

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

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**Effektivität der verkürzten 4-Tage-PPI-Tripeltherapie
mit Esomeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin
bei Infektionen mit bekannter Antibiotika-Sensitivität
von *Helicobacter pylori* - Eine Pilotstudie**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Andreas Kühn
aus Wiesbaden

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Bayerdörffer
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. R. Hatz
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	21.11.2002

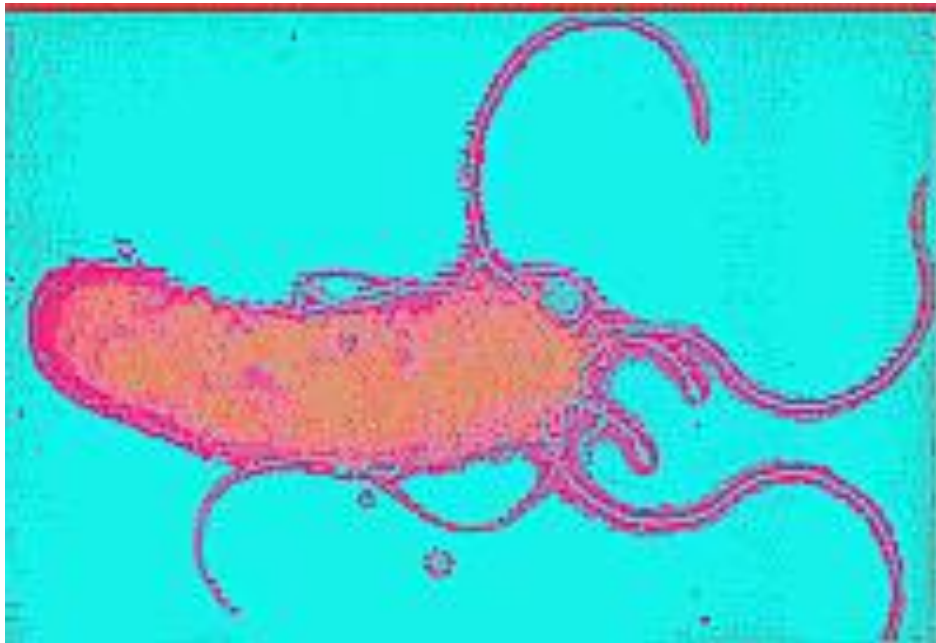
Inhaltsverzeichnis

Teil I: Einführung	5
1.1. Einleitung	5
1.2. Historisches	6
1.3. Die Ulkuserkrankung von 1950 bis 1970 - das psychosomatische Weltbild	7
1.4. 1970 bis 1990: „Säure“ als Credo der Ulkustherapie	9
1.5. 1990 bis 1995: Paradigmenwechsel von pH zu H.p.	10
1.6. Die Folgen einer <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	10
1.7. Immunologische Reaktionen bei <i>H. pylori</i> -Infektionen	11
1.8. Gastrale Sekretionsverhältnisse bei peptischer Ulkuskrankheit	12
Teil II: Diagnostik und Therapie	13
2.1. Diagnostische Methoden	13
2.1.1. Invasive Methoden	14
2.1.2. Nicht-invasive Methoden	18
2.2. Verfahren zur Antibiotika-Sensibilitätstestung von <i>H. pylori</i>	19
2.3. Bisherige therapeutische Verfahren zur Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	20
2.3.1. Therapiekomponenten: Antibiotika, Wismutsalze und Omeprazol	20
2.3.2. Bisherige Therapieschemata zur Eradikation von <i>H. pylori</i>	22
Teil III: Patienten und Methoden	25
3.1. Einleitung	25
3.2. Fragestellungen	26
3.2.1. Hauptzielkriterium	26
3.2.2. Nebenzielkriterien	26
3.3. Studiendesign	26
3.4. Studienablauf und Untersuchungen	27
3.5. Patienten	28

3.5.1.	Teilnehmende Zentren für die Rekrutierung	28
3.5.2.	Fallzahlschätzung	29
3.5.3.	Einschlußkriterien	30
3.5.4.	Ausschlusskriterien	30
3.5.5.	Therapieabbruch	31
3.6.	Therapie	32
3.6.1.	Therapieschemata	32
3.6.2.	Begleitmedikation	32
3.7.	Untersuchungen	33
3.7.1.	Anamnese	33
3.7.2.	Endoskopie	33
3.7.3.	Mikrobiologie	35
3.7.4.	Histologie	37
3.7.5.	Gastrointestinale Symptome	38
3.7.6.	Laborwerte	38
3.8.	Studienablauf und Monitoring	39
3.8.1.	Rekrutierung von Patienten	39
3.8.2.	Überprüfung der Compliance	39
3.8.3.	Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse	40
3.9.	Chemisch-pharmakologische Eigenschaften von Esomeprazol	41
Teil IV: Ergebnisse		44
4.1.	Demographische Daten der Patienten	44
4.2.	Mikrobiologische Ergebnisse	46
4.3.	Therapieergebnisse	47
4.3.1.	Ergebnisse der Eradikationstherapie	47
4.3.2.	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	48
Teil V: Diskussion		49
5.	Diskussion	49
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Zusammenfassung	69
8.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	71
9.	Danksagung	72
10.	Lebenslauf	73

Teil I. Einführung

Abbildung 1: Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von *Helicobacter pylori*



1.1. Einleitung

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* kommt in allen Regionen der Welt vor. Nach Schätzungen der WHO ist circa die Hälfte der Weltbevölkerung infiziert [120]. Nach einer Literaturübersicht reicht die Prävalenz der Infektion bei Erwachsenen von 10 bis 50 Prozent in den entwickelten Ländern und bis 80/90 Prozent in den sogenannten Entwicklungsländern [16, 73].

Eine *H. pylori*-Infektion verursacht sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen fast immer eine chronische Gastritis vom Typ B [29]. Bei Erwachsenen erkranken in etwa 20 bis 30 Prozent der Personen mit *H. pylori*-positiver Gastritis im Laufe ihres Lebens tatsächlich an einem peptischen Ulkus [98].

Des Weiteren ist die Infektion mit einem erhöhten Risiko für das Magenkarzinom und das gastrische Lymphom assoziiert [120].

Nach dem heutigen Kenntnisstand muss der Magen als das einzige Reservoir für *H. pylori* angesehen werden. Eine Infektion kann entweder oral-oral oder fäkal-oral übertragen werden. Wichtige Faktoren eines erhöhten Infektionsrisikos scheinen schlechte und enge Wohnverhältnisse zu sein und damit kommt der intrafamiliären Infektion die Hauptrolle zu. Familienuntersuchungen zeigen, dass Eltern und Geschwister *H. pylori*-positiver Kinder in einem viel höheren Maße ebenfalls *H. pylori*-positiv sind als die Familienangehörigen von *H. pylori*-negativen Kindern [7, 94, 104].

Zusammen mit den sozio-ökonomischen Risikofaktoren ergeben die bisher erhobenen Befunde jedoch noch kein klares Bild der Keimübertragung. Sie lassen im Moment auch noch kaum eine Abschätzung der Infektiosität von *Helicobacter pylori* zu, sie ist jedenfalls sehr niedrig und erfolgt ganz überwiegend im Kindes- und Jugendalter [29, 102].

1.2. Historisches

Bereits im Jahr 1893 beschrieb Bizzozero das Vorkommen von spiralförmigen Mikroorganismen auf der Oberfläche der Magenschleimhaut des Hundes. Der Pathologe Krienitz berichtete 1906 von Spirochäten, die oft in der Nähe von Magenkarzinomen nachgewiesen wurden. Als Doenges 1938 bei nahezu der Hälfte seines Untersuchungsgutes (Leichenmägen) auch in anderen Abschnitten auf der gastralen Mukosa des Menschen bei nicht-Karzinom-infiltrierter Mukosa Spirochäten fand, zog er damals noch keine Konsequenzen daraus, da bereits ein

Großteil seines autopsierten Materials autolytisch war. Zwei Jahre später fielen Freedberg und Baron die Assoziation der Spirochäten mit Ulzerationen des Magens auf, wobei die Keime jedoch als nicht-pathogene Opportunisten aufgefaßt wurden, die lediglich in der Nähe der benignen und malignen Ulzera kolonisieren [31].

Mit Beginn der Ära der flexiblen Gastroskopie berichteten Steer und Colin-Jones 1975 erstmals von antralen Biopsien bei Patienten mit *Ulcus ventriculi*, die gram-negative Bakterien enthielten. 1982 haben die australischen Pathologen Warren und Marshall bei Patienten mit chronischer Gastritis und Ulzera einen Urease-bildenden Mikroorganismus isoliert, der in der schmalen gastralen Mukusschicht residiert [114]. Seit der Kultivierung des zunächst als *Campylobacter pyloridis* bezeichneten Mikroorganismus begann 1989 die eigentliche Ära des nun als *Helicobacter pylori* bezeichneten Keimes. Seitdem ist dieses Bakterium zu einem der am intensivsten untersuchten Krankheitserreger in der Medizingeschichte geworden.

1.3. Die Ulkuserkrankung von 1950 bis 1970

-- das psychosomatische Weltbild --

Wie waren Kenntnisstand und Meinungen zu den Ursachen und Mechanismen der Ulkuserkrankung um 1950? Flexible Glasfaserendoskope gab es zu dieser Zeit noch nicht, eine Magenuntersuchung mit dem starren Gastroskop wurde nur an wenigen Krankenhäusern praktiziert. Kenntnisse zu Physiologie und Pathophysiologie des Magens stammten aus Beobachtungen bei einigen Patienten mit Magen fisteln.

Im Sättigungszustand und im Schlaf sezerniert der Magen nur geringe Mengen von Säure, im Hungerzustand bei Erwartung der Nahrungszufuhr, bei Ärger und emotionaler Spannung steigt die Sekretion dann stark an, bei extremer Anspannung, im Kampf, aber auch bei Resignation und Niedergeschlagenheit ist die Säureproduktion dann wieder drastisch reduziert [65]. Die am Beispiel der Patienten mit Magenfistel sichtbaren Zusammenhänge zwischen psychischem Erleben und körperlichen Funktionen haben die sich damals entwickelnde Psychosomatik stark beeinflusst [57].

So postulierte F. Dunbar bereits 1948 das Konzept der Ulkuspersönlichkeit und vertrat die Meinung, dass die Erfassung des Persönlichkeitsprofils für Diagnose, Prognose und Therapie von Bedeutung sein könnte. Ein typisches Persönlichkeitsprofil des Ulkuskranken konnte in späteren Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden. Allerdings sollen psychische Belastungen, die einen Zustand der chronischen Angst auslösen, über eine gesteigerte Säureproduktion durchaus zur Ausbildung eines Ulkus führen können. Klinische Studien, die dieses Konzept stützen, sind allerdings spärlich und erfüllen nicht die heutigen Standards.

Die Ulkusgenese wurde, anderen Untersuchungen zu Folge, auch auf ein Zusammenspiel unspezifischer psychischer Faktoren mit genetischen Faktoren zurückgeführt. H. Weiner et al. [116] konnten mittels klinisch-psychosomatischer Methoden unter 2073 Bundeswehrrekruten in einem hohen Ausmaß diejenigen korrekt im voraus bestimmen, die während einer mehrwöchigen militärischen Grundausbildung an einem Zwölffingerdarmgeschwür erkranken würden.

1.4. 1970 bis 1990: „Säure“ als Credo der Ulkustherapie

Die Lehrmeinung der 80er-Jahre zur Ulkuskrankheit fokussierte auf das Schwartz'sche Diktum „ohne Säure kein Ulkus“ und darauf, dass zur Heilung eines Ulkus eine Reduktion der Säuresekretion notwendig ist [70].

Die von Warren und Marshall (siehe oben) erhobenen Befunde einer bakteriellen Besiedlung der Magenschleimhaut assoziieren Symptome und die klinische Diagnose einerseits und histologische Befunde andererseits [114]. Diese Befunde standen im Widerspruch zur allgemein akzeptierten Hypothese der damaligen Zeit, dass Säure der Verursacher der Ulkuskrankheit sei. Entsprechend waren die Widerstände gegen die Hypothese von Warren und Marshall erheblich. Einerseits herrschte die Meinung, dass der Magen steril und frei von Bakterien sei, andererseits gab es keine Vorstellungen davon, wie Bakterien Geschwüre verursachen sollten, und vor allem sah man keinen Grund, das erfolgreiche Konzept, durch Reduktion der Säurebelastung des Magens Geschwüre zu heilen, in Zweifel zu ziehen.

In Kooperation mit Klinikern wurden nun Therapiestudien initiiert, die den Effekt einer antibiotischen Therapie auf Ulkusheilung und Rezidivrate untersuchten. Die 1987 und 1988 im Lancet publizierten Ergebnisse einer ersten Studie von Marshall, Goodwin und anderen haben ganz entscheidend zur allmählichen Akzeptanz der These von der bakteriellen Genese der Ulkuserkrankung beigetragen.

1.5. 1990 bis 1995: Paradigmenwechsel von pH zu H.p.

Weitere Meilensteine auf dem Weg zur Akzeptanz der Hypothese von der bakteriellen Ulzeragenese sind die 1992 erfolgte Publikation einer zweijährigen [36] und vor allem die 1994 erfolgte Publikation einer siebenjährigen Follow-up-Studie [30], sowie die Konsensus-Konferenz des National Institute of Health (USA) 1994, die in Zusammenarbeit mit der WHO die antibiotische Therapie des peptischen Ulkus zur Therapie der Wahl erklärt hat und *H. pylori* als potentiell kanzerogenes Bakterium einstuft [80].

Der Wandel vom Weltbild der Ulkuskrankheit als psychosomatischer Erkrankung über die rein säure-bedingte Erkrankung zum Weltbild der Ulkuserkrankung als Infektionskrankheit kann als Paradigmenwechsel betrachtet werden.

1.6. Die Folgen einer *Helicobacter pylori*-Infektion

H. pylori ist ein auf der Magenschleimhaut des Menschen spezialisierter Keim, der aufgrund eines fehlenden Selbstheilungspotentials der Magenschleimhaut eine chronisch persistierende Infektion derselben zur Folge hat. Das Vorkommen spontaner Selbstheilungsverläufe ist selten und tritt in bis zu 10% der Fälle bei Kindern auf und allenfalls bei Achlorhydrie der Erwachsenen. Der pathogene Effekt resultiert aus individuellen entzündlich-immunologischen Reaktionen in der Magenschleimhaut in Zusammenarbeit mit bakteriellen Virulenzmechanismen des Keimes.

