet beschrieben. Auch hier wurden mit Zitronensäurelösung und einem Zeitintervall von 30 Minuten zwischen den beiden Atemproben die besten Ergebnisse erzielt.

---

#### 6.4 Wertung der Ergebnisse

Die vollständige Übereinstimmung zwischen dem Atemtest und dem Stuhltest als Eradikationskontrolle weist auf die hohe Aussagekraft dieses neuen monoklonalen Stuhltests insbesondere auch im ambulanten Sektor hin. In einer sehr ähnlichen Studie von Leodolter, 2002, konnte keine so hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Testverfahren hinsichtlich der Sensitivität erzielt werden: bei dem vom Hersteller vorgegebenen Cut-off – Wert von 0,15 konnte in der Vergleichsstudie von Leodolter nur eine Sensitivität von 88,6% erzielt werden, bei einem abgewandelten Cut-off von 0,09 wurde die Sensitivität auf 94,3% verbessert. Da sich in der vorliegenden Studie eine Änderung des Cut-off keineswegs auf die Sensitivität des monoklonalen Stuhltests auswirken würde, kann die von Leodolter auch schon in früheren Studien beschriebene Modifizierung des Cut-off nicht bestätigt werden (Leodolter A, 2001).

Warum in dieser Studie in der Primärdiagnose bei drei von 51 Patienten (entspricht einer Sensitivität von 94,1%) der Stuhltest trotz positiver Goldstandards (zwei von drei Goldstandards waren mindestens positiv) und positiven Atemtests falsch negativ ausfiel, ist nicht zu erklären. Die einzige Auffälligkeit bei diesen drei Patienten ist der minimale histologische Nachweis von *Helicobacter pylori* („wenig *H. pylori* nachweisbar“, „mäßiger Nachweis von *Helicobacter pylori*“, „*Helicobacter pylori* fokal äußerst spärlich nachweisbar“). Dies ist jedoch kein eindeutiger Beweis für die falschen - negativen Stuhltestergebnisse, da auch andere Patienten mit den gleichen histologischen Befunden trotzdem einen positiven Stuhltest hatten.

Interessanterweise erzielten zwei Patienten, die in der Primärdiagnose im Atemtest negativ waren, im Stuhltest durch zweimalige Durchführung mittels der gleichen Stuhlprobe ein positives Ergebnis. Der makroskopische Befund war in beiden Fällen ein Ulcus (Ulcus duodeni und Ulcus ad pylorum). In der Histologie fiel hier jeweils die Beschreibung des „spärlichen Nachweises“, des „nicht sicheren Nachweises“ und der „am ehesten kokkoiden Form“ von *Helicobacter pylori* auf. Beide Patienten waren im *Helicobacter* Urease Schnelltest positiv (innerhalb der vom Hersteller vorgegebenen maximal 24 Stunden). Falls diese Patienten tatsächlich im Magen nur von der kokkoiden Form von *Helicobacter pylori* besiedelt worden waren, die bekanntlich keine oder nur sehr wenig Urease bildet (Nakamura A, 2000; Ren Z, 1999), wäre ein falsch negativer Atemtest dadurch zu interpretieren und der Stuhltest

würde ein empfindlicheres Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori* darstellen. Diese Fragestellung muss jedoch noch in einer dafür geeigneten Studie geklärt werden.

Der Stuhltest konnte bei der Fragestellung dieser Studie durchwegs sehr gute Ergebnisse erzielen.

Inwieweit dieses Ergebnis auf die Verwendung monoklonaler anstelle polyklonaler Antikörper zurückzuführen ist, muß weiter untersucht werden. Einen direkten Vergleich mit dem polyklonalen Stuhltest hatten wir nicht im Rahmen dieser Studie vorgesehen. Allerdings erscheint der klinische Stellenwert des polyklonalen Tests angesichts der bisher vorliegenden Daten zumindest gering (Leodolter A, 2001). Deshalb dürfte der polyklonale Test angesichts der hier bei Erwachsenen und anderenorts bei Kindern erzielten guten Ergebnissen mit dem monoklonalen Test sehr rasch von dem hier untersuchten Stuhltest abgelöst werden.

### **6.5 Vor- und Nachteile des Stuhltests gegenüber dem Atemtest**

Neben den vielen verschiedenen Vorteilen, die der Stuhltest gegenüber dem Atemtest aufweist, soll hier zunächst ein eventueller Nachteil dieses Testverfahrens diskutiert werden.

Als sich in den letzten Jahren als weiteres nichtinvasives Nachweisverfahren der Stuhltest etablieren konnte, sah man in diesem Verfahren eine mögliche Abneigung der Patienten, eine Stuhlprobe abzugeben, als limitierenden Faktor für diese Nachweismethode. Diese spekulative Annahme konnten wir jedoch keineswegs feststellen oder bestätigen, da wir bis auf eine einzige Stuhlprobe alle Proben erhalten hatten (109 von 110 Proben = 99.1%), wobei die erste Probe dieses Patienten bei uns einging und die zweite wohl auf dem Weg ins oder im Labor selbst abhanden gekommen sein muss. Auch nach Aushändigung der Stuhlprobenbehälter und der Erklärung über die Handhabung dieser Probengefäße und über die benötigte Größe der Stuhlprobe konnte keine negative oder ablehnende Reaktion der Patienten beobachtet werden. Im Gegenteil, die Patienten waren eher davon begeistert, dass man jetzt auch im Stuhl eine mögliche Infektion mit *Helicobacter pylori* und den möglichen Erfolg einer Eradikationstherapie nachweisen könne.