Es entwickeln sich nun eine Reihe von *H. pylori*-assoziierten Folgeerkrankungen wie z.B. das Ulcus duodeni et ventriculi sowie akute und chronische Erosionen. So entwickeln etwa 20 bis 30% der Patienten mit einer *H. pylori*-Gastritis in der Folge eine Ulkuserkrankung [98, 123]. 95% aller Duodenalulcera entstehen als Folgeleiden der *H. pylori*-Gastritis und auch bei den Ulcera ventriculi bestehen nach Bereinigung von NSAR und ASS-Medikation Assoziationen mit einer *H. pylori*-Infektion von 93 bis 95% [81, 82, 98].

Da sich abzeichnet, dass die *H. pylori*-assoziierte Gastritis eine präneoplastische Kondition zur Entwicklung von MALT-Lymphomen des Magens und von Magenkarzinomen darstellt, wurde von der WHO 1994 *Helicobacter pylori* den „definitiven Karzinogenen„ zugeordnet (siehe oben). Zwischen der Prävalenz der *H. pylori*-Infektion und Erkrankungen am Magenkarzinom konnte mit epidemiologischen Studien ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden [84].

1.7. Immunologische Reaktionen bei *H. pylori*-Infektionen

Patienten mit persistierender *H. pylori*-Infektion entwickeln immer eine aktiv-chronische Gastritis. In der Pathogenese der gastroduodenalen Ulkuserkrankung spielen immunologische Reaktionen eine wichtige Rolle [107]. Die immunologische Reaktion beginnt mit einer unspezifischen Phase der neutrophilen Infiltration der Mukosa [99]. Trotz der nicht-invasiven Infektion mit *H. pylori* resultiert nach Exposition mit der Magenschleimhaut eine spezifische Immunantwort, welche die Aufnahme bakterieller Antigene durch das Magenepithel voraussetzt. Die Ausprägung der lokalen zellulären Immunantwort ist mit abhängig von den

bakteriellen Virulenzfaktoren [2]. *H. pylori*-Infektionen mit VacA-Toxin-positiven Stämmen können Grad und Aktivität der Gastritis verstärken. Das VacA-Toxin ist ein 87-kDa-Protein, das durch einen aktiven Mechanismus aus der Bakterienzelle in das umgebende Milieu sezerniert wird [28, 99]. Im Verlauf der immunologischen Reaktionskaskade bilden Plasmazellen die spezifischen Immunglobuline IgA und IgG, die in der Mukosa und im Serum mit geeigneten serologischen Verfahren nachweisbar sind. Die Komplementfixierungsmethoden wurden inzwischen durch Verfahren wie die Latex-Agglutination oder das Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) abgelöst [21].

Die Bestimmung der spezifischen *H. pylori*-IgG-Titer hat besondere Bedeutung in epidemiologischen Studien als Screening-methode zum Nachweis der *H. pylori*-Infektion. Im klinischen Bereich ist zur kurzfristigen Kontrolle des Therapieeffektes nach einer Eradikationstherapie die Anwendung serologischer Verfahren aufgrund des variablen Titerverlaufs nicht geeignet. Eingeschränkt für eine langfristige Therapiekontrolle kann der Verlauf des Antikörpertiters nach drei bis sechs Monaten untersucht werden [32]. In der Regel wird jedoch der ¹³C-Harnstoff-Atemtest verwendet.

1.8. Gastrale Sekretionsverhältnisse bei peptischer Ulkuskrankheit

Die veränderten Sekretionsverhältnisse bei einer peptischen Ulkuserkrankung lassen sich aus den anatomisch-physiologischen Beziehungen ableiten. Die Sekretion der Magensäure aus Parietalzellen in Fundus und Korpus unterliegt dem hormonellen Regelkreis über Histamin-, Muscarin- und Gastrinrezeptoren. Da die Gastrin bildenden, Säure stimulierenden G-Zellen und die auf die G-Zellen

inhibitorisch wirkenden, Somastatin bildenden D-Zellen, hauptsächlich in der antralen Mukosa liegen, kommt es bei der *H. pylori*-Infektion zu einer Dysbalance durch Verarmung an D-Zellen. Es resultiert ein reduzierter „Bremseffekt“ auf die G-Zellen mit der Folge einer Hypergastrinämie [72].

Patienten mit Duodenalulcera weisen sowohl eine gesteigerte basale als auch eine gesteigerte stimulierte Säuresekretion auf [87]. Die gestörte Homöostase gastraler Hormone mit der Folge gesteigerter Magensäuresekretion ist eine weitere Bedingung in der Pathogenese der Duodenalulcera [22].

Teil II. Diagnostik und Therapie

2.1. Diagnostische Methoden

Die invasiven Methoden zum Nachweis von *Helicobacter pylori* basieren auf Magenschleimhautbiopsien, die während einer gastro-duodenalen Endoskopie aus dem Antrum und dem Korpus entnommen werden. Die Biopsate werden anschließend mit biochemischen, histologischen und/oder mikrobiologischen Verfahren untersucht [110].

Nicht-invasive Nachweisverfahren in der klinischen Routine sind in der Regel Exhalationstests, die indirekt die hohe Urease-Enzymaktivität von *H. pylori* nachweisen.

Eingeschränkt, zur Kontrolle des Therapieeffektes im Langzeitverlauf einer Eradikationsbehandlung, sind auch serologische Verfahren (Antikörperbestimmung) möglich. In epidemiologischen Studien finden auch immunologische und molekularbiologische Verfahren Anwendung [122].

2.1.1. Invasive Methoden

Die gastroduodenale Endoskopie mit dem flexiblen Gastroskop und der Zangenbiopsie ist eine Standardmethode zur differential-diagnostischen Klärung von Oberbauchbeschwerden. Die weitere *H. pylori*-Diagnostik ist bei diesem Procedere für den Patienten keine Mehrbelastung und erfolgt anhand der entnommenen Biopsate, da der endoskopisch-makroskopische Befund allein zur Beurteilung der chronischen Gastritis oder zum Nachweis von *H. pylori* nicht ausreichend ist. Das endoskopische Bild der *H. pylori*-Gastritis zeigt nur in seltenen Fällen das sogenannte „Gänsehaut-Phänomen“ an der Magenschleimhaut [48] (Abb. 2).

Abb. 2: Endoskopische Aufnahme eines sog. Gänsehautphänomens bei HP-Infektion



Da *Helicobacter pylori* häufig mit verschiedenen Stämmen und topographisch unterschiedlicher Dichte an der Magenschleimhaut kolonisiert [13, 44], sollten

Mehrfach-Biopsien aus Antrum und Korpus erfolgen, um für die nachfolgende Kultivierung und Antibiotika-Sensibilitätstestung zuverlässige Proben zu erhalten. Ergebnisse von einzelnen oder zu wenigen Biopsaten können zu Fehlinterpretationen bezüglich des Keimspektrums führen. Die histopathologischen Gastritis-Parameter sind in der Regel im Antrum stärker ausgeprägt als im Korpus [9].

Für eine histopathologische Untersuchung werden je zwei Biopsate aus endoskopiert normal erscheinender Schleimhaut aus dem Antrum etwa zwei bis vier Zentimeter proximal des Pylorus und aus dem mittleren Drittel des Korpus entlang der großen Kurvatur entnommen.

Zur Kultivierung und Antibiotika-Sensibilitätstestung sind mindestens zwei weitere Biopsate aus dem Antrum und idealerweise auch aus dem Korpus zu entnehmen [41].

Mit direkter Mikroskopie gelingt der Nachweis von *H. pylori* nach Routinefärbung mit Hämatoxylin und Eosin (H&E-Färbung) bereits unter 40-facher Vergrößerung. Warren (siehe zuvor) hatte bei der Originalbeschreibung der Bakterien die sogenannte Warthin-Starry-Färbung (Versilberungsmethode) angewandt, die zu einer optimal kontrastierten Darstellung der Mikroorganismen führte. Weitere Spezialfärbungen wie etwa die modifizierte Giemsa-Färbung erhöhen Sensitivität und Spezifität nur unwesentlich. Insgesamt wird die Treffsicherheit histologischer Verfahren zum Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Literatur mit 90% angegeben und ist, wie bei allen Methoden, von der Erfahrung des endoskopierenden Arztes sowie des Pathologen abhängig und kann durchaus bis zu 100% erreichen [119]. Diese histologischen Untersuchungen dienen neben dem Nachweis von *H. pylori* auch der pathogenetischen Einteilung der Gastritis, die erstmals mit der Entdeckung von *H. pylori* möglich wird. 1988 wurde eine Differenzierung nach dem sogenannten ABC-System von Wyatt und Dixon

vorgenommen:

- ▶ Autoimmungastritis (Häufigkeit 3 bis 6%)
- ▶ Bakteriell-infektiöse Gastritis (über 80%, davon praktisch 100%
H. pylori-induziert)
- ▶ Chemisch induzierte Gastritis (7 bis 15%) [121].

Zur Klassifizierung und Graduierung der Gastritiden wurde 1990 auf dem Weltkongress für Gastroenterologie das „Sydney-System“ vorgeschlagen (Tabelle 1) [89].

In diesem Sydney-System werden die folgenden Parameter semiquantitativ (1 bis 5) und qualitativ (6 bis 8) graduiert mit geringen Modifikationen nach Stolte [101]:

1. Dichte des lymphozytären Infiltrats als Grad der Gastritis.
2. Infiltration mit Neutrophilen als Grad der Aktivität der Gastritis.
3. Grad der Besiedlung mit *Helicobacter pylori*
4. Grad des Ersatzes des foveolären Epithels durch Regenerationsepithel.
5. Grad der Reduktion der Mukusschicht.
6. Vorkommen fokaler Atrophien des Epithels.
7. Auftreten von intestinalen Metaplasien im Epithelverband
8. Auftreten von Lymphfollikeln oder lymphozytären Aggregaten in der Mukosa.

Die hoch signifikant miteinander korrelierenden Parameter 1 bis 5 können zu einem Summenscore addiert werden, womit eine klinisch praktikable, semiquantitativ vergleichbare Beurteilung der Gastritis inter- und intraindividuell möglich wird [101].

Tabelle 1: Graduierung der *H. pylori*-assoziierten Gastritis nach dem Sydney-System

1.	2.	3.	4.	5.
Grad der Gastritis	Aktivität der Gastritis	<i>H.pylori</i> -Besiedlung	Grad des Epithelersatzes	Schleimdepletion
-Tunica propria -Lymphozyten -Plasmazellen	-Tunica propria -Neutrophile Granulozyten	Dichte der Besiedlung mit <i>H. pylori</i>	Foveoläre Epithelgenerate	Reduktion der Schleimproduktion
Graduierung 0-4	Graduierung 0-4	Graduierung 0-4	Graduierung 0-4	Graduierung 0-4

Graduierungen: 0 = nicht vorhanden, 1 = minimal, 2 = geringgradig, 3 = mittelgradig, 4 = hochgradig

Unmittelbar nach der Magenschleimhautbiopsie werden die Proben zum Nachweis von *Helicobacter pylori* mit einem Urease-Testverfahren untersucht. In der klinischen Routine wird der *H. pylori*-Urease Nachweis zumeist mit dem HUT[®]-Test (Astra, Wedel, Deutschland) durchgeführt. Die Verfahren sind bei einer Sensitivität und Spezifität von über 95% ideal zum Nachweis von *Helicobacter pylori* geeignet [117], wobei die Sensitivität der Schnelltests bei der Durchführung an mehr als einer Biopsie noch auf ca. 98% gesteigert werden kann. Das Testprinzip basiert auf einer sehr hohen Urease-Aktivität von *H. pylori*, die im Vergleich mit anderen Keimen etwa um den Faktor 1000 höher liegt. Dieses potente Urease-Enzym katalysiert aus dem Harnstoff des Testmediums die einfach nachzuweisende Ammoniakbildung. Ein Farbindikator zeigt dem Kliniker bereits etwa 30 Minuten nach der Gastroskopie indirekt das Vorhandensein von *H. pylori* an.

2.1.2. Nicht-invasive Methoden

In erster Linie kommt der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest zur Anwendung. Das Testprinzip beruht auf dem Nachweis der bekannt hohen Urease-Aktivität von *H. pylori*. Der oral verabreichte Harnstoff enthält ^{13}C als Testsubstrat und wird von der bakteriellen Urease zu $^{13}\text{CO}_2$ und Ammoniak abgebaut. Zur Auswertung wird der $^{13}\text{CO}_2$ -Anteil der Ausatemungsluft in Relation gesetzt zu dem CO_2 -Anteil vor Aufnahme des Testsubstrats. Das Verfahren erreicht eine hohe Sensitivität von 95 bis 98% und eine Spezifität von 99% und eignet sich so ideal für eine kurzfristige Kontrolle des Erfolgs einer Eradikationstherapie oder als Screeningverfahren in epidemiologischen Studien [63]. Omeprazol hemmt dosisabhängig die Urease-Enzymaktivität, was bei negativen Ergebnissen zu berücksichtigen ist [95].

Die serologischen Nachweisverfahren basieren auf einer systemischen Reaktion des Immunsystems, die von der chronischen Infektion ausgelöst wird. Diese Verfahren eignen sich nicht für eine kurzfristige Kontrolle der Eradikation am Ende einer Therapie, da das Absinken des *H. pylori*-IgG-Antikörpertiters verzögert bis zu 12 Monaten verlaufen kann. Für Screeninguntersuchungen asymptomatischer Personen eignen sich die zahlreich verfügbaren kommerziellen Tests nach dem Prinzip des ELISA-Verfahrens. Je nach Verwendung eines der Test-Kits beträgt die Sensitivität bis zu 98% und die Spezifität bis zu 95% [43].

Die molekularbiologischen Methoden (RAPD-PCR = Random Amplification of Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction) können *H. pylori*-spezifische Gene und Genprodukte von Biopsaten, Serumproben, Sekreten wie Speichel und Magensaft auch dann nachgewiesen werden, wenn nur Spuren des Probenmaterials vorliegen, was diese Verfahren natürlich als ein geeignetes und sensibles Instrument in epidemiologischen Studien auszeichnet [118, 122].

2.2. Verfahren zur Antibiotika-Sensibilitätstestung von *H. pylori*

Voraussetzung für eine in-vitro Antibiotika-Sensibilitätstestung ist die Kultivierung der *H. pylori*-Stämme. Von den erfolgreich kulturell angezüchteten Kolonien werden Suspensionen angefertigt oder Abstriche auf Agar-Platten ausgestrichen, die das zu testende Antibiotikum in einer definierten Konzentration enthalten.

Die Dilutionsmethode erzielt mit flüssigen Testmedien nach dem Prinzip der Verdünnungsreihe zuverlässige, valide und exakte MHK-Ergebnisse (Minimale Hemmkonzentration). Ein Nachteil dieser Methode ist die aufwändige Ausführung.

Bei Anwendung der Diffusionsmethode verteilt sich die Antibiotikakonzentration nach einem Gradienten, so dass nur ein Medium beimpft zu werden braucht. Vorteil hier ist auch, dass Kolonien von Stämmen mit unterschiedlich hoher MHK gleichzeitig auf dem Testmedium detektiert werden können. Nachteil ist bei der indirekten Bestimmung von MHK-Werten anhand von Wachstumszonen die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bei Keimen wie z. B. *Helicobacter pylori*, die eine längere Inkubation erfordern [90].

Der Epsilometer-Test (E-Test) ist eine Methode, die prinzipiell auf Diffusion basiert, aber bei der erforderlichen längeren Inkubationszeit von *H. pylori* geeigneter ist als die einfache Diffusionsmethode. Die Diffusion auf die Agar-Platten ist mit dem E-Test-Verfahren weniger störanfällig, da das Antibiotikum von einem präparierten Streifen mit vorgegebenem Konzentrationsgradienten diffundiert [33].

Die Zuverlässigkeit dieser Testmethoden wird jedoch noch kontrovers diskutiert. Mégraud empfiehlt für Therapiestudien die Anwendung der Agar-Dilutionsmethode [75]. Für die klinische Praxis sind eher E-Test-Verfahren (z.B. AB Biodisk, Solna, Schweden) geeignet, da die Anwendung auch außerhalb von Zentren möglich ist und Vergleichsstudien bei Inkubationszeiten unter 31 Stunden

ausreichend gut korrelierende Ergebnisse mit der Agar-Dilutionsmethode als Referenz fanden [26, 33].

Nach Einschätzung von Mégraud korreliert nur die nach der Agar-Dilutionsmethode ermittelte in-vitro Sensibilität mit dem zu erwartenden Ergebnis einer Eradikationstherapie [75].

Mit den Antibiotika Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol werden in der Regel in-vivo wirksame, über den MHK-Werten liegende Konzentrationen erzielt.

2.3. Bisherige therapeutische Verfahren zur Eradikation von *Helicobacter pylori*

2.3.1. Therapiekomponenten: Antibiotika, Wismutsalze und Omeprazol

Der allgemeine antibakterielle Effekt der Eradikationstherapie ist abhängig vom MHK-Wert und der Bioverfügbarkeit der Antibiotika, beeinflusst durch Proteinbindung, pH-Stabilität, Lipidlöslichkeit und pKa-Wert der Substanzen.

Der antibakterielle Effekt von Amoxicillin resultiert aus einer irreversiblen Enzymblockade mit der Folge von Zellwanddefekten. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin mit einer hocheffizient bakteriziden Wirkung, abzulesen am niedrigen MHK₉₀-Wert von < 0.016 mg/l [75].

Als amphotere Substanz ist Amoxicillin nur im pH-Bereich von 5.5 bis 7.5 biologisch aktiv. Eine Resistenz von *H. pylori*-Stämmen gegenüber Amoxicillin ist bisher weder prätherapeutisch noch nach Versagen einer Eradikationstherapie bekannt geworden.

Clarithromycin besitzt als Makrolidantibiotikum zusätzliche Vorteile, wie die relativ gute Verträglichkeit, die geringe Toxizität und die fehlende Kreuzallergie mit Penicillinen und Cephalosporinen. Clarithromycin ist auch signifikant effektiver im Vergleich zu den beiden anderen Makrolidantibiotika Erythromycin und Azithromycin. Seine Wirksamkeit liegt bei neutralen pH-Konditionen bei einer $MHK_{90} < 0.03$ mg/l. Die antimikrobiellen Aktivitäten sind bei einem pH-Wert von 5.5 etwa um den Faktor 16 reduziert. Der Hauptmetabolit des Clarithromycins, 14-Hydroxy-Clarithromycin, ist effektiver als die Muttersubstanz und dabei in der Wirksamkeit auch nicht wesentlich von den pH-Werten beeinflussbar [19, 65]. Das Wirkprinzip der Makrolidantibiotika besteht in der Interaktion mit bakteriellen Ribosomen, was zu einer Störung der Proteinsynthese mit bakterizidem Effekt führt [35]. In-vitro ist die Wirkung mit minimalen Hemmkonzentrationen ähnlich effektiv wie die von Amoxicillin. Nach oraler Aufnahme erreicht das Clarithromycin über die systematische Verteilung hohe Konzentrationen in der Magenschleimhaut, und in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor wie z.B. Omeprazol vervielfacht sich die Konzentration in Schleimhaut und Mukus noch [20, 40]. Clarithromycin als Monotherapie zeigte in-vivo dosisabhängig die höchste keimeradizierende Wirkung aller getesteten Antibiotika mit Eradikationsraten von bis zu 54% bei einer *H. pylori*-Infektion [37, 88].

Metronidazol ist säurestabiler als Amoxicillin und seine Bioverfügbarkeit ändert sich nicht wesentlich bei zusätzlicher Suppression der Säuresekretion [34]. Bei pH-Werten von über 2.6 liegt Metronidazol in nicht-ionisierter Form vor, was möglicherweise zu einem besseren Penetrationsvermögen durch die Bakterienwand führt. Als intrazellulärer Wirkmechanismus werden Interaktionen mit der DNA diskutiert, die im einzelnen noch erforscht werden. Metronidazol wirkt mit einer MHK_{90} von 0.5 bis 2.4 mg/dl, wobei der Hydroxy-Metabolit eine etwas höhere

Aktivität als die Muttersubstanz aufweist [8].

Wismutsalze erzielen besonders im Antrum eine Suppression des Besiedlungsgrades von *H. pylori*, was temporär auch den Grad der Gastritis verringert. Da nach Therapieende nur in ca. 10% der Fälle eine Ausheilung der *H. pylori*-Infektion erreicht wird, kommt es zu einer Rekrudescenz der initialen *H. pylori*-Besiedlung mit rezivierenden Gastritiden. Der antimikrobielle Effekt von Wismutgallat und Wismutsubsalylyat besteht in der Blockade der Atmungskette von *Helicobacter pylori* [6].

Omeprazol als Protonenpumpeninhibitor reduziert die gastrale Säuresekretion. Nach Einnahme von 20 mg Omeprazol kann etwa für 10 Stunden durchschnittlich ein pH-Bereich von >4 im Milieu des Magens erwartet werden. Die geringe bakteriostatische Wirkung, die Omeprazol auf *H. pylori* ausübt, resultiert aus der Reduktion der Ureaseaktivität [113]. Welchen Effekt Omeprazol auf die Effektivität einer *H. pylori*-Eradikationstherapie hat, konnte mit der MACH-2-Studie aufgezeigt werden. Omeprazol in den Kombinationen mit Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol (OCM – OAM – OAC) erzielte im Vergleich mit den Omeprazol-freien Antibiotika-Therapien (CM und AC) Eradikationsraten von 94% (OAC – AC 26%) und 87% (OCM – CM 69%) in der MACH -2-Studie (Intention-to-Treat-Analysis, ITT) [50, 59].

2.3.2. Bisherige Therapieschemata zur Eradikation von *Helicobacter pylori*

Die therapeutischen Verfahren zur Eradikation von *H. pylori* sind nunmehr seit 15 Jahren in fortlaufender Entwicklung [80]. Trotz der in-vitro-Sensibilität von *H. pylori*-Stämmen gegenüber einer großen Anzahl von Antibiotika reduzierten sich die für

eine erfolgreiche Eradikation geeigneten Substanzen auf einige wenige Antibiotika wie z.B. Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol oder Tetrazyklin.

Die heute angewandten Tripel-Therapien mit Ersatz des Wismutsalzes durch Protonenpumpeninhibitoren wie z.B. Omeprazol erzielen seit ihrer ersten Anwendung 1993 konstant hohe Eradikationsraten von circa 85% bis 95%. Tripel-Therapieschemata basieren auf Omeprazol, kombiniert mit den Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin (OCA) oder mit Clarithromycin und Metronidazol (OCM) oder mit Amoxicillin und Metronidazol (OAM). Bazzoli et al. zeigten 1994 mit der sogenannten Kurzzeit-Tripeltherapie, dass eine 7-tägige Therapiedauer mit einmal täglicher Dosierung von Omeprazol, Clarithromycin und Tinidazol eine Eradikationsrate von 95.4% erreicht [14]. Labenz et al. bestätigten 1995 nach Austausch des Tinidazols durch Metronidazol die Wirksamkeit dieser Tripel-Therapie mit einer Eradikationsrate von 96% [53]. Weitere Vorteile der Dreifachtherapien sind das einfache Verordnungsschema, die geringe Nebenwirkungs-rate und die hohe Compliance [15, 17].

Die auf Omeprazol basierenden Tripel-Therapieschemata (OCA- und OCM-Therapien) wurden 1996 in Deutschland vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektionen zugelassen, einige Jahre später folgten die Pantoprazol-Tripeltherapien.

In einer multizentrischen, europäischen Doppelblindstudie beurteilten Lind et al. an über 700 Patienten mit duodenaler Ulkuskrankheit die Wirksamkeit der OCA-, OCM-, und OAM-Therapieschemata [61]. Die höchsten Eradikationsraten bei einer *H. pylori*-Infektion wurden nach Anwendung der OAM-Therapie mit 79%, der OCM-Therapie mit 89% und der OCA-Therapie mit 90% erreicht (ITT-Analyse).

Tabelle 2: Ausgewählte Studien zur PPI-Tripletherapie.

Schema	Komponenten; Dosis in mg	E-Rate ITT	E-Rate PP	Referenz
OCA (1)	O: 2 x 20 A: 2 x 1000 C: 2 x 500	94%	95%	Lind et al. [59] MACH-2-Studie
OCA (2)	O: 2 x 20 A: 2 x 1000 C: 2 x 500	91%	98%	Lind et al. [61] MACH-1-Studie
OCA (3)	O: 2 x 20 A: 2 x 1000 C: 2 x 250	80%	85%	Lind et al. [61] MACH-1-Studie
OCM (1)	O: 2 x 20 C: 2 x 250 M: 2 x 400	90%	94%	Lind et al. [61] MACH-1-Studie
OCM (2)	O: 2 x 20 C: 2 x 500 M: 2 x 400	86%	93%	Lind et al. [61] MACH-1-Studie
OCM (3)	O: 2 x 20 C: 2 x 250 M: 2 x 400	87%	91%	Lind et al. [59] MACH-2-Studie
OAM (1)	O: 2 x 20 A: 2 x 1000 M: 2 x 400	76%	82%	Lind et al. [61] MACH-1-Studie
OAM (2)	O: 2 x 20 A: 2 x 1000 M: 2 x 800	77%	81%	Bayerdörffer et al. [10] HERA-Studie
OAM (3)	O: 1 x 40 A: 3 x 500 M: 3 x 400	76%	79%	Bayerdörffer et al. [10] HERA-Studie

Triple-Therapien auf Omeprazol-Basis mit je zwei Kombinationen der drei Antibiotika: A = Amoxicillin, C = Clarithromycin & M = Metronidazol. Protonenpumpeninhibitoren: O = Omeprazol. E = Eradikationsrate, ITT = Intention-to-Treat-Analyse, PP = per-Protokoll-Analyse.

Die Therapieschemata OCA (2) und OCM (1) sind seit 1996 vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Therapie einer *Helicobacter pylori*-Infektion zugelassen.

Teil III. Patienten und Methoden

3.1. Einleitung

Zur Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion ist derzeit eine Protonenpumpenhemmer-kombinierte Dreifachkombination Therapie der ersten Wahl. Mit NEXIUM[®] (Esomeprazol) steht ab sofort der erste Vertreter einer neuen pharmakologischen Substanzklasse, der isomeren Protonenpumpenhemmer (iPPI) zur Verfügung. Diese Substanz zeigt eine deutlich stärkere Säuresuppression als Omeprazol und die anderen bisher zugelassenen PPI und es besteht eine geringere interindividuelle Schwankung des Grades der Säuresuppression [60, 93].

Ziel dieser Studie ist es, die Effektivität von NEXIUM[®] in einer verkürzten französischen Tripeltherapie mit Clarithromycin und Amoxicillin zu untersuchen und mit dem Omeprazol-Racemat (ANTRA[®]), das ursprünglich in der MACH 1-Studie, der größten und wichtigsten Studie zur HP-Dreifachtherapie, eingesetzt wurde, zu vergleichen [59, 61]. In einer ersten 7-Tage-Tripeltherapie mit Esomeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin mit den in der OCA-Therapie üblichen Dosierungen wurden vergleichbar hohe Eradikationsraten erzielt [106].

3.2. Fragestellungen

3.2.1. Hauptzielkriterium

In welchem Prozentsatz können Patienten mit der Kombination von 2 x 20 mg Esomeprazol (NEXIUM[®]), 2 x 500 mg Clarithromycin und 2 x 1000 mg Amoxicillin über 4 Tage von ihrer *Helicobacter*-Infektion geheilt werden im Vergleich mit der 7-Tage-Therapie mit 2 x 20 mg Omeprazol (ANTRA[®]), 2 x 500 mg Clarithromycin und 2 x 1000 mg Amoxicillin ?

3.2.2. Nebenzielkriterien

- 1) In welchem Prozentsatz liegt, nach Therapieversagen, eine Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber Clarithromycin oder Amoxicillin vor ?
- 2) Wie hoch ist die Rate der unerwünschten Ereignisse in beiden Therapiegruppen?

3.3. Studiendesign

Diese Studie wurde als randomisierte, multizentrische Vergleichsstudie zweier Therapiegruppen durchgeführt.

Die Patienten erhalten randomisiert entweder:

- ▶ 2 x 20 mg Esomeprazol (NEXIUM[®]) + 2 x 500 mg Clarithromycin (Biaxon[®]) + 2 x 1000 mg Amoxicillin (Amoxicillin ratiopharm[®]) für 4 Tage;
- oder

► 2 x 20 mg Omeprazol (ANTRA mups[®]) + 2 x 500 mg Clarithromycin + 2 x 1000 mg Amoxicillin (Amoxicillin ratiopharm[®]) für 7 Tage.