An dieser Stelle sei auf die Nachteile des Atemtests als Kontrolle des Therapieerfolgs einer Eradikation von *Helicobacter pylori* hingewiesen. Zum Einen muss der Patient für dieses Verfahren nüchtern zum Arzt kommen, und auf nüchternen Magen 200 ml Zitronensäure trinken, was zumindest aus Beobachtungen in dieser Studie für den Patienten nicht angenehm war. Außerdem kostet es den Patienten einen Zeitaufwand beim Arzt von mindestens 30 Minuten und zusätzlich die An- und Abfahrt zur Praxis. Zum anderen werden indirekt durch die Verwendung des Atemtests als Eradikationskontrolle nach einer Therapie einer *Helicobacter pylori* Infektion unnötige Kosten bei den Arbeitgebern der Patienten durch deren Abwesenheit vom Arbeitsplatz aufgrund des erneuten Arztbesuches verursacht.

Dies sind aber nur die Nachteile hinsichtlich der Anwendbarkeit. Hinzu kommen noch die eingeschränkte Aussagekraft beispielsweise bei Refluxpatienten, die dauerhaft Protonenpumpenblocker einnehmen und vor allem die Kosten, die dieses Nachweisverfahren für den Patienten oder unser Gesundheitssystem bedeuten (Atemtest ca. 35 Euro gegenüber Stuhltest ca. 20 Euro).

All diese Nachteile kommen bei der Verwendung des Stuhltests weder auf den Patienten noch auf den Arzt zu: Der Patient könnte schon mit den Medikamenten zur Eradikationstherapie das Stuhlprobengefäß erhalten, mit der Anweisung dieses sechs Wochen nach Beendigung der Therapie an das zuständige Labor (Adresse würde wie in unserer Studie schon auf dem Umschlag aufgedruckt sein) zu senden. Dann wäre ein zweiter Arztbesuch gar nicht mehr notwendig, und die Kontrolldiagnose könnte, wie beim Atemtest, telefonisch dem Patienten mitgeteilt werden. Des weiteren muss der Patient für die Kontrolle auch nicht mehr nüchtern sein.

Der Arzt kann durch die Entscheidung für die Kontrolle einer Eradikationstherapie mittels Stuhltest im Vergleich zum Atemtest ungefähr die Hälfte der Kosten einsparen (ca. 17 Euro versus 35 Euro). Alles in Allem ziehen also sowohl der Patient als auch der Arzt einen positiven Nutzen aus der Verwendung des Stuhltests als Eradikationskontrolle.

## 6.6 Einsatzgebiet des Stuhltests

Wie diese Studie bewiesen hat, kann dieses nichtinvasive Nachweisverfahren in Bezug auf die Aussagekraft genauso gut wie der Atemtest als Eradikationskontrolle eingesetzt werden. Ob der Stuhltest hinsichtlich seiner Einschränkungen, die vom Hersteller angegeben werden und die denen des Atemtests entsprechen (keine Protonenpumpenblocker sowie Antibiotika in den letzten vier Wochen vor dem Test), trotzdem ein weiteres Einsatzgebiet als der Atemtest aufweisen könnte, ist noch durch geeignete Studien zu klären. Inwieweit dieses Testverfahren als Primärdiagnose ohne die invasiven Nachweismethoden von *Helicobacter pylori* eingesetzt werden könnte ist kritisch zu betrachten. Hier stehen wie den anderen nichtinvasiven Methoden (Atemtest, Serologie) auch dem Stuhltest die zusätzlichen diagnostischen Vorteile der Gastroskopie entgegen: Bei Patienten mit unklaren Oberbauchbeschwerden können nur über eine Magenspiegelung andere mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Ein denkbares Einsatzgebiet, in dem der Stuhltest als Primärdiagnose dienen könnte, wären Patienten, bei denen Magenkrebs in ihrer Familie bekannt ist und die über keine aktuellen Beschwerden klagen, deren Risiko für ein Magenkarzinom aber mit der Besiedelung des Magens mit *Helicobacter pylori* deutlich erhöht ist (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001). Bei diesen Personen könnte man über den Stuhltest Aufschluss über eine mögliche Infektion erhalten. Hier müsste der Patient sich nicht zur Erhebung des Infektionsstatus einer Magenspiegelung unterziehen. Der Hausarzt könnte alleine Diagnostik und gegebenenfalls Therapiekontrolle nicht - invasiv und patientenfreundlich durchführen.

## **7 Zusammenfassung**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es die Aussagekraft und die Anwendbarkeit eines neuen nichtinvasiven Tests zu überprüfen, der im humanen Stuhl als Kontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie Antigene von *Helicobacter pylori* mittels monoklonaler Antikörper nachweist.

Hierzu wurden 55 konsekutive ambulante Patienten, die bei mindestens zwei positiven Ergebnissen der drei Goldstandards (*Helicobacter* Urease Schnelltest, Histologie und Kultur) in der invasiven Diagnostik durch eine Magenspiegelung als positiv eingestuft wurden, mit dem C<sup>13</sup> Atemtest und dem Stuhltest auf *Helicobacter pylori* unmittelbar nach der Untersuchung und sechs Wochen nach Ende der Eradikationstherapie untersucht.

Insgesamt konnte bei 54 der 55 Patienten der Erfolg der Eradikationstherapie sowohl mittels C<sup>13</sup> Atemtest als auch mit dem Stuhltest untersucht werden. Dabei waren 45 Patienten erfolgreich eradiziert worden. Bei 9 Patienten persistierte die Infektion. Mit 83,3% entspricht dies den bekannten Eradikations Erfolgsraten. Der Stuhltest stimmte hier in allen positiven und negativen Fällen mit den Ergebnissen des C<sup>13</sup> Atemtests überein. Somit konnten wir bei der Fragestellung „Eradikationskontrolle von *Helicobacter pylori* mittels Stuhltest unter Verwendung monoklonaler Antikörper“ eine Sensitivität von 100% erzielen.

Hinsichtlich der Primärdiagnose erreichte der Stuhltest im Vergleich mit den Goldstandards eine Sensitivität von 94,1%.

Hinsichtlich der Anwendbarkeit beim Patienten konnte im Gegensatz zum Atemtest kein negativer Effekt beim Stuhltest beobachtet werden. Keiner der Patienten zeigte dem Stuhltest gegenüber eine ablehnende Haltung oder unangenehme Reaktion. Das zeigte sich auch durch den vollständigen Erhalt aller Stuhlproben. Der Atemtest stellte verglichen mit dem Stuhltest eher eine Belastung dar.