3.4. Studienablauf und Untersuchungen

Eine endoskopische Untersuchung wird durchgeführt zum Nachweis von *H. pylori* und zur Gewinnung von Biopsaten für die kulturelle Anzucht des Keimes. Diese kulturelle Anzucht dient der Resistenzbestimmung von *H. pylori* gegenüber den Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin. Die histologische Untersuchung charakterisiert die Gastritis und ist die zweite Methodik zum Nachweis von *H. pylori*. Der Ablauf der Studie mit den einzelnen Prozeduren zu den jeweiligen Zeitpunkten ist in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen in der Studienphase

(Teil 1)

Woche	0	1	5 – 6
Visite	X		X
Endoskopie	X		X
<i>H. pylori</i> -Kultur	X		X
Histologie	X		X
HUT-Test	X		X

Tabelle 3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen in der Studienphase

(Fortsetzung)

Woche	0	1	5 – 6
Anamnese und Untersuchung	X		
Symptome	X	X	
Compliance	X	X	
Labor	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse		X	X

3.5. Patienten

3.5.1. Teilnehmende Zentren für die Rekrutierung von Patienten

Die Verteilung der Protokolle mit Einladung zur Studienteilnahme und somit die Rekrutierung der Patienten erfolgte an folgende internistisch/gastroenterologische Praxen und Kliniken:

- ◆ Dr. med. E. Bästlein, Gastroenterologische Praxis, Köln
- ◆ Dr. med. K.-F. Bolle, Interne Abteilung, Frankenwaldklinik, Kronach
- ◆ Priv.Doz. Dr. med. S. Miehke, Medizinische Klinik & Poliklinik I, Universitätsklinikum, Dresden
- ◆ Dr. med. C. Haferland, Internist / Gastroenterologe, Görlitz
- ◆ Dr. med. E. Kobe, Internist / Gastroenterologe, Dresden

- ◆ Dr. med. W. Krämer, Internist / Gastroenterologe, Pirmasens
- ◆ Dr. med. E. Meier, Internist / Gastroenterologe, Amberg
- ◆ Dr. med. Th. Ochsenkühn, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, München
- ◆ Dr. med. W. Schimming, Leiter der Gastroenterologie / Endoskopie, Krankenhaus Neustadt, Dresden
- ◆ Drs. med. Th. Simon, B. Cyrus, Internisten, München
- ◆ Priv.Doz. Dr. med. K. Ziegler, Dr. med. St. Müßig, Internisten / Gastroenterologen, Berlin

3.5.2. Fallzahlschätzung

Vierundachtzig Patienten sollen in die Studie aufgenommen werden. Diese Fallzahl beruht auf der Einschätzung, dass eine klinische Aussage zur Wirksamkeit der neuen 4-Tage-Kombinationstherapie mit Esomeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin im Vergleich zur bisherigen OCA-Tripeltherapie mit Omeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin erst ab einer Gruppenstärke von mindestens 36 Patienten möglich wird. Bei Ausfall von 10 – 15 % der Patienten wegen mangelnder Compliance, Nichterscheinen zur Kontrolle, Abbruch wegen unerwünschter Wirkungen, würden mindestens 34 - 36 Patienten für eine per-Protokoll-Analyse zur Verfügung stehen.

3.5.3. Einschlußkriterien

Helicobacter pylori-infizierte Patienten können aufgenommen werden, wenn sie

- ▶ eine dringliche oder
- ▶ eine empfohlene Indikation zur Eradikation aufweisen entsprechend den Maastricht-Kriterien (Kategorien 1 und 2 der Therapieempfehlungen der Maastricht-Konsensus-Konferenz vom September 2000):

Kategorie 1: Ulcera duodeni et ventriculi, erosive Gastritis ohne NSAR-Einnahme.

Kategorie 2: NUD, Status vor NSAR-Therapie, Status vor PPI-Therapie wegen Refluxösophagitis und wenn

- ▶ nicht mehr als ein Eradikationsversuch mit einem etablierten Tripeltherapie-schema vorausgegangen ist.
- ▶ Ferner muss eine Kultur von *Helicobacter pylori* vorliegen (Anzucht durch das Institut für Mikrobiologie der Universität Regensburg, Prof. N. Lehn; oder durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Dresden, Prof. E. Jacobs).
- ▶ Das Einverständnis des Patienten muss schriftlich vorliegen.
- ▶ Das Alter der Patienten soll 18 bis 80 Jahre betragen.

3.5.4. Ausschlußkriterien

- ▶ Florides Magen- oder Duodenalulkus mit Komplikationen (Blutung-Forrest I-IIb, Magenausgangsstenose)
- ▶ Regelmäßige NSAR-Einnahme
- ▶ Z.n. Magenteilresektion oder proximal selektiver Vagotomie (PSV)

- ▶ Kontraindikationen bzw. Allergien gegen eines der eingesetzten Medikamente (Omeprazol, Clarithromycin, Amoxicillin)
- ▶ Therapie mit anderen Antibiotika
- ▶ Therapie mit Wismut
- ▶ Vorliegen einer malignen Erkrankung
- ▶ Schwere Begleiterkrankungen
- ▶ Teilnahme an einer anderen Studie in den zurück liegenden vier Wochen
- ▶ Fehlende Kontrazeption oder Gravidität.

3.5.5. Therapieabbruch

Patienten können die Teilnahme an der Studie jederzeit abbrechen bzw. können jederzeit vom behandelnden Arzt aus der Studie genommen werden.

Patienten beenden die Studie, wenn

- ▶ das Fehlen eines Ein- oder das Bestehen eines Ausschlusskriteriums später festgestellt wird,
- ▶ ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eintritt,
- ▶ der Patient die Studie beenden möchte.

Der Grund für ein vorzeitiges Beenden der Studie wird dokumentiert.

3.6. Therapie

3.6.1. Therapieschemata

Die Patienten erhielten entweder die Kombination ECA für 4 Tage (siehe Tabelle 4a) oder OCA für 7 Tage (Tabelle 4b).

Tabellen 4a + b: Therapieschemata

a)	Einnahmezeitpunkte	
	morgens	Abends
Therapie 1		
Esomeprazol 20 mg Tablette	1	1
Clarithromycin 500 mg Tablette	1	1
Amoxicillin 1000 mg Tablette	1	1

Die Therapie 1 wird über 4 Tage durchgeführt.

b)	Einnahmezeitpunkte	
	Morgens	Abends
Therapie 2		
Omeprazol 20 mg Tablette	1	1
Clarithromycin 500 mg Tablette	1	1
Amoxicillin 1000 mg Tablette	1	1

Die Therapie 2 wird über 7 Tage durchgeführt.

3.6.2. Begleitmedikation

Erlaubt ist jede Begleitmedikation, die nach Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohl des Patienten erforderlich ist, solange sie nicht die Besiedlung der Magenmukosa mit *Helicobacter pylori* beeinflusst. D. h. Antibiotika, Wismutsalze

und Protonenpumpeninhibitoren waren nicht erlaubt (siehe auch Ausschlusskriterien). Diese Regelung galt für die gesamte Studiendauer bis zur Endoskopie in Woche fünf.

3.7. Untersuchungen

3.7.1. Anamnese

Die erhobenen demographischen und anamnestischen Daten sind auf der nächsten Seite mit der Abbildung des Anamnesebogens dargestellt (siehe Seite 34). Die körperliche Untersuchung wurde im üblichen klinischen Umfang nach dem Ermessen des behandelnden Arztes vorgenommen, damit wesentliche Begleiterkrankungen ausgeschlossen werden konnten.

3.7.2. Endoskopie

Eine Ösophago-gastro-doudenoskopie wurde vor Therapie und vier Wochen nach dem Ende der medikamentösen Therapie durchgeführt. Jeder abnorme endoskopische Befund wurde im Untersuchungsbericht festgehalten und der Patientendokumentation beigelegt. Bei jeder Endoskopie wurden je zwei Biopsieartikel aus Antrum und Corpus nach dem „Updated Sydney System“ [Dixon et al. 1996] entnommen. Im Antrum sollte 2-3 cm vom Pyloruskanal entfernt je einmal kleinkurvaturseitig und einmal großkurvaturseitig biopsiert werden. Im Corpus sollte 8 cm von der Kardie entfernt einmal die große und einmal die kleine Kurvatur biopsiert werden.

Helicobacter pylori - FO_uR-NEX - Studie

Anamnese - Bogen

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____

Adresse: _____ Tel. (privat/Beruf): _____

Untersuchungsdatum: _____ Zentrum/Praxis: _____

Alter: _____ Geschlecht: (1) männlich (2) weiblich Größe: _____cm Gewicht: _____kg

Wurde bei Ihnen früher eine Magenschleimhautentzündung festgestellt? (1) ja (2) nein

Wenn ja, wann:.....Wurden Gewebeproben entnommen: (1) ja (2) nein

Wurde Helicobacter pylori festgestellt? (1) ja (2) nein

Wurde die Infektion behandelt? (1) ja (2) nein

Wenn ja, wie?

	1. Therapie	Einnahmedauer	2. Therapie	Einnahmedauer
	Datum	-----	Datum	-----
Protonenpumpeninhibitor				
1. Antibiotikum (Dosis)				
2. Antibiotikum (Dosis)				

Ist bei Ihnen früher ein Zwölffingerdarm- oder Magengeschwür festgestellt worden?

(1) ja (2) nein (3) keine Angaben

Haben Sie zur Zeit Oberbauchbeschwerden? (1) ja (2) ja, auf Befragen (3) nein

Seit wann bestehen die Beschwerden? (1) < 7 Tage (2) 1-4 Wochen (3) 1-12 Monate
(4) 1-2 Jahre (5) länger als 2 Jahre

Wie häufig treten die Beschwerden auf? (1) 1x pro Monat oder seltener (2) 1x pro Woche
(3) 1x pro Tag (4) mehr als 1x pro Tag

Ist in Ihrer Familie ein Magenkrebs bekannt? (1) nein (2) ja wenn ja, bei:

(3) Mutter (4) Vater (5) Schwester (6) Bruder (7) Tochter (8) Sohn

Nehmen Sie zur Zeit oder nahmen Sie in den letzten 4 Wochen Medikamente? (1) nein (2) ja, welche:

Haben Sie andere Erkrankungen? (1) nein (2) ja, welche:

3.7.3. Mikrobiologie

Die Biopsate wurden unmittelbar nach der Entnahme, je zwei aus Antrum und Korpus, getrennt in zwei Transportgefäße gegeben (Portagerm pylori, von Biomérieux Bordeaux, Frankreich) und in einem vorgekühlten Gefäß (von Sarstedt, Darmstadt) am gleichen Tag mittels Kurier an das zentrale mikrobiologische Labor Prof. Dr. Lehn in Regensburg oder an Prof. Dr. E. Jacobs nach Dresden verschickt. Dieser Versandmodus stellte sicher, dass die Proben innerhalb von 24 Stunden in das jeweilige Labor gelangten und so eine maximale Anzuchtrate von *Helicobacter pylori* erfolgte. Es wurden drei verschiedene Kulturmedien (zwei selektive und ein nicht selektives) verwendet. Im Einzelnen sind dies:

- ▶ Wilkins Chalgren Agar (Oxoid, Basingstoke, England) mit 10% Pferdeblut und Dent Supplement (Oxoid).
- ▶ Pylori Agar (Biomérieux, Bordeaux, Frankreich) und das nicht-selektive Medium
- ▶ Müller Hinton Agar (Diagnostics Pasteur, Frankreich) mit 10% Schafsblut oder Columbia Schokoladen Agar.

Jedes Biopsiepartikel wurde für 10 Sekunden in 0,5 ml Müller Hinton Agar mit 10% Serum, mit oder ohne Zusatz von Antibiotika, homogenisiert. Die so gewonnene Suspension wurde unverzüglich auf die entsprechenden Kulturplatten inokuliert. Diese wurden dann bis zu 12 Tage bei 37°C in mikroaerophiler Atmosphäre bebrütet entsprechend den standardisierten Bedingungen.

Das Wachstum von *H. pylori* wurde semiquantitativ bewertet:

- ▶ + = < 10 CFU
- ▶ ++ = 11 - 100 CFU
- ▶ +++ = > 100 CFU

pro 1/3 Biopsiepartikel. Die Identifikation erfolgte anhand morphologischer Kriterien

der gewachsenen Kolonien und mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops sowie durch den Nachweis von Urease-, Katalase- und Oxidaseaktivitäten.

Die Konservierung der gewachsenen *H. pylori*-Stämme bis zur Resistenzbestimmung erfolgte bei -70°C in 10% Glycerol und 90% fetalem Kalbsserum. Alle einzufrierenden Proben wurden bezüglich möglicher Kontaminationen überprüft.

Die Resistenztestung (siehe Tabelle 5) erfolgte getrennt für die Biopsate aus Antrum und Corpus. Die Testung wurde nach der Agardilutionsmethode auf Wilkins Chalgren Agar mit 10% Pferdeblut ohne weiteres Supplement durchgeführt. Die Inokulation erfolgte mit einem Multipoint-Inokulator und die Resultate wurden nach zwei Tagen abgelesen, falls die Kontrollen jedoch ungenügend waren, erst nach drei Tagen. In allen Testungen wurden zwei Referenzstämme mitgeführt (60190=ATCC 49 503 und Tx30a Morgan).

Tabelle 5: Sensitivitätstestung von *H. pylori*

	Testbereich	Sensitiv	Resistent
Amoxicillin*	0.0004 - 8 mg/l	< 0.5	≥ 0.5
Clarithromycin ⁺	0.032 - 512 mg/l	< 0.25	≥ 0.25

*Chargen-Nr.: Batch No. 37, Smith Kline Beecham, München

⁺Chargen-Nr.: Lot No. 72-001VC, Abbott, Queensborough, England

3.7.4. Histologie

Der Pathologe wurde verblindet bezüglich der Therapiegruppe des Patienten und des Zeitpunktes der Biopsieentnahme. Antrum- und Korpusbiopsate wurden nach einer etablierten Methodik bearbeitet und mit der Hämatoxillin und Eosin-Methode (H&E) sowie mit der Whartin-Starry-Methode (WS) gefärbt. Die Graduierungen erfolgten nach dem „Updated Sydney System“ [Dixon et al. 1996, Ref. 27]. Auf die Angulusbiopsie wurde verzichtet, da sie nach Einschätzung des Studienleiters Prof. Dr. Stolte keinen zusätzlichen Informationsgewinn bringt.