Der hier untersuchte neue monoklonale Stuhltest stellt unter den nichtinvasiven Nachweisverfahren eine Alternative zu dem bisher als Eradikationskontrolle eingesetzten Atemtest dar.

---

## 8 Anhang

### 8.1 Anamnesebogen

#### **Anamnese – Bogen**

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

**Patienten – Nummer:**

Geschlecht:  weiblich  männlich  Nicht schwanger

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Tel. privat: \_\_\_\_\_

Tel. geschäftlich: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Grösse: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Alter (>18J): \_\_\_\_\_

Weshalb kommen Sie zur Magenspiegelung?

Routineuntersuchung       Kontrolle       Magenbeschwerden

Magenkrebs in der Familie       sonstiges: \_\_\_\_\_

Haben Sie in den letzten 4 Wochen irgendwelche Antibiotika eingenommen?

NEIN       JA: \_\_\_\_\_

Haben Sie in den letzten 2 Wochen irgendwelche Antacida, bzw. Säureblocker eingenommen?

NEIN       JA: \_\_\_\_\_

Leiden Sie unter einer chronischen Darmerkrankung?

NEIN       JA: \_\_\_\_\_

Wann passt Ihnen der Kontrolltermin (nur noch einmal Atemtest und Stuhltest) in 6 Wochen am besten?

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_ 2002 um \_\_\_\_\_ Uhr

---

## 8.2 Einwilligungserklärung

### Einwilligungserklärung

Liebe Patientin, lieber Patient,

Magenbeschwerden treten oft in Zusammenhang mit einem Keim, dem sogenannten *Helicobacter pylori* auf. Die Beschwerden lassen sich dann in der Regel mit der medikamentösen Bekämpfung dieses Keims über 4 Wochen beseitigen (sogenannte Eradikationstherapie). Ob die Therapie erfolgreich war, kann nach 6 Wochen kontrolliert werden. Hierzu steht seit kurzem ein neuer Stuhltest zur Verfügung, den Sie ganz bequem von zuhause aus durchführen können, indem Sie eine Stuhlprobe in ein spezielles Gefäß geben und an die aufgedruckte Adresse senden (das Gefäß erhalten Sie in einem vorfrankierten Umschlag). Um die Aussagekraft dieses neuen Tests zu überprüfen, bitten wir Sie, sowohl einmal heute zusätzlich zur Magenspiegelung, als auch 6 Wochen nach der heutigen Untersuchung nochmals nüchtern eine Stuhlprobe sowie eine Atemspende abzugeben, mit der wir den Stuhltest vergleichen können.

Weitere Fragen beantworten wir Ihnen natürlich gerne.

Für Ihre Kooperation möchten wir uns herzlich bedanken.

Cand. med. Vincens Weingart, Prof. Dr. med. Michael Sackmann, Dr. Holger Rüssmann

Ich, \_\_\_\_\_

wurde von \_\_\_\_\_

über die Durchführung der

Eradikationskontrolle von *Helicobacter pylori* mittels Stuhlprobe

aufgeklärt.

- Ich bin darüber informiert, dass alle Daten unter Wahrung des Datenschutzgesetzes erhoben werden.
- Ich bin damit einverstanden, dass meine Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung anonymisiert aufgezeichnet werden
- Ich erkläre mich einverstanden mit der anonymisierten Veröffentlichung von Daten im Rahmen wissenschaftlicher Publikationen.

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift der/des Patientin/Patienten: \_\_\_\_\_

### 8.3 Für den Patienten

## **P a t i e n t e n i n f o r m a t i o n**

### Allgemeine Information

Bei Ihnen wurde bei der heutigen Magenspiegelung das Bakterium *Helicobacter pylori* nachgewiesen. Dieser Keim ist häufig die Ursache einer Gastritis (= Magenschleimhaut- Entzündung) und sollte daher beseitigt werden. Ferner kann er auch das Risiko für Magenkrebs, besonders wenn dieser schon einmal in der Familie aufgetreten ist, deutlich erhöhen.

Um dieses Bakterium wirksam zu beseitigen bedarf es einer ausgewählten Therapie, der sogenannten Tripeltherapie. Diese besteht aus drei verschiedenen Medikamenten: einem Säurehemmer und zwei verschiedenen Antibiotika. Die Dauer dieser spezifischen Behandlung beläuft sich auf 7 Tage. Danach sollte der Keim vernichtet sein.

Um den Erfolg dieser Therapie zu kontrollieren bediente man sich bislang einer weiteren Magenspiegelung oder des Atemtestes. Der Nachteil einer zweiten Magenspiegelung ist das unangenehme Vorgehen, was man Ihnen eigentlich lieber ersparen möchte. Der Atemtest ist weniger unangenehm, Sie müssen nur blasen; er soll in Zukunft aber durch einen neu entwickelten, möglicherweise noch exakteren Stuhltest abgelöst werden, dessen Aussagekraft untersucht wird. Hierfür müssten Sie nur eine gut erbsengroße Stuhlprobe abgeben.

### Ablauf

Zur Behandlung mit dem Ziel der Beseitigung des *Helicobacter pylori* in Ihrem Magen erhalten Sie die dazu notwendigen Medikamente, die Sie die kommenden 7 Tage einnehmen sollten. Des weiteren erhalten Sie auch schon einen ersten Stuhltest, mit dem wir nochmals den positiven Befund des Keims testen können. Bitte geben Sie so bald wie möglich (am besten gleich heute oder morgen) eine gut erbsengroße Stuhlprobe in das Gefäß und stecken Sie es gleich im vorfrankiertem Umschlag in den nächsten Briefkasten. Zur Kontrolle kommen Sie dann bitte wieder in 6 Wochen an dem vereinbarten Termin nüchtern. Dann werden wir noch einmal den Atemtest durchführen und Sie erhalten den zweiten Stuhltest, mit dem Sie wie beim ersten vorgehen (Stuhlprobe in das Gefäß und im vorfrankierten Umschlag nur noch in den Briefkasten werfen). Sie müssen nicht noch einmal den Schlauch schlucken und der Zeitaufwand beim Kontrolltermin beläuft sich nur auf einer halbe Stunde.

Für weitere Fragen stehe ich Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Zögern Sie nicht mich bei Unklarheiten anzurufen unter

**089-1665252** oder **0179-5065978**

Sie können mir aber auch eine E-Mail schreiben unter

[Vincens.Weingart@gmx.de](mailto:Vincens.Weingart@gmx.de).

Für Ihre Kooperation möchte ich mich herzlich bedanken,

Ihr Vincens Weingart

## 8.4 Atemtest-Durchführungsprotokoll

### Helicobacter-pylori-Atemtest

- Material:  
Glasröhrchen
- 1 Trinkbecher, 1-2 Strohhalm, 1 Kurzzeitwecker, 4
  - 4 g Zitronensäurepulver, 75 mg C 13-Harnstoff
  - 1 Anforderungsschein von Station
  - 1 Anforderungsschein an Dr. Demmelmeier
  - 1 wattiertes DIN A5 Kuvert zum verschicken
- Vorbereitung:
- Patient muß nüchtern sein
  - Patient sollte seit 4 Wochen keine Antibiotika oder Wismutpräparate genommen haben
  - Anforderungsschein mit Kurzanamnese ausfüllen
  - Patientendaten in rotes Buch eintragen
  - 4 Glässchen mit kleinen Etiketten wie folgt beschriften:
    - I = 0-Minuten Wert
    - II = 1-Minuten-Wert
    - III = 30-Minuten-Wert
    - IV = 31-Minuten-Wert
- Durchführung:
1. 4 g Zitronensäurepulver in den Trinkbecher geben, und mit 200ml Leitungswasser auflösen
  2. 150 ml der Zitronensäurelösung dem Patienten zum Trinken geben
  3. den Patienten durch einen Strohhalm in die Röhrchen I und II tief ausatmen lassen
  4. in der restlichen Zitronensäurelösung werden 75 mg C-13 Harnstoff aufgelöst und wiederum dem Patienten zum Trinken gegeben
  5. den Kurzzeitwecker auf 30 Minuten stellen
  6. nach 30 Minuten muss der Patient in die Röhrchen III und IV tief ausatmen
  7. alle 4 Röhrchen und den Anforderungsschein in das wattierte Kuvertgeben und mit dem blauen Bus (Notaufnahme) in die Innenstadt schicken
  8. Anforderungsschein von Station bleibt bei uns
- Nachbearbeitung:
1. Befund kommt per Fax aus dem Innenstadtlabor
  2. Dr. Ochsenkühn überträgt das Ergebnis auf den Anforderungsschein und unterschreibt
  3. Wir übertragen das Ergebnis in das rote Buch

Dr. Ochsenkühn priv.: 718846

## 8.5 Ergebnisübersicht aller statistisch verwertbarer Patienten

### Legende:

Geschl.: Geschlecht: 3 = männlich, 4 = weiblich  
 HUT: Helicobacter pylori Urease Schnelltest: 0 = negativ, 1 = positiv  
 Hist.: Histologie: 0 = kein Nachweis, 1 = Nachweis, K = kokkoider Nachweis  
 Kult.: Kultur: 0 = kein Nachweis, 1 = Nachweis  
 Rest.: Resistenz: 0 = keine Resistenz, 1 = Resistenz (en) vorhanden  
 AT: Atemtest: 0 = negativ, 1 = positiv  
 DOB: Delta over baseline:  $>4 \text{ ‰}$  positiv,  $<4 \text{ ‰}$  negativ  
 ST: Stuhltest: 0 = negativ, 1 = positiv  
 OD: optische Dichte:  $>0,15$  = positiv,  $<0,15$  = negativ

### Werte:

Mittelwert Alter: 54,48 Jahre

Alter min - max: 26 – 79 Jahre

Anteil Frauen / Männer: 23 / 27

Befunde: 2 x Ulcus duodeni, 2 x Erosionen, 46 x Gastritis

	Alter	Geschl.	HUT	Hist.	Kult.	Rest.	AT1	DOB 1	ST1	OD 1	AT2	DOB 2	ST2	OD 2	Befund
1.	57	3	1	1	1	0	1	15,0	1	0,299	1	55,7	1	3,718	U. duo
2.	79	4	1	1	1	1	1	39,7	1	2,143	0	0,7	0	0,034	Gastritis
3.	26	3	1	1	1	0	1	4,1	1	0,903	0	0,2	0	0,017	U. duo
4.	70	4	1	1	0	0	1	46,6	1	3,459	0	0,0	0	0,017	Gastritis
5.	73	4	1	1	1	0	1	32,6	1	3,615	0	1,3	0	0,019	Gastritis
6.	52	3	1	1	1	0	1	51,3	1	3,802	0	0,8	0	0,015	Gastritis
7.	69	4	1	1	1	0	1	54,8	1	3,674	0	0,5	0	0,031	Gastritis
8.	32	3	1	1	1	0	1	15,2	1	1,117	0	-0,5	0	0,013	Gastritis
9.	63	3	1	1	1	1	1	30,6	1	1,169	0	0,5	0	0,021	Erosionen
10.	64	3	1	1	1	1	1	23,3	1	3,6	0	0,2	0	0,023	Gastritis
11.	46	4	1	1	1	1	1	13,1	1	0,303	1	17,1	1	0,315	Gastritis
12.	46	4	1	1	1	1	1	39,9	1	0,839	1	11,8	1	0,822	Gastritis
13.	49	3	1	1	1	0	1	19,1	1	3,628	0	0,3	0	0,018	Gastritis
14.	59	3	1	1	0	0	1	45,2	1	3,585	0	1,2	0	0,016	Gastritis
15.	55	3	1	1	1	0	1	25,3	1	3,543	0	0,6	0	0,02	Gastritis
16.	55	3	1	1	1	1	1	25,0	1	0,243	0	1,5	0	0,016	Gastritis
17.	56	3	1	1	1	0	1	27,0	1	0,285	0	0,0	0	0,023	Gastritis
18.	38	4	1	1	1	0	1	81,3	1	3,692	0	0,3	0	0,019	Gastritis
19.	49	4	1	1	1	1	1	68,3	1	3,583	1	66,8	1	3,567	Gastritis
20.	33	3	1	1	1	0	1	14,0	0	0,014	0	0,9	0	0,016	Gastritis
21.	55	4	1	1	0	0	1	10,5	0	0,065	0	0,5	0	0,019	Gastritis
22.	41	3	1	1	1	0	1	22,1	0	0,071	0	0,8	0	0,021	Gastritis
23.	52	4	1	1	1	0	1	44,6	1	0,453	0	0,5	0	0,026	Gastritis
24.	59	4	1	1	1	0	1	57,8	1	3,579	1	54,0	1	3,682	Gastritis
25.	36	3	1	1	1	1	1	10,9	1	0,665	0	0,6	0	0,013	Gastritis
26.	65	4	1	1	1	0	1	39,2	1	0,815	0	1,1	0	0,015	Gastritis
27.	43	4	1	1	1	0	1	60,5	1	3,664	1	70,5	1	3,826	Gastritis
28.	76	4	1	1	1	0	1	57,0	1	2,609	0	0,4	0	0,029	Gastritis
29.	53	3	1	1	1	0	1	36,7	1	3,536	0	0,4	0	0,012	Gastritis