Folgende histologische Kriterien wurden beurteilt:

Hämatoxilin & Eosin-Färbung (H&E-Färbung):

- 1) Grad der Gastritis = Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten und Plasmazellen (Grad 0-3)
- 2) Grad der Gastritis-Aktivität = Granulozytäre Infiltrationen (Grad 0-3)
- 3) Intestinale Metaplasie (Grad 0-3), Nachweis in *n* Biopsiepartikeln
- 4) Atrophie (Grad 0-3), Nachweis in *n* Biopsiepartikeln
- 5) Basale lymphozytäre Aggregate und/oder Lymphfollikel (ja/nein), Nachweis in *n* Biopsieartikeln
- 6) Ersatz der Oberflächenepithelien durch Regeneratepithel (Grad 0-3)

Warthin-Starry-Färbung (WS-Färbung):

- 7) Dichte der *H. pylori*-Kolonisation

Definition des *Helicobacter pylori*-Status:

Ein Patient gilt als *H. pylori*-positiv, wenn die histologische Untersuchung eine *H. pylori*-Kolonisation Grad 1-3 ergibt oder die kulturelle Anzucht erfolgreich ist.

Die Eradikationskontrolle erfolgte frühestens vier Wochen nach Therapieende. Ein Patient gilt als H.p.-negativ, wenn die histologischen Untersuchungen keine *H. pylori*-Besiedlung ergeben (Grad 0) und die kulturelle Anzucht negativ ist.

3.7.5. Gastrointestinale Symptome

Erfragt, graduiert und dokumentiert wurden folgende Symptome:

- ▶ Oberbauchschmerzen
- ▶ Nüchternschmerz
- ▶ Sodbrennen
- ▶ Völlegefühl
- ▶ Aufstoßen

3.7.6. Laborwerte

Folgende Laboruntersuchungen wurden vor, bei Ende und vier Wochen nach Therapie vom behandelnden Arzt durchgeführt um ein mögliches unerwünschtes Ereignis (adverse event = AE) zu erfassen:

- ▶ Blutbild mit Thrombozyten
- ▶ Semiquantitativer Urinstatus (Stix)
- ▶ Kreatinin
- ▶ ALAT (GPT)
- ▶ Bilirubin

3.8. Studienablauf und Monitoring

3.8.1. Rekrutierung von Patienten

Der Versand der Studienprotokolle erfolgte an die unter Abschnitt 3.5.1. genannten gastroenterologischen Schwerpunktpraxen und Kliniken. Hatte ein Kollege ein Patienten, den er in die Studie aufnehmen wollte, meldete er sich im Studiensekretariat bzw. bei einem der Monitore und erhielt zunächst ein Biopsieset. War die Kultur von *Helicobacter pylori* erfolgreich, wurden Medikamente und Dokumentationsmaterial zugesandt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien und Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung der Studie wurden gleich bei Anforderung der Unterlagen überprüft.

3.8.2. Überprüfung der Compliance

Alle Patienten erhielten mit der Aushändigung der Medikamente einen Bogen, auf dem sie ihre Beschwerden einschließlich potentieller Nebenwirkungen festhalten konnten. Abgefragt wurden an Beschwerden:

- ▶ Oberbauchschmerzen
- ▶ Nüchternschmerz
- ▶ Völlegefühl
- ▶ Sodbrennen

Als bekannte Nebenwirkungen konnten auftreten:

- ▶ Diarrhoe und verminderte Stuhlkonsistenz
- ▶ Metallischer Geschmack
- ▶ Übelkeit
- ▶ Allergische Reaktionen

Vor Beginn der Therapie und am letzten Tag der Therapie erfolgte eine Blutentnahme von je 20 ml Blut zur Gewinnung von ca. 10 ml Serum, welches bei -20°C eingefroren wurde. Diese Proben dienen der eventuellen Analyse von Medikamentenspiegeln zur Überprüfung der Compliance.

3.8.3. Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse

Definition eines unerwünschten Ereignisses:

- ▶ jedes unerwartete, das Wohlbefinden beeinträchtigende klinische Zeichen oder Symptom
- ▶ jede neue Erkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung
- ▶ jede klinisch relevante Verschlechterung eines Laborwertes oder einer apparativen Untersuchung (z.B. EKG, Röntgen), unabhängig davon ob die Veränderung einer Behandlung bedarf oder nicht.

Definition eines schweren unerwünschten Ereignisses:

- ▶ Tod
- ▶ neu aufgetretene dauerhafte Erkrankung oder Behinderung
- ▶ stationäre Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder die Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts
- ▶ jedes lebensbedrohliche Ereignis.

Jedes schwere unerwünschte Ereignis sollte auf einem entsprechenden Formblatt dokumentiert werden.

3.9. Chemisch-pharmakologische Eigenschaften von Esomeprazol

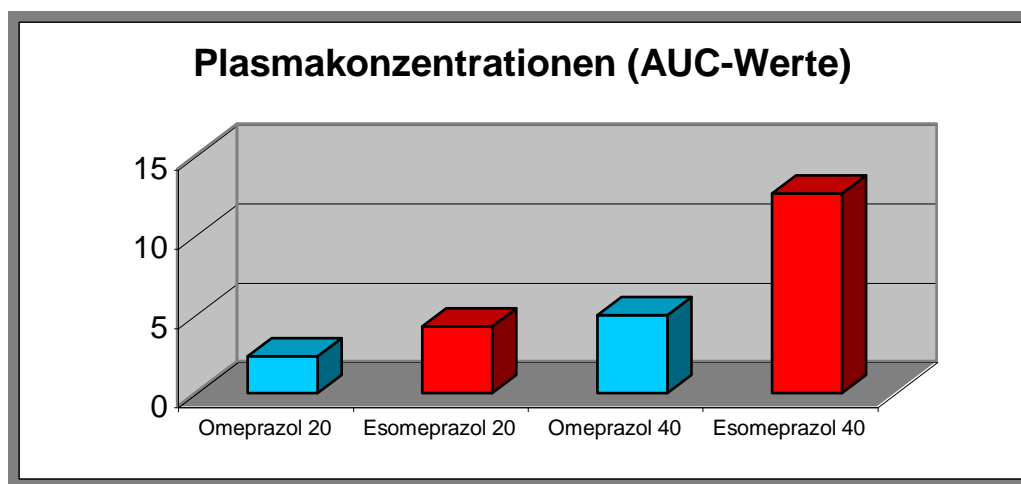
Esomeprazol ist der erste isomere Protonenpumpenblocker (iPPI) und zeichnet sich durch ein anderes pharmakologisches und klinisches Profil im Vergleich zu Omeprazol aus. Bei der Entwicklung von Esomeprazol fand ein sogenannter „chiral switch“ statt, also ein Wechsel von einer bereits verfügbaren racemischen Substanz (dem Omeprazol) zum S-Isomer (Esomeprazol). Das weniger wirksame R-Isomer wurde abgetrennt. Die Trennung der beiden optischen Isomere gelang im Gramm-Mengen-Bereich mit Hilfe chromatographischer Methoden.

Chemisch gesehen handelt es sich um Esomeprazol-Hemimagnesium $3H_2O$. Das Esomeprazol ist säurestabil und bedarf deshalb einer galenischen Schutzvorrichtung, um den Magen ohne Degradation passieren zu können. Die für Esomeprazol verwendete Galenik ist die sogenannte MUPS (Multiple-unit-pellet-system)-Tablette, die aus magensaftresistenten Mikropellets besteht. Die in-vivo Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Resorption erfolgt auf Grund der MUPS-Galenik schnell. Beide Isomere werden durch die hepatischen CYP450 Isoformen verstoffwechselt. Esomeprazol und das R-Omeprazol unterscheiden sich aber erheblich in der Verstoffwechslung. Die R-Isomere werden fast ausschließlich durch CYP2C19 verstoffwechselt. Dieses Enzym arbeitet sehr schnell, was natürlich zur Folge hat, dass weniger Substanz nach der Leberpassage ins Plasma gelangt. Wenig Wirkstoff im Plasma heißt wenig Wirkstoff an der Protonenpumpe und somit eine geringere säurehemmende Wirkung.

Im Gegensatz dazu wird das S-Isomer Esomeprazol durch das Isoenzym 3A4 metabolisiert, das eine andere Kinetik hat. Der Abbauprozess geht in diesem Fall deutlich langsamer vonstatten, dies führt zu einer verstärkten säurehemmenden Wirkung.

Daraus resultieren deutlich höhere Plasmakonzentrationen, wie in Abbildung 3 dargelegt [60].

Abbildung 3: Plasmakonzentrationen (AUC-Werte in $\mu\text{mol} \times \text{h/L}$) von Esomeprazol 20 und 40 mg sowie Omeprazol 20 und 40 mg im Vergleich



Die hier dargestellte, überproportionale, dosisabhängige Zunahme ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch die Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonylmetaboliten bewirkt wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Esomeprazol beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe $t_{1/2} = 1,3 \text{ h}$ (78 min.). Auch eine Verdopplung der Omeprazol-Dosis auf 80 mg würde diesen Wert nicht erreichen. Die Plasmakonzentration ist hier direkt proportional zur Wirkung an der Protonenpumpe [55].

Esomeprazol ist durch weitere pharmakokinetische Parameter definiert (siehe Tabelle 6), hier im Vergleich mit Omeprazol [60].

Tabelle 6: Pharmakologische Parameter von Esomeprazol/ Omeprazol

	Esomeprazol 20 mg	Omeprazol 20 mg
T max	1-2 h	1-3 h
Bioverfügbarkeit nach mehrmal. Gabe	68%	60 %
Verteilungsvolumen	0,22 l/kg Körpergewicht	0,3 l/kg Körpergewicht
Proteinbindung	97 %	90 %
Plasmahalbwertszeit nach Mehrmaldosis	78 min.	40 min.
Plasmaclearance	9 l/h	0,2-0,6 l/min.

Nach Einnahme der Esomeprazol-MUPS® -Tablette zerfällt diese im Magen und setzt ca. 1000 säurestabile Mikopellets frei, die rasch in den Dünndarm gelangen und dort unter den neutralen pH-Verhältnissen aufgelöst werden. Esomeprazol gelangt nach Resorption aus dem Dünndarm und Passage der Leber über den Blutkreislauf in den sekretorischen Kanal der Parietalzelle der Magenschleimhaut [71].

Teil IV. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten der Patienten

Es wurden insgesamt 72 Patienten in diese Therapiestudie aufgenommen, bei welchen eine kulturelle Anzucht von *Helicobacter pylori* gelungen war und bei welchen eine Resistenz sowohl gegen Metronidazol als auch gegen Clarithromycin nachgewiesen wurde. Die Patienten wurden aus den ambulanten Abteilungen der Kliniken oder aus internistisch/ gastroenterologischen Praxen wie unter 3.5.1. angegeben rekrutiert

Alle Patienten hatten eine erfolgreiche kulturelle Anzucht von *Helicobacter pylori* und eine anschließende Sensitivitätstestung vorliegen. Siebzehn Patienten hatten ein vorausgegangene Therapie hinter sich, welche sie entsprechend den Vorschriften, d.h. vollständig, durchgeführt hatten. Mehr als 90 % der vorausgegangenen Therapien waren PPI-kombinierte Tripeltherapien, d.h. sie setzten sich zusammen aus einem Protonenpumpeninhibitor (entweder Omeprazol oder Pantoprazol oder Lansoprazol) in der doppelten Standarddosis kombiniert mit entweder Clarithromycin 2 x 250 mg plus Metronidazol 2 x 400 – 500 mg oder kombiniert mit Clarithromycin 2 x 500 mg plus Amoxicillin 2 x 1000 mg. Alle Therapieschemata wurden jeweils über mindestens 7 Tage gegeben.

Sieben weitere Patienten hatten sogar 2 voraus gegangene Eradikationsversuche absolviert, was zunächst als Widerspruch zu den o.g. Einschlusskriterien erscheint. Die Nachfrage beim Hausarzt ergab jedoch, daß mindestens einer der 2 vorausgegangenen Therapieversuche zur Eradikation mit einem nicht etablierten Schema nach der o. g. Definition durchgeführt wurde.

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten

Therapiegruppe	ECA 4 Tage	OCA 7 Tage	
Parameter	n (%)	n (%)	p
Patienten	36	36	
Männer	16 (44.4)	19 (52.8)	n.s.
Frauen	20 (55.6)	17 (47.2)	n.s.
Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung)	48.4 \pm 9.7	46.1 \pm 9.9	n.s.
Raucher	17 (43.6)	13 (36.1)	n.s.
Alkoholkonsum *	27 (75.0)	28 (77.8)	n.s.
Anzahl früherer HP-Therapien [Median (Bereich)]	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	n.s.

* an mindestens 4 Tagen pro Woche

Tabelle 8: *Helicobacter pylori* - assoziierte Erkrankungen der Patienten

Therapiegruppe	ECA 4 Tage	OCA 7 Tage	
Parameter	n (%)	n (%)	p
Patienten gesamt	36	36	
NUD	26	18	< .05
Ulcus duodeni	3	9	< .05
Ulcus ventriculi	3	3	n.s.
Refluxösophagitis	3	6	n.s.
Morbus Crohn	1	-	n.s.

Die Anzüchtung von *Helicobacter pylori* war in 88 % der unter den oben genannten Voraussetzung angelegten Kulturversuchen erfolgreich (72 von 82 Patienten).

Die demographischen Daten der 72 Patienten – Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Anzahl früherer HP-Therapien sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Tabelle 8 zeigt die endoskopischen Diagnosen bzw. *Helicobacter pylori*-assoziierte Erkrankungen.

4.2. Mikrobiologische Ergebnisse

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Sensibilitätstestung waren entscheidend für den Einschluss in diese Therapiestudie. Definitionsgemäß lagen alle für Clarithromycin gemessenen Sensitivitätswerte der Isolate bei < 0.25 mg/l und die Stämme waren somit sensibel gegenüber dieser Substanz. Bezüglich Amoxicillin lagen alle gemessenen Werte im ebenfalls empfindlichen Bereich, mindestens zwei Titerstufen unter dem Grenztiter von 0.5 mg/l.

Nach Therapie waren bei 3 von 8 Patienten der ECA-Gruppe und bei 2 der 3 erfolglos therapierten Patienten der OCA-Gruppe *H. pylori* anzüchtbar. Dabei wurde bei je einem Patienten der 4-Tage-ECA-Gruppe und der 7-Tage-OCA-Gruppe eine neu entwickelte Resistenz gegenüber Clarithromycin festgestellt.