8 Anhang

30.	58	4	1	1	1	0	1	16,8	1	0,491	1	43,1	1	1,914	Gastritis
31.	55	3	1	1	0	0	1	24,8	1	1,046	0	0,0	0	0,01	Gastritis
32.	76	3	1	1 K	0	0	0	0,6	1	0,163	0	0,1	0	0,025	Gastritis
33.	55	4	1	1	0	0	1	64,9	1	3,744	0	0,6	0	0,026	Gastritis
34.	61	3	1	1	0	0	1	62,2	1	3,806	0	0,6	0	0,021	Gastritis
35.	63	4	1	1	1	1	1	16,3	1	2,646	1	21,5	1	2,36	Gastritis
36.	58	3	1	1	1	0	1	12,2	1	1,82	0	0,3	0	0,032	Gastritis
37.	56	4	1	1 K	0	0	0	0,2	1	2,786	0	0,5	0	0,027	Gastritis
38.	54	4	1	1	0	0	1	40,8	1	0,344	0	1,0	0	0,02	Gastritis
39.	53	3	1	1	0	0	1	17,1	1	3,451	0	0,5	0	0,03	Gastritis
40.	55	3	1	1	1	0	1	50,2	1	0,238	0	-0,2	0	0,024	Gastritis
41.	63	4	1	1	0	0	1	51,0	1	3,474	0	0,3	0	0,024	Erosionen
42.	67	4	1	1	1	0	1	90,7	1	3,662	0	0,2	0	0,027	Gastritis
43.	35	4	1	1	1	1	1	25,0	1	3,315	0	0,4	0	0,012	Gastritis
44.	60	3	1	1	1	0	1	29,2	1	3,175	0	0,5	0	0,038	Gastritis
45.	59	3	1	1	1	0	1	35,9	1	3,561	0	0,5	0	0,033	Gastritis
46.	31	4	1	1	1	1	1	17,2	1	0,504	1	26,5	1	0,888	Gastritis
47.	75	3	1	1	0	0	1	5,4	1	0,189	0	1,8	0	0,021	Gastritis
48.	40	3	1	1	0	0	1	44,7	1	3,51	1	31,2	1	3,498	Gastritis
49.	37	3	1	1	0	0	1	35,4	1	3,061	0	0,4	0	0,022	Gastritis
50.	62	3	1	1	0	0	1	31,8	1	1,228	0	0,1	0	0,01	Gastritis

## 9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Helicobacter pylori, REM 9.000 x,  
<http://www.eyeofscience.de/eos2/index2.html>, 2005
- Abbildung 2: Helicobacter elektronenmikroskopisch  
[www.diariomedico.com](http://www.diariomedico.com), 2002
- Abbildung 3: Helicobacter elektronenmikroskopisch  
[www.helicobacter.org](http://www.helicobacter.org), 2003
- Abbildung 4: Prävalenz einer Helicobacter pylori Infektion in entwickelten  
Ländern und Entwicklungsländern.  
Quelle: Robert P.H. Logan and Marjorie M Walker  
ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and  
diagnosis of Helicobacter pylori infection  
BMJ, Oct 2001; 323: 920 - 922.
- Abbildungen 5 – 8: Mit freundlicher Genehmigung von Chefarzt Dr. H. Pitzl, Institut  
für Pathologie, Krankenhaus München Neuperlach
- Abbildungen 9, 10: Graphik Altersverteilung der Patienten (mittels SPSS erstellt)

## 10 Literaturverzeichnis

- 1) Agha-Amiri K, Mainz D Peitz U, Kahl S, Leodolter A, Malfertheiner P. Evaluation of an enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* antigens in human stool samples. *Z Gastroenterol* 1999; 37:1145-9.
- 2) Agha-Amiri K, Peitz U, Mainz D, Kahl S, Leodolter A, Malfertheiner P. A novel immunoassay based on monoclonal antibodies for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in human stool. *Z Gastroenterol* 2001; 39:555-60.
- 3) Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression in *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 102:1575-82.
- 4) Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kaspar G, Sauerbruch T, Stolte M. Topographic association between active gastritis and *Camylobacter pylori* – colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42:834-9.
- 5) Bereswil S, Kist M. *Helicobacter pylori*, Teil 1: Bacteriologie und Virulenzfaktoren. *Mikrobiologie* 1997; 7:131-134.
- 6) Blanchard TG, Czinn SJ; *Helicobacter pylori* Acquisition and Transmission: Where Does It All Begin? *Gastroenterology* 2001;121:483-5.
- 7) Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Microbiology of a “slow” bacterial infection. *Trends Microbiol* 1993; 1:255-60.
- 8) Breuer T, Sudhop J, Hoch J et al. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:47-52.
- 9) Byrd JC, Yunker CK, Xu QS, et al. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118:1072-9.
- 10) Caspary WF, Bayerdörfer E, Behrens R, et al. Diagnostik und Infektion der *Helicobacter pylori* Infektion. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs – und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 1996; 34:392-401.
- 11) Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113:9-14.

- 12) Chang MC, Wu MS, Wang HH, Wang HP, Lin JT. Helicobacter stool antigen (HpSA) test: a simple accurate and noninvasive test for detection of Helicobacter pylori infection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:299-302.
- 13) Chu KM, Choi HK, Tuen HH, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing the Use of Omeprazole-Based Dual and Triple Therapy for Eradication of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1436-42.
- 14) Chun HJ, Park DK, Park CH, Park JH, Jeon YT, Um SH, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH, Chae YS, Uhm. Electron microscopic evaluation of adhesion of Helicobacter pylori to the gastric epithelial cells in chronic gastritis. *Korean J Intern Med* 2002; 17:45-50.
- 15) Connor SJ, Seow F, Ngu MC, et al. The effect of dosing with omeprazole on the accuracy of the 13C-urea breath test in Helicobacter pylori-infected subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1287-93.
- 16) Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554-60.
- 17) Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JO, Heatly RV, Shallcroll TM, Tompkins DS et al. Mucosal IgA recognition of Helicobacter pylori 120kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338(8763):332-5.
- 18) Culter AF, Prasad VH. Long – term Follow – up of Helicobacter pylori Serology after successful Eradikation. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:85-8.
- 19) Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995; 109:136-41.
- 20) D'Elis MM, Anderson LP, Del Prete G. Inflammation and host response. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14:15-19
- 21) D'Elis MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-Cell Regulation of B-Cell Growth in Helicobacter pylori-Related Gastric Low-Grade MALT Lymphoma. *Gastroenterology* 1999; 117:1105-12.
- 22) Delchier JC, Ebert M, Malfertheiner P; helicobacter pylori in gastric lymphoma and carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14(suppl. 1):41-45
- 23) Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997; 40:459-62.

- 24) Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987; 316:1557-61.
- 25) Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:720-41.
- 26) El-Zimaity HMT, Graham DY, Genta RM, et al. Sustained Increase in Gastric Antral Epithelial Cell Proliferation Despite Cure of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:930-5.
- 27) Evans DG, Evans DJJ, Moulds JJ, Graham DY. N-acetyl-neuroaminylactose-binding fibrillar hemagglutinin of *Campylobacter pylori*: a putative colonisation factor antigen. *Infect Immun* 1988; 56:2896-906.
- 28) FemtoLab H. *pylori* Cnx, Gebrauchsanweisung 2001, Connex GmbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried, Germany, [www.connex.de](http://www.connex.de), [www.femtolab.de](http://www.femtolab.de).
- 29) Forne M, Dominguez J, Fernandez-Banares F, Lite J, Esteve M, Gali N, Espinos JC, Quintana S, Viver JM. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2200-5.
- 30) Gottrand F, Turck D, Vincent P. *Helicobacter pylori* infection in early infancy. *Lancet* 1992; 340(8817):495.
- 31) Granberg C, Mansikka A, Lehtonen OP, Kujari H, Grönfors R, Nurmi I, Rähkä I, Stahlberg R, Leino R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection by Using Pyloriset EIA - G and EIA - A for Detection of Serum Immunoglobulin G (IgG) and IgA Antibodies. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1450-3.
- 32) Gray SF, Wyatt JI, Rathbone BJ. Simplified Techniques for Identifying *Campylobacter pyloridis*. *J Clin Pathol* 1986; 39:1279.
- 33) Guglielmetti P, Figura N, Rossolini A, Quaranta S, Fanteria E, Signori R, Camarri E. The Usefulness of the acridine – orange Stain in Identifying *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsies. *Microbiologica* 1991; 14:131-4.
- 34) Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcer. *Lancet* 1986; 2(8497):15-7.
- 35) Hazell SL. Cultural Techniques for the Growth and Isolation of *Helicobacter pylori*. In: Goodwin CS (eds.): *Helicobacter pylori – Biology and Clinical Practice*; Boca Raton, Fla: CRC Press (1993): 273-283.

- 36) Heilmann KL, Stolte M, Borchard F, et al; Gastritis-Graduierung und Klassifikation. *Pathologie* 1989; 10:194-196.
- 37) Heldwein W, Bogner JR, Kloese J. *Helicobacter pylori* – Ulkuserkrankung und Gastritis. In: W. Heldwein und W. G. Zoller (Hrsg.) Einführung in die gastroenterologische Endoskopie. Schnetztor, Konstanz 1999, 199 – 206.
- 38) Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49:347 – 353.
- 39) Hobsley M, Tovey FI. Helicobacter pylori: the primary cause of duodenal ulceration or a secondary infection? *World J Gastroenterol* 2001; 7:149-51.
- 40) Huang JQ, Hunt RH. Review article: Helicobacter pylori and gastric cancer-the clinicians' point of view. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 3:48-54.
- 41) Husson MO, Rolland C, Gottrand F, Guimber D, Kalach N, Spyckerelle C, Lenaerts C, Ganga-Zandzou PS. Evaluation of a Helicobacter pylori Stool Antigen Test for the Diagnosis and the Follow-up of Infections in Children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:787-9.
- 42) Kelly SM, Pitcher MCL, Farmery SM, et al. Isolation of Helicobacter pylori from the feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994; 107:1671-4.
- 43) Kim MJ, Michener R, Triadafilopoulos G. Serum <sup>13</sup>C-Bicarbonate Assay for the Diagnosis of Gastric Helicobacter pylori Infection and Response to Treatment. *Gastroenterology* 1997; 113:31-7.
- 44) Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, Hering P. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of Helicobacter pylori infection with <sup>13</sup>C-urea breath test. *Lancet* 1995; 345(8955):961-2.
- 45) Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Rüssmann H. Evaluation of a novel monoclonale enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori antigen in stool in children. *Gut* 2003; 52:804-6.
- 46) Konstantopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:677-83.