4.3. Therapieergebnisse

4.3.1. Ergebnisse der Eradikationstherapie

Die Therapie wurde in Gruppe 1 mit 2 x 20 mg Esomeprazol (Nexium mups[®]), 2 x 500 mg Clarithromycin (Biaxin[®]) und 2 x 1000 mg Amoxicillin (Amoxicillin ratiopharm[®]) über 4 Tage durchgeführt. Die Einnahmezeiten waren mit 12-stündigen Abständen um 6h und 18h vorgeschrieben. Gruppe 2 erhielt Omeprazol 2 x 20 mg (Antra MUPS[®]), 2 x 500 mg Clarithromycin (Biaxin[®]) und 2 x 1000 mg Amoxicillin (Amoxicillin ratiopharm[®]) über 7 Tage, ebenfalls um 6h und 18h.

Dreiundzwanzig der 35 Patienten der Gruppe 1, das sind 65.7 % und 28 von 35 Patienten der Gruppe 2, das entspricht 80.0 %, die aufgrund der dokumentierten Einschlusskriterien eine Therapie erhalten hatten, zeigten bei der endoskopisch-bioptischen Kontrolle 4 Wochen nach dem Ende der medikamentösen Therapie ei-

Tabelle 9: Ergebnisse der Eradikationstherapie

Therapiegruppe	ECA 4 Tage	OCA 7 Tage	
Parameter	n (%)	n (%)	p
Patienten gesamt	36	36	
Therapie nicht begonnen	1	1	n.s.
Eradikation erfolgreich (ITT)	23/35 (65.7)	28/35 (80.0)	n.s.
nicht zur Kontrolle erschienen	3 (8.3)	3 (8.3)	n.s.
mangelnde Compliance	1 (2.8)	1 (2.8)	n.s.
Eradikation erfolgreich (PP)	23/31 (74.2)	28/31 (90.3)	n.s.

nen negativen Nachweis von *Helicobacter pylori* sowohl in der histologischen als auch in der mikrobiologischen Untersuchung.

Die Therapieergebnisse sind in der Tabelle 9 auf der vorhergehenden Seite zusammenfassend dargestellt.

4.3.2. Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Die während der Therapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Kein Patient hat aufgrund einer unerwünschten Wirkung die Therapie abgebrochen. Alle unerwünschten Wirkungen der Therapie (= adverse events = Nebenwirkungen) führten nicht zum Therapieabbruch und bildeten sich

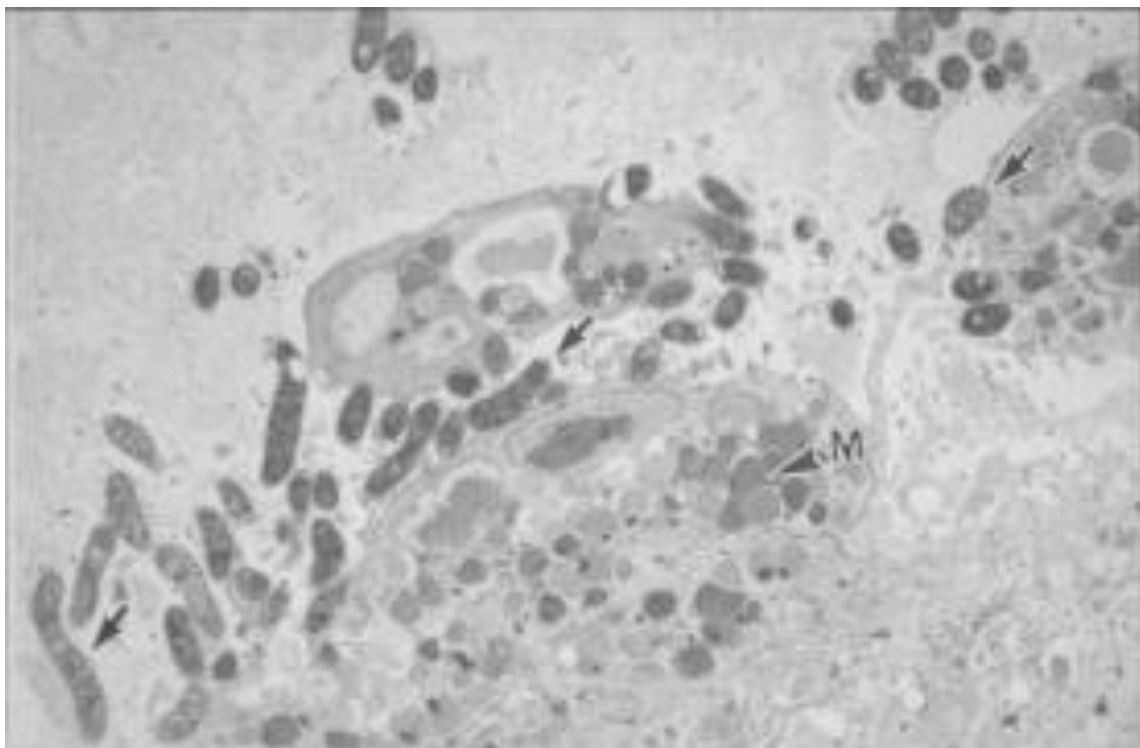
Tabelle 10: Unerwünschte Therapiewirkungen

Therapiegruppe	ECA 4 Tage	OCA 7 Tage	
Parameter	n (%)	n (%)	p
Patienten gesamt	36	36	
in der Intention-to-treat-Analyse	35	35	
Nebenwirkungen insgesamt**	4 (11.4)	5 (14.3)	n.s.
davon Therapieabbruch	keine	keine	n.s.
<u>darunter#</u>			
Diarrhoe	1 (2.9)	1 (2.9)	n.s.
Kopfschmerzen	1 (2.9)	0	n.s.
Abdominelle Beschwerden	2 (5.7)	3 (5.7)	n.s.
Übelkeit	2 (5.7)	3 (5.7)	n.s.

* alle Nebenwirkungen (= unerwünschte Wirkungen = adverse events = AE) waren vorübergehend und verschwanden völlig nach Beendigung der Therapie. # manche Patienten gaben mehr als eine unerwünschte Wirkung an.

spätestens innerhalb weniger, max. 3, Tage nach dem Ende der Therapie zurück.

Abb. 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Ausschnitts der Magenmukosa mit Kolonisation von *Helicobacter pylori*



Die transmissions-elektronenoptische Aufnahme zeigt den Ausschnitt einer Magenmukosa des Menschen in ca. 15.000-facher Vergrößerung. Auf der Oberfläche des Epithels sind zahlreiche längs und quer geschnittene 'Helicobacter' zu sehen.

Teil V. Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde anhand einer multizentrischen, kontrollierten und randomisierten Therapiestudie die Wirksamkeit der auf Esomeprazol basierenden modifizierten, auf 4 Tage verkürzten Tripeltherapie, kombiniert mit Clarithromycin und Amoxicillin zur Eradikation von *Helicobacter pylori* untersucht. Es bildeten 36 Patienten eine Therapiegruppe, die mit dem Esomeprazol – Clarithromycin – Amoxicillin – Therapieschema (ECA) mit zweimal täglicher Dosierung für vier Tage

behandelt wurde. Eine Kontrollgruppe von ebenfalls 36 Patienten erhielt das Omeprazol – Clarithromycin – Amoxicillin – Therapieschema (OCA) mit zwei mal täglicher Dosierung für sieben Tage, was bislang als Standard durchgeführt wird (Tabellen 4a+b). Die Fragestellung der in vorliegender Arbeit beschriebenen Therapiestudie war, ob die Anwendung der Tripeltherapie mit Clarithromycin, Amoxicillin und dem neuen isomeren Protonenpumpeninhibitor Esomeprazol eine Verkürzung der Therapiedauer auf 4 Tage erlaubt und dabei zu einer vergleichbar hohen Eradikationsrate von *Helicobacter pylori* führt wie bei Einsatz der gleichen Antibiotikakombination zusammen mit Omeprazol über die bisher übliche Dauer von 7 Tagen [14, 18, 42, 49, 59, 61, 69, 106, 108]. Diese Hauptfragestellung der Studie kann eindeutig mit 'nein' beantwortet werden, d.h. die auf 4 Tage verkürzte Tripeltherapie erzielte eine mit 74.2% signifikant schlechtere Eradikationsrate im Vergleich mit der 7 Tage dauernden Therapie mit dem razemischen Protonenpumpeninhibitor Omeprazol mit 90.3% nach der PP-Analyse ($p < 0.05$). Die dem Studiendesign zugrunde liegende Hypothese ging davon aus, dass die deutlich stärkere Säuresuppression von 20 mg Esomeprazol gegenüber 20 mg Omeprazol zur effektiveren Wirkung der Antibiotika führen würde und somit eine Verkürzung der Therapiedauer erlauben würde [siehe Abb. 3, Refs. 60, 71, 92, 106]. Es können nun mehrere Gründe und Überlegungen angeführt werden, warum die Hypothese falsch war. Der erste und nahe liegende Grund ist, daß das Plus an Säuresekretionshemmung durch 20 mg Esomeprazol im Vergleich zu 20 mg Omeprazol nicht ausreichend ist, um eine effektivere Wirkung der Antibiotika zu ermöglichen. Die Potenz der Säuresuppression wird heute bei PPI bevorzugt angegeben in der Zeitspanne während eines Tages, in der der pH-Wert des Magensekrets auf > 4 angehoben werden kann [60]. Diese Zeitspanne beträgt in pH-Metrie-Studien bei einer Dosis von 20 mg Omeprazol ca. 10.5 h und bei 20 mg

Esomeprazol ca. 12.4 h, also etwa 20% mehr [60].

Ein weiterer Grund für das schlechtere Abschneiden der auf 4 Tage verkürzten Therapie könnte sein, daß die Antibiotika eine gewisse Zeitspanne benötigen, um alle Bakterien in jedem Winkel des Magens zu erreichen. Dies kann ein Problem der Diffusion sein [20, 34, 40], aber auch damit zusammenhängen, dass die Antibiotika ihre Wirkung nur in einer stoffwechsel-aktiven Phase der Bakterien entfalten können und die Zeitdauer von 7 Tagen benötigt wird, um alle Bakterien in einer aktiven Phase sicher zu erreichen.

Die Therapiestrategien zur Eradikation des *Helicobacter pylori* wurden innerhalb der letzten 10 Jahre mit dem Ziel entwickelt, die einfachste und am besten verträgliche Medikamenten-Kombination zu finden, die für den kürzesten Zeitraum angewandt werden muss, aber gleichzeitig in der Lage ist, Eradikationsraten von > 90 % zu erreichen [3-5, 10-12, 14, 18, 19, 23-25, 30, 36-39, 42, 45, 47, 49, 50-54, 56, 59, 61, 64, 67-69, 72, 77-80, 85, 86, 88, 93, 96, 106-109]. In Anlehnung an die Maastrichter Konsensusempfehlungen [69] ist die am häufigsten benutzte „first line“ Kombination die Dreifachtherapie unter Einschluß eines Protonenpumpenblockers und von Clarithromycin. Ziel der Studie war es deshalb, zu testen, ob Patienten mit den Eingangskarakteristika eines sensiblen Stamms (Tabelle 7) von einer Verkürzung der Therapie auf vier Tage profitieren können. Insgesamt nahmen 72 Patienten, deren *H. pylori*-Infektion durch Histopathologie des Magens und Kultur gesichert war, an der Studie teil; eine Anzahl, die nach statistischer Fallzahlschätzung ausreichend wäre, um auf Gleichheit der beiden Therapiegruppen zu testen. Das Ergebnis fiel jedoch so unterschiedlich aus, daß ein Test auf Gleichheit nicht sinnvoll erschien und der Test bezüglich des Unterschieds statistisch signifikant ausfiel (chi-square-test, $p < 0.05$).

Die Eradikationsrate mit der OCA-Therapie in der vorliegenden Arbeit war mit 90 % geringfügig niedriger als 94 % nach der PP-Analyse in der MACH 1-Studie von Lind et al. [61], wo ebenfalls eine 7-tägige OCA-Therapie mit 2 mal täglicher Dosierung der Medikamente eingesetzt wurde. Der Unterschied von 4 % ist aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl der vorliegenden Studie nicht signifikant. In der MACH 1-Studie wurden bei 112 Patienten des OCA-Therapiearms Eradikationsraten von 94.3% nach der PP-Analyse und 89.7% nach der ITT-Analyse gefunden [61].

Die Nebenwirkungsrate war jedoch bei der ECA-Therapie in der vorliegenden Studie mit 11.4 % gering niedriger als bei der OCA-Therapie mit 14.3 % (Tabelle 10). Die Behandlung in den MACH 1- und MACH 2- Studien nach dem zwei mal täglichen OCA-Dosierungsschema hatte dort zu ähnlichen Nebenwirkungsraten geführt [59, 61]. Die Nebenwirkungen bei der ECA-Therapie als auch bei der OCA-Therapie bestanden hauptsächlich im Auftreten von geringgradig ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden, die jedoch bei keinem Patienten zum Abbruch der Therapie führten.

Nachdem die hohe Effektivität zumindest der OCA-Therapie mit einer Eradikationsrate von 90.3 % nach der PP-Analyse gezeigt wurde (Tabelle 9), war eine weitere Fragestellung dieser Arbeit, die mögliche post-therapeutische Resistenz der *H. pylori*-Stämme bei Versagern zu ermitteln. Die prätherapeutische Sensibilitätstestung hatte ja gegenüber Clarithromycin und Amoxicillin sensible Stämme ergeben, da dies ein notwendiges Einschlußkriterium war. Dennoch kam es trotz von den Patienten angegebener vollständiger Compliance zum Versagen der Therapie in 3 von 31 aus der OCA-Gruppe und in 8 von 31 aus der ECA-Gruppe. Dafür gibt es theoretisch mehrere Erklärungsansätze. Der erste wäre, dass die Therapiedauer beider und vor allem die des letztgenannten Schemas zu kurz ist.