- 47) Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic Value of Decreasing IgG, IgA, and IgM Antibody Titres after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992; 339(8798):893-5.
- 48) Labenz J, Stolte M, Aygen S, Hennemann O, Bertrams J, Borsch G. Qualitative and semiquantitative invasive and noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* colonization of gastric mucos. *Z Gastroenterol* 1993; 31:437-43.
- 49) Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129:547-50.
- 50) Leodolter A, Agha-Amiri K, Peitz U, Gerards C, Ebert MP, Malfertheimer P. Validity of a *Helicobacter pylori* stool antigen assay for the Assessment of H pylori status following eradication therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:673-6.
- 51) Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U, et al. Validity of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for pre- and post- treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2100-4.
- 52) Leodolter A, Peitz U, Ebert MP, Agha-Amiri K, Malfertheimer P. Comparison of Two Enzyme Immunoassays for the Assessment of *Helicobacter pylori* Status in Stool Specimens After Eradication Therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1682-6.
- 53) Leunk RD, Johnson PT, David BC, et al. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26:93-9.
- 54) Leying H, Sauerbaum S, Geis G, Haas R. Cloning and genetic characterization of a *Helicobacter pylori* flagellin gen. *Mol Microbiol* 1992; 6:2863-74.
- 55) Lin SK, Lambert JR, Schembri M, Nicholson L, Finlay M, Wong C, Coulepis A. A comparison of diagnostic tests to determine *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:203-9.
- 56) Lingwood CA, Huesca M, Kuksis A. The glycerolipid receptor for *Helicobacter pylori* (and exoenzym S) is phosphatidylethanolamine. *Infect Immun* 1992; 60:2470-4.

- 57) Maconi G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:327-31.
- 58) Makeristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, Rotter ML, Hirschl AM. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3710-4.
- 59) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham Y, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
- 60) Manes G, Balzano A, Laquinto G, et al. Accuracy of stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:73-9.
- 61) Marshall BJ, Barret LJ, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea protects *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99:697-702.
- 62) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390):1311-5.
- 63) Megraud F, Burette A, Glupczynski Y, et al. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: Results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:629-33.
- 64) Nakajima S, Krishnan B, Ota H, et al. Mast Cell Involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 113:746-54.
- 65) Nakamura A, Park A, Nagata K, Sato EF, Kashiba M, Tamura T, Inoue M. Oxidative cellular damage associated with transformation of *Helicobacter pylori* from a bacillary to a coccoid form. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1611-8.
- 66) Oderda G., Rapa A., Ronchi B., et al. Infection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: Multicentre Italian study. *BMJ* 2000; 320:347-8.
- 67) Ogata SK, Kawakami E, Patricio FR, Pedroso MZ, Santos AM Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*

- infection in symptomatic children and adolescents. Sao Paulo Med J 2001; 119:67-71.
- 68) Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A, Bianchi Porro G. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13) C-urea breath test. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:553-7.
- 69) Raedsch R, Stiehl A, Pohl S, Plachky J. Quantification of Phospholipase A2-activity of *Campylobacter pylori*. Gastroenterology 1989; 96:405
- 70) Ren Z, Pang G, Musicka M, Dunkley M, Batey R, Beagley K, Clancy R. Coccioid forms of *Helicobacter pylori* can be viable. Microbios 1999; 97:153-63.
- 71) Robert PH, Walker M. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001; 323:920-922
- 72) Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on 13C-urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:291-7.
- 73) Schultze V, Hackelsberger A, Günther T et al. Differing Patterns of *Helicobacter pylori* in Patients with Duodenal, Prepyloric, and Gastric Ulcer Disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33:137-42.
- 74) Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro – oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357(9270):1738-42.
- 75) Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with and without gastritis. A clinical follow-up of 454 patients. Scand J Gastroenterol 1990; 25:966-73.
- 76) Stolte M, Eidt S., Ritter M., Bethke B. *Campylobacter pylori* und Gastritis: Assoziation oder Induktion. Pathologe 1989; 10:21-6.
- 77) Stolte M, Malfertheiner P, Borchard F. Ordnung im Chaos der Klassifikationen der Erosionen der Magenschleimhaut. Leber Magen Darm 1993; 23:59-62, 65-6.
- 78) Stolte M, Seitter V, Müller H. Improvement in the quality of the endoscopic/bioptic diagnosis of gastric ulcer between 1990 and 1997 - an analysis of 1,658 patients. Z Gastroenterol 2001; 39:349-55.

- 79) Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2125-9.
- 80) Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340(8829):1194-5.
- 81) Tosi MF, Czinn SJ. Opsonic activity of specific human antibodies against *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1990; 162:156-62.
- 82) Tzouveleakis LS, Mentis AF, Makris AM, Spiliadis C, Blackwell C, Weir DM. In vitro binding of *Helicobacter pylori* to human gastric mucin. *Infect Immun* 1991; 59:4252-4.
- 83) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
- 84) Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, Gasbarrini G, O'Morain C, Garcia JM, Quina M, Tytgat GN. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354(9172):30-3.
- 85) Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, et al. Non-invasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: A European Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:925-9.
- 86) Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, Gasbarrini G, Quina M, Garcia JMP, van der Ende A, van der Hulst R, Anti M, Duarte C, Gispert JP, Miglioli M, Tytgat G. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136:280-7.
- 87) van der Hulst RW, van der Ende A, Homan A, et al. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998; 42:166-9.
- 88) Wang KX, Wang FX, Peng JL, Cui YB, Wang J, Li CP. Detection of serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G in patients with different digestive malignant tumors. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2501-4.
- 89) Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, Zhu YM, Zhang WM, Cao YX, Zhu CW, Yu H, Cong YJ, Cong YJ, Zheng S, Wu BQ. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: evidence from a retrospective