Obwohl die bisherigen Studien mehrheitlich mit 2 x täglicher Dosierung über 7 Tage durchgeführt wurden, wird im US-amerikanischen Bereich empfohlen, die PPI-Tripeltherapie über mindestens 10 Tage durchzuführen [36], was darauf gründet, dass auch 7-Tage-Regime außerhalb von Studien häufig zu schlechteren Eradikationsraten führen, was man durch eine längere Therapiedauer von 10 Tagen zu kompensieren sucht. Als zweite Möglichkeit zur Erklärung der Diskrepanz zwischen mikrobiologischer Sensitivität des individuellen *Helicobacter*-Stamms und dem gefundenen von 100% abweichenden Eradikationsergebnisse kommt in Betracht, dass die mikrobiologische Testung nur einen von mehreren kolonisierenden Stämmen angezucht bzw. zur Resistenztestung selektiert hat, obwohl routinemäßig 3 Kolonien zur Resistenzprüfung übertragen wurden (siehe Abschnitt 3.7.3.). Molekularbiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten einerseits häufig gleichzeitig mit mehreren *H. pylori*-Stämmen infiziert sind und das andererseits diese Stämme auch eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Metronidazol aufweisen können [44, 83]. Diese Besonderheit der *H. pylori*-Infektion kann zu einer Fehlinterpretation der Sensibilitätsstestung führen, wenn die Kulturen nur von einzelnen Biopsaten stammen. Von dem Endoskopiker ist daher zu fordern, Proben nach anerkannten Biopsieschemata aus mehreren Regionen des Magens, wenigstens je 2 Biopsiepartikel aus dem Antrum und dem Corpus zu entnehmen, um zuverlässige Ergebnisse der nachfolgenden Kulturverfahren zu erhalten [9, 13, 115].

Studien zur Sensibilitätsstestung von *H. pylori*-Kulturen ergaben ferner fließende cut-off-Werte und bimodale Verteilungsmuster der Metronidazol-Sensibilität, die auf eine gleichzeitige Besiedlung mit Stämmen unterschiedlicher Empfindlichkeit hindeuten [75]. Für Clarithromycin liegen solche Daten nicht vor. Topographisch wurden in Antrum und Korpus, abgesehen von der Dichte der

Kolonisation, keine spezifischen Besiedlungsvarianten von *H. pylori*-Stämmen gefunden [44, 83]. In wenigen Fällen koexistierten Kolonien von zwei genetisch verschiedenen Stämmen auf den Kulturmedien, die einer einzigen Biopsiestelle zugehörig waren. In einer weiteren Studie wurde aufgezeigt, wie unterschiedlich die Ergebnisse der Sensibilitätstestungen einzelner Proben aufgrund des geschilderten Sachverhalts ausfallen können. Zunächst wurde bei 156 Patienten eine Prävalenz der Metronidazol-Resistenz von 24% ermittelt. Bei 33% (52 Patienten) wurden Stämme mit heterogener Sensibilität gefunden. Nach erneuter Testung wurden dann davon 28 Fälle als Metronidazol-resistent festgestellt, womit die Gesamtzahl der mit resistenten Stämmen infizierten Patienten auf 65 korrigiert werden mußte, entsprechend von 24% auf 42% [115]. Damit wurde deutlich, daß aus der Analyse einzelner Kolonien Fehlinterpretationen der Antibiotika-Resistenztestung resultieren, so daß Abstriche und Suspensionen zur Empfindlichkeitstestung von mehreren Kolonien anzufertigen sind.

Ist nun eine Kurzzeittherapie wie in der vorliegenden Studie, außer aus Kostengründen, sinnvoll ? Weitere medizinische Vorteile wären möglicherweise eine bessere Compliance und weniger unerwünschte Wirkungen einer antimikrobiellen Therapie [62]. Es gibt einige Studien, die Behandlungsstrategien mit weniger als 7 Tagen untersucht haben und mit den Resultaten der 7 Tage dauernden Standardtherapie vergleichen (Tabelle 11). In einer kleinen, randomisierten Studie, vergleichen Adamek et al. intravenös verabreichtes Amoxicillin und orale Omeprazol-Gabe. Nur die 7-Tage -Therapie zeigte Eradikationsraten von 60 %, 1-, 3- und 5-Tage-Therapien waren ineffektiv [1]. Eine andere Studie von Peitz et al. [85] untersuchte die Effektivität einer auf 4 Tage verkürzten italienischen Tripeltherapie mit Omeprazol, Clarithromycin und Metronidazol auf die Eradikation von *Helicobacter pylori*. Sie stellten im Unterschied

zu mehreren anderen Untersuchungen fest, daß bei Sensitivität von *Helicobacter pylori* gegenüber den eingesetzten Antibiotika Clarithromycin und Metronidazol eine auf 4 Tage verkürzte Therapie eine unverändert hohe Effektivität besitzt. Dies ändert sich jedoch deutlich, wenn eine Resistenz von *Helicobacter* gegenüber Metronidazol vorliegt, was in ca. 20 – 30% unselektierter Patienten zu erwarten ist [58, 59]. Die Eradikationsrate mit der 4-Tage-Therapie sinkt dann signifikant gegenüber der 7 Tage dauernden Therapie ab [85]. Weitere Therapiestudien mit akzeptablen Eradikationsraten von > 90% nach der PP-Analyse bzw. > 80% nach der ITT-Analyse, was den Bedingungen eines Praxis-Alltags außerhalb von Studien nahe kommt, wurden ganz überwiegend mit Quadrupeltherapien durchgeführt [23,25,79,105].

Tabelle 11: Berichte über Kurzzeittherapien zur Eradikation von *H. pylori*

Autor, Jahr, Referenz	Medikamente	Dauer der Medikamen- tengabe in Tagen	ITT (n)	Eradikationsrate
Treiber et al. 1998 [125]	OACM	5	42	91 %
Neville et al. 1999 [94]	LCM	5	53	81 %
	LAC	5	56	59 %
	LACM	5	56	89 %
De Boer et al. 1995 [25]	OBMT	4	54	91 %
De Boer et al. 1996 [26]	LBMT	4	51	94 %
De Boer, Siem 1997 [24]	LBMT	4	38	90 %

ITT: intention-to-treat; L: Lansoprazol; R: Ranitidin; A: Amoxicillin; O: Omeprazol; C: Clarithromycin; M: Metronidazol; T: Tetrazyklin; B: Wismut

De Boer et al. berichteten über eine 4-Tages-Therapiestudie, jedoch nicht mit der üblichen Tripletherapie, sondern einer Quadrupel-Therapie mit Wismut,

Metronidazol, Tetrazyklin und Omeprazol. Die Ergebnisse mit einer Eradikationsrate von über 90 % waren überzeugend [23, 25]. Die Vorteile einer kürzeren Therapie mit weniger Tabletten und damit besserer Compliance sowie niedrigeren Kosten wird allerdings durch ein weiteres Medikament und die viermal tägliche Einnahme einiger Komponenten in der Therapie von DeBoer wieder aufgehoben.

Trotz der allgemeingültigen Richtlinien ist eine konkrete Therapie des individuellen Patienten und auch der Erfolg von vielen Faktoren abhängig [36, 50]:

- ▶ 1. Primärtherapie oder Therapie nach vorausgegangener erfolgloser Behandlung;
- ▶ 2. zu erwartende Compliance/ Nebenwirkungen, bekannte Medikamentenallergien;
- ▶ 3. primäre Resistenzlage;
- ▶ 4. Induktion von Resistenzen;
- ▶ 5. Alter, Raucherstatus, Begleiterkrankungen;
- ▶ 6. Kosteneffizienz, Budgetzwänge;
- ▶ 7. Verfügbarkeit von Medikamenten bzw. Zulassungsstatus.

Eine Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion soll effektiv sein, d.h. auch unter Praxisbedingungen mehr als 80% Wirkungsrate erzielen (entsprechend der „intention-to-treat“-Ergebnisse klinischer Studien). Das untere Schwankungsintervall (95%-Konfidenzintervall) einer neuen Therapie soll bei klinischen Studien nun bei >70% liegen! Generell besteht Einigkeit darüber, dass ohne Kenntnis der Resistenzsituation bei erstmaliger Behandlung ein einwöchiges Dreifachregime mit zweimaliger täglicher Gabe eines Protonenpumpeninhibitors in Kombination mit Clarithromycin und Metronidazol oder Amoxicillin zur Anwendung kommen sollte [18, 42, 53, 69, 108]. Wichtige Charakteristika der derzeit gängigen Kombinationen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Ist anamnestisch eine Therapie mit Metronidazol vorausgegangen, ist mit größter Wahrscheinlichkeit von einer Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber Metronidazol auszugehen und man sollte die Antibiotikombination Clarithromycin und Amoxicillin wählen. Der große Vorteil des

Tabelle 12: Charakteristika verschiedener Regime zur Primär- bzw. Sekundärtherapie von *Helicobacter pylori*-Infektionen

Regime	PPI-M-C	PPI-A-C	PPI-B-M-T
Therapiedauer (Tage)	7	7	7
PPI	2 x tgl.	2 x tgl.	2 x tgl.
Metronidazol	2 x 400 mg	-	3 x 400 mg
Clarithromycin	2 x 250 mg	2 x 500 mg	-
Amoxicillin	-	2 x 1000 mg	-
Bismuth	-	-	4 x 120 mg
Tetracyclin	-	-	4 x 500 mg
Erfolgsrate (ITT)	83 - 89%	77 - 83%	86 - 93%
Erfolgsrate bei Clarithromycin-Resistenz ja/ nein	24% / 84%	48%/ 81%	-
Erfolgsrate bei Metronidazol Resistenz ja/ nein	73% / 94%	-	83% / 94%
Nebenwirkungsrate	20%	30%	40%
Compliance (Einnahme >80% d. Tabl.)	95%	~100%	85%

PPI-M-C: Protonenpumpenhemmer-Metronidazol-Clarithromycin

PPI-A-C: Protonenpumpenhemmer-Amoxicillin-Clarithromycin

PPI-B-M-T: Protonenpumpenhemmer-Wismut-Metronidazol-Tetracyclin

Antibiotikums Amoxicillin liegt darin, dass bislang keine Resistenzen bekannt wurden, mit Ausnahme einer nicht reproduzierten Untersuchung aus Sardinien [27, 39, 112], so dass dieses Antibiotikum bevorzugt eingesetzt werden sollte, wenn Vorbehandlungen stattfanden und somit der Verdacht des Vorliegens Metronidazol-

resistenter Stämme besteht. Die MACH 2-Studie hatte als einzige große europäische Multicenter-Studie mit prä-therapeutischer Resistenztestung gezeigt, dass mit einer prä-therapeutischen Resistenz gegenüber Metronidazol in ca. 15-40% und auch gegenüber Clarithromycin in 1-5% zu rechnen ist [59, 74]. Sie hatte ferner an über 420 getesteten Stämmen gezeigt, dass es keine prä-therapeutischen Resistenzen gegenüber Amoxicillin gibt. Die MACH 2-Studie hat ferner gezeigt, welchen Einfluß eine bereits prä-therapeutisch existierende Resistenz auf das Eradikationsergebnis hat. Bei Metronidazol-Resistenz und auch bei Clarithromycin-Resistenz sank das Eradikationsergebnis von 90 – 95 % auf 60 – 70 % ab [59]. Interessanterweise kam es nicht in jedem Fall einer Resistenz gegen eine der Substanzen, Metronidazol oder Clarithromycin, zum Therapieversagen, was man so interpretieren kann, dass die Kombination aus einem Antibiotikum mit einem PPI noch eine begrenzte Potenz zur Eradikation des Keims aufweist. Vermutet man eine Resistenz von *Helicobacter pylori* auch gegenüber Clarithromycin ist die Kombination aus Omeprazol und Amoxicillin eine sehr gute Option, die dann allerdings in modifizierter Dosierung von 3 x 40 mg Omeprazol plus 3 x 1000 mg Amoxicillin eingesetzt werden muß, um Eradikationsraten in der Größenordnung > 80% zu erzielen [11, 77].

6. Literaturverzeichnis

- 1 Adamek RJ, Opferkuch W, Pfaffenbach B, Wegener M. Cure of *Helicobacter pylori* infection: Role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 98-100.
- 2 Akopyants NS, Kersulyte D, Berg DE. Cag II, a new multigene locus associated with virulence in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37:A1.
- 3 Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I, Marcheggiano A, Iannoni C, Paoletti M, Anania C, Marignani M, Delle Fave G. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 790-794.
- 4 Atherton JC, Cullen DJE, Kirk GE, Hawkey CJ, Spiller RC. Enhanced eradication of *Helicobacter pylori* by pre- versus post-prandial amoxicillin suspension with omeprazole: implications for antibiotic delivery. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 631-635.
- 5 Atherton JC, Hudson N, Kirk GE. Amoxicillin capsules with omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. Assessment of the importance of antibiotic dose timing in relation to meals. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 495-498.
- 6 Baer W, Koopmann H, Wagner S. Effects of substances inhibiting or uncoupling respiratory chain phosphorylation of *Helicobacter pylori*. *Zbl Bakt* 1993, 280: 253-258.
- 7 Bamford KB, Bickley J, Collins JS, Johnston BT, Potts S, Boston V, Owen RJ, Sloan JM. *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993; 34: 1348-1350.
- 8 Bannatyne RM, Jackowski J, Karmali MA. Susceptibility of *Campylobacter* species to metronidazole, its bioactive metabolites and tinidazole. *Infection* 1987; 15: 45-47.
- 9 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: 1575-1582.
- 10 Bayerdörffer E, Lonovics J, Dite P, Spiller R, O'Morain C, Unge P, Mégraud F, Treichel HC, Sipponen P, Zeijlon L. Efficacy of two different dosage regimes of omeprazole, amoxicillin and metronidazole for cure of infection: the HERA study abstract. *Gastroenterology* 1998; 114 (4) Part 2: A 69.
- 11 Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Hatz R, Lehn N, Ruckdeschel G, Dirschedl F, Stolte M. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 697-702.

- 12 Bayerdörffer E, Miehle S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W, Bästlein E, Eimiller A, Hatz R, Lehn N, Dirschedl P, Stolte M. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterol* 1995; 108: 1412-17.
- 13 Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 834-839.
- 14 Bazzoli F, Zagari RM, Fossi P, Pozzato P, Roda A, Roda E. Short-term low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 773-777.
- 15 Bock H, Heep M, Lehn N. Rifabutin, amoxicillin and lansoprazole - eradication of *Helicobacter pylori* after multiple therapy failures. *Gut* 1999; 45: A 109.
- 16 Bodhidatta L, Hoge CW, Churnratanakul S, Nirdnoy W, Sampathanakul P, Tungtaem C, Raktham S, Smith CD, Echeverria P. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country: comparison of two ELISA's and a seroprevalence study. *J Infect Dis* 1993; 168: 1549-1553.
- 17 Borody TJ, Shortis NP, Chongnan J, Reyes E, O'Shea JE. Eradication failure after *Helicobacter pylori* treatment-further therapies. *Esophageal, Gastric and Duodenal Disorders* 1996; A 67.
- 18 Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, Behrens R, Birkner R, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rösch W, Schepp W, Strauch M, Stolte M. Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. *Leber Magen Darm* 1996; 26: 301-309.
- 19 Cederbrant G, Kahlmeter G, Schalen C, Kamme C. Additive effect of clarithromycin, amoxycillin, metronidazole or omeprazole against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 1025-1029.
- 20 Chang K, Wyle F, Skankey J. Clarithromycin achieves highest gastric mucosa tissue concentrations among anti-*Helicobacter pylori* antibiotics. *Gastroenterology* 1993; 104: A680.
- 21 Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1992; 67: 10570-10575.
- 22 De Bernard M, Papini E, De Filippis V, Gottardi E, Telford J, Manetti R, Fontana A, Rappuoli R, Montecucco C. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 270: 23937-23940.
- 23 De Boer SY, Siem TH. Four-day quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1119-21.