- cohort study and nested case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1103-7.
- 90) Warren JR, Marshall BJ Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1(8336):1273-1275.
- 91) Weingart V, Russmann H, Koletzko S, Weingart J, Hochter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1319-21.
- 92) Westblom TU. The Comparative Value of Different Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori*. In: *Helicobacter pylori – Biology and Clinical Practice*, Goodwin CS, Worsley BW (eds.): Boca Raton, Fla: CRC Press 1993: 329-342
- 93) Xia HH, Talley NJ. Natural Acquisition and Spontaneous Elimination of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1780-7.
- 94) Xia HHX. Association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current knowledge and future research. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 93-96
- 95) Xu JK, Goodwin S, Cooper M, Robinson J. Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1990; 161:1302-4.

## 11 Publikationen / Präsentationen

- 1) Digestive Disease Week in Orlando, Florida, USA, 17-22 Mai 2003:  
A Novel Monoclonal Stool Antigen Test for the Detection of *H. pylori* before and after Eradication Therapy: A Prospective Study in Outpatients.  
Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M.  
Dept. of Medicine II, Max-von-Pettenkofer Institute, Children`s Hospital, University of Munich, and Gastroenterological Private Practice, Munich, Germany  
(Posterpräsentation)
- 2) European Helicobacter Study Group in Stockholm, Schweden, September 2003:  
Non-invasive Detection of *H. pylori* prior to and after Eradication Therapy: A Novel Monoclonal Stool Antigen Test as an alternative for the urea breath test.  
Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M.  
Dept. of Medicine II, Max-von-Pettenkofer Institute, Children`s Hospital, University of Munich, and Gastroenterological Private Practice, Munich, Germany  
(Posterpräsentation)
- 3) Sensitivity of a Novel Stool Antigen Test for Detection of *Helicobacter pylori* in Adult Outpatients before and after Eradication Therapy; Vincens Weingart,<sup>1,4</sup> Holger Rüssmann,<sup>1\*</sup> Sibylle Koletzko,<sup>2</sup> Josef Weingart,<sup>3</sup> Wilhelm Höchter,<sup>3</sup> and Michael Sackmann<sup>4</sup>  
Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie,<sup>1</sup> Dr. v. Haunersches Kinderspital,<sup>2</sup> and Medizinische Klinik und Poliklinik II Grosshadern,<sup>4</sup> Ludwig Maximilians-Universität München, 80336 Munich, Germany, and Gastroenterological Private Practice,<sup>3</sup> 80634 Munich, Germany;  
\*Corresponding author. Mailing address: Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig Maximilians-Universität, Pettenkoferstr. 9a, 80336 Munich, Germany. Phone: 0049-89-51605261. Fax: 0049-89-51605223. E-mail: ruessmann@m3401.mpk.med.uni-muenchen.de.  
JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2004, p. 1319–1321 Vol. 42, No. 3

- 4) Non-invasive Detection of *H. pylori* prior to and after Eradication Therapy: A Novel Monoclonal Stool Antigen Test as an alternative for the urea breath test.  
Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M.  
Dept. of Medicine II, Max-von-Pettenkofer Institute, Children`s Hospital,  
University of Munich, and Gastroenterological Private Practice, Munich,  
Germany;  
*Helicobacter*, Blackwell Publishing Ltd, 8:485

## **11 Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Name: Vincens Weingart  
Geburtsdatum: 22.09.1976  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Eltern: Christa Weingart, Dr. Josef Weingart  
Geschwister: Marc Weingart, Lisa Weingart

### Schulbildung

1983-1987 Grundschule Oberhaching bei München  
1987-1988 Hauptschule Oberhaching, bei München  
1988-1997 Günter-Stöhr-Gymnasium Solln, bei München  
Abschluss Allgemeine Hochschulreife

### Universitäre Ausbildung

1998 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München:  
September 2000 Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung  
September 2001 Ablegen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung  
September 2003 Ablegen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung  
2003 – 2004 Praktisches Jahr:  
10/03 – 02/04 1. Tertial (Chirurgie) am Klinikum Traunstein  
02/04 – 06/04 2. Tertial (Anästhesie) am Klinikum Traunstein  
06/04 – 08/04 3. Tertial (Innere Medizin) am Klinikum Starnberg  
November 2004 Ablegen des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

### Ausübung des Berufs seit

November 2004 Assistenzarzt am Klinikum Garmisch – Partenkirchen,  
Zentrum für Innere Medizin

## **12 Danksagung**

Für die Themenbereitstellung sowie für die sorgfältige Anleitung und stete Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Michael Sackmann bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Professor Holger Rüssmann, der immer für mich da war und mir immer mit Rat und Tat vor allem bei den Publikationen zur Seite stand.

Ohne die gute Zusammenarbeit mit der Praxis Dres. Höchter & Weingart wäre die Durchführung dieser Doktorarbeit im ambulanten Bereich nie zustande gekommen. Mein ganz besonderer Dank gebührt daher Herrn Doktor Wilhelm Höchter und meinem Vater Doktor Josef Weingart, sowie dem gesamten Praxisteam, die sich mit mir intensiv auf die Suche nach *Helicobacter pylori* machten.

Vor allem der letzte Schliff bei der schriftlichen Ausarbeitung war sehr mühevoll. An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meiner Freundin Sylvia Tittel sowie bei meinem Arbeitskollegen Doktor Ernst Ippisch für die wertvollen Beiträge und Korrekturen bedanken.

Nicht zuletzt danke ich auch meiner Mutter Christa Weingart, die stets liebevoll für meine psychische und nutritiv physische Ausgeglichenheit gesorgt hat.