- 24 De Boer WA, Driessen WMM, Tytgat GNJ. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori*-infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 633-638.
- 25 De Boer WA, Van Etten RJXM, Schade RWB, Ouwehand ME, Schneeberger PM, Tytgat GNJ. 4-day lansoprazole quadruple therapy: a highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1778-82.
- 26 De Cross AJ, Marshall BJ, McCallum RW, Hoffman SR, Barrett LJ, Guerrant RL. Metronidazole susceptibility testing for *Helicobacter pylori*: a comparison of disk, broth and agar dilution methods and their clinical relevance. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1971-1974.
- 27 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney-System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-1181.
- 28 Dore MP, Piana A, Carta M, Atzei A, Are BM, Mura I, Massarelli G, Maida A, Sepulveda AR, Graham DY, Realdi G. Amoxicillin resistance is one reason for failure of amoxicillin-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 635-39.
- 29 Fiodorek SC, Malaty HM, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJJ, Graham DY. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-582.
- 30 Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, Warren JR, Marshall BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 342: 258-260.
- 31 Freedberg LS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 443-445.
- 32 Glupczynski Y, Burette A, Goosens H, Deprez C, Butzler JP. Effect of antimicrobial therapy on the specific serological response to *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Microbiol* 1992; 11: 583-588.
- 33 Glupczynski Y, Labbé M, Hansen W, Crokaert F, Yourassowsky E. Evaluation of the E-test for quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2072-2075.
- 34 Goddard AF, Jessa MJ, Barret DA. Effect of omeprazole in the distribution of antibiotics in gastric juice. *Gastroenterology* 1995; 108: A 102.
- 35 Goldman AF, Zakula D, Flamm R. Tight binding of clarithromycin, its 14-R-hydroxy metabolite and erythromycin to *Helicobacter pylori* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1496-1500.
- 36 Graham DY, Lew GM, Malaty HM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-496.

- 37 Graham DY, Opekun AR, Klein PD. Clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 1993; 16: 292-294.
- 38 Graham DY. Clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol 1995; 7: 55-58.
- 39 Graham KS, Malaty H, El-Zimaity HMT, Genta RM, Cole RA, Al-Assi MT, Yousfi MM, Neil GA, Graham DY. Variability with omeprazole-amoxicillin combinations for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1415-18.
- 40 Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL. Effect of omeprazole on concentration of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2078-2087.
- 41 Holton J. Clinical relevance of culture: why, how and when. Helicobacter 1997; 2: 25-33.
- 42 Hulst RWM van der, Keller JJ, Rauws EAJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. Helicobacter 1996; 1: 6-19.
- 43 Jensen AKV, Andersen LP, Wachmann CH. Evaluation of eight commercial kits for *Helicobacter pylori* IgG antibody detection. APMIS 1993; 101: 795-801.
- 44 Jorgensen M, Daskalopoulos G, Warburton V, Mitchell HM, Hazell SL. Multiple strain colonization and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*-infected patients: identification from sequential and multi biopsy specimens. J Infect Dis 1996; 174: 631-635.
- 45 Koelz HR, Beglinger C, Inauen W. Double-blind comparison of three different amoxicillin plus omeprazole regimes for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. Gastroenterology 1995; 108: A 133.
- 46 Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patient with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-1022.
- 47 Labenz J, Beker JA, Dekkers CPM, Farley A, Klör HU, Jönsson A. Doubling the omeprazole dose (40 mg b.d. vs. 20 mg b.d.) in dual therapy with amoxicillin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 515-522.
- 48 Labenz J, Gynes A, Rühl GH, Weczorek M, Hluchy J, Börsch G. Ist die *Helicobacter pylori*-Gastritis eine makroskopische Diagnose? Dtsch Med Wochenschr 1993; 118.
- 49 Labenz J, Idström JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Börsch G. One week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 89-93.

- 50 Labenz J, Leverkus F, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection: Factors governing the treatment success. *Scan J Gastroenterol* 1994; 29: 1070-1075.
- 51 Labenz J, Rühl GH, Bertrams J, Börsch G. Medium or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 726-730.
- 52 Labenz J, Stolte M, Blum AL, Jorjas I, Leverkus F, Sollböhrmer M, Bertrams J, Börsch G. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* 1995; 37: 39-43.
- 53 Labenz J, Stolte M, Rühl GH, Becker T, Tillenburg B, Sollböhrmer M, Börsch G. One week low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 9-11.
- 54 Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-369.
- 55 Laine L, Stein C, Neil G. Limited efficacy of omeprazole-based dual and triple therapy for *Helicobacter pylori*: A randomized trial employing "optimal" dosing. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1407-1410.
- 56 Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 489-496.
- 57 Leiß O. Helicobacterisierung psychosomatischer Konzepte? *Dt Ärzteblatt* 2001; 98: A 886-890.
- 58 Lerang F, Moum B, Haug JB, Tolas P, Breder O, Aubert E, Hoie O, Sodberg T, Flaaten B, Farup P, Berge T. Highly effective twice-daily triple therapies for *Helicobacter pylori*-infection and peptic ulcer disease: does in vitro metronidazol resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 248-253.
- 59 Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, Van Zanten SJO, Dev Bardhan K, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH 2-study: the role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with one week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 2: 248-253.
- 60 Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Röhss K. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 861-867.

- 61 Lind T, Van Zanten SJO, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Wrangstadh M, Idström JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two other antimicrobials: the MACH 1-study. *Helicobacter* 1996; 3: 138-144.
- 62 Lind T, Van Zanten SV, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E. The MACH 1 Study: Optimal one-week treatment for *Helicobacter pylori* defined? *Helicobacter* 1996; 1: 138-144.
- 63 Logan PRH, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, Johnson P, Wadsworth J, Walter MM, Baron JH. A simplified single sample ¹³C urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture and ELISA serology. *Gut* 1991; 31: 1461.
- 64 Maconi G, Parente F, Russo A, Vago L, Imbesi V, Bianchi Porro G. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to two weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 359-366.
- 65 Malanowski GJ, Eliopoulos GM, Ferrara MJ, Moellering Jr RC. Effect of pH-variation on the susceptibility of *Helicobacter pylori* to three macrolide antimicrobial agents and temafloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 131-133.
- 66 Malaty H, El-Zimaity HMT, Genta RM, Cole RA, Graham DY. High-dose proton pump inhibitor plus amoxicillin for the treatment or retreatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1001-4.
- 67 Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Labenz J, Rösch W. Therapie bei peptischen Ulzera. *Ulkustherapie* 1997. *Dt Ärzteblatt* 1997; 94: A 833-839.
- 68 Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE, Heller J, Sauerbruch T. Clarithromycin versus amoxicillin in a dual high-dose omeprazole-based regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 1995; 108: A 156.
- 69 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- 70 Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 429-436.
- 71 Maton P, Vakil NB, Hwang C, Skammer W, Hamelin B. Safety and efficacy of long-term treatment with esomeprazole in patients with healed erosive esophagitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 337.
- 72 Mc Henry Jr L, Vuyuru L, Schubert ML. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease: the somatostatin link? *Gastroenterology* 1993; 104: 1573-1575.

- 73 Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. J Clin Microbiol 1989; 27: 1870-1873.
- 74 Mégraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdörffer E, O'Morain CA, Spiller R, Unge P, Van Zanten SV, Wrangstadh M, Burman CF. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 34: 2747-2752.
- 75 Mégraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 43-45.
- 76 Miehlke S, Lehn N, Meining A, Bästlein E, Mannes GA, Stolte M, Bayerdörffer E. *Helicobacter pylori* reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur L Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 1161-1163.
- 77 Miehlke S, Mannes GA, Lehn N, Hele C, Stolte M, Bayerdörffer E. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 323-329.
- 78 Miehlke S, Meining A, Lehn N, Höchter W, Weingart J, Simon T, Krämer W, Klann H, Bolle KH, Sommer A, Stolte M, Bayerdörffer E. Comparison of omeprazole, metronidazole and clarithromycin with omeprazole/amoxicillin dual-therapy for the cure of *Helicobacter pylori* infection. Digestion 1998; 59: 646-650.
- 79 Neville PM, Everett S, Langworthy H, Tompkins D, Mapstone NP, Axon ATR, Moayyedi P. The optimal combination in a 5-day *Helicobacter pylori* eradication regimen. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 497-501.
- 80 NIH Consensus Conference. Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA July 6, 1994; 272: 65-69.
- 81 O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 117-127.
- 82 Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, Yokoyama T, Watanabe M. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med 2001; 134: 380-386.
- 83 Owen RJ, Bell GD, Desai M, Moreno M, Gant PW, Jones PH, Linton D. Biotype and molecular fingerprints of metronidazole-resistant strains of *Helicobacter pylori* from antral gastric mucosa. J Med Microbiol 1993; 38: 6-12.
- 84 Parsonnet J, Friedmann GD, Vandersteen DP, Chan Y, Vogelmann JH, Orentreich H, Sibley R. *Helicobacter pylori*-infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.
- 85 Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs 1999; 57: 905-920.

- 86 Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, Li Bergoli M, Andriulli A. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 58-62.
- 87 Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ, Feldman M, Carmody T, Richardson T, Walsh J, Graham DY. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2083-2043.
- 88 Peterson WL, Graham DY, Marshall B, Blaser MJ, Genta RM, Klein PD, Stratton CW, Drnec J, Prokocimer P, Siepman N. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1860-1864.
- 89 Price AB. The SYDNEY-System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209-222.
- 90 Ratuelin H, Wee T, Seppälä K, Kosunen TU. Ribotyping pattern and emergence of metronidazole resistance in paired clinical samples of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1079-1082.
- 91 Recklinghausen G von, Maio C di, Ansorg R. Activity of antibiotics andazole antimycotics against *Helicobacter pylori*. *Zbl Bakt* 1993; 280: 279-285.
- 92 Richter JE, Kahrilas PJ, Hwang C, Marino V, Hamelin B. Esomeprazole is superior to omeprazole for the healing of erosive esophagitis in GERD-patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 343.
- 93 Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P, Wehlen G, Dorlars D, Kohler B, Maier M. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long-term ranitidine therapy in *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 299-304.
- 94 Rothenbacher D, Bode G, Adler G, Brenner H. History of antibiotic treatment and prevalence of *H. pylori* infection among children: results of a population based study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 267-271.
- 95 Segal ED, Shon J, Tompkins LS. Characterization of *Helicobacter pylori* urease mutants. *Infect Immun* 1992; 60: 1883-1889.
- 96 Sherwood P, Spiller R. Could the duration of anti-*Helicobacter pylori* treatment be shorter? *Digest Liver Dis* 2000; 32: 281-4.
- 97 Sipponen P, Seppälä K, Äärinen M, Kettun P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case-control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989; 30: 922-929.

- 98 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 with 454 patients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 966-973.
- 99 Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32: 1415-1418.
- 100 Stolte M, Eidt S, Ritter M, Bethke B. *Campylobacter pylori* und Gastritis: Assoziation oder Induktion? *Pathologe* 1989; 10: 21-26.
- 101 Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 89-93.
- 102 The EUROGAST Study Group. Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.
- 103 Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-1195.
- 104 Thomas JE, Whatmore AM, Barer MR, Eastham EJ, Kehoe MA. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2641-2646.
- 105 Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazol/ omeprazole/ clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3: 54-58.
- 106 Tulassay Z, Kyszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuz Z, Hasselgren G, Larko A, Wrangstadh M. 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *H. pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 2691.
- 107 Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY, Dixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Internat* 1993; 6: 76-89.
- 108 Tytgat GNJ. Review article: treatments that impact favourable upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 359-368.
- 109 Van der Hulst RWM, Weel JFL, Verheul SB, Keller JJ, Ten Kate FJW, Van der Ende A, Rauws EAJ, Dankert J, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with low or high dose omeprazole combined with amoxicillin and the effect of early retreatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 165-171.

- 110 Van der Wouden EJ, Thijs JC, Van Zweet AA, Beng Oey H, Kleibeuker JH. Reliability of biopsy-based diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after treatment aimed at its eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1255-58.
- 111 Van der Wouden EJ, Thijs JC, Van Zweet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitromidazole resistance on the efficacy of nitromidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1751-59.
- 112 Van Zwet AA, Vandenbrouke-Grauls CMJE, Thijs JC, Van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595.
- 113 Vogt K, Hahn H. Influence of omeprazole on urease activity of *Helicobacter pylori* in vitro. *Zbl Bakt* 1993; 280: 273-278.
- 114 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastric and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
- 115 Weel JFL, Hulst RWM van der, Gerrits J, Tytgat GNJ, Ende A van der, Dankert J. Heterogeneity in susceptibility to metronidazole among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2158-2162.
- 116 Weiner H, Thaler M, Reiser MF, Mirsky IA. Etiology of duodenal ulcer. Relation of specific psychological characteristics to rate of gastric secretion (serum pepsinogen). *Psychosom Med* 1957; 19: 1-10.
- 117 Westblom TU, Madan E, Kemp J, Subik MA. Evaluation of a rapid urease test to detect *Campylobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1988; 24: 1393-95.
- 118 Westblom TU, Phadnis P, Yang P, Czinn SJ. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by means of a polymerase chain reaction assay for gastric juice aspirates. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 367-371.
- 119 Westblom TU. The comparative value of different diagnostic tests for *Helicobacter pylori*. In: Goodwin CS, Worsley BW (eds.): *Helicobacter pylori*. Biology and Clinical Practice. Pp. 329-342. CRC Press 1993.
- 120 World Health Organization: Infection with *Helicobacter pylori*. In: Schistomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 60: 177-240.
- 121 Wyatt JI, Dixon MF. Chronic gastritis: a pathogenetic approach. *J Pathol* 1988; 154: 113-124.
- 122 Xia HX, Windle HJ, Marshall DG. Recrudescence of *Helicobacter pylori* after apparently successful eradication: novel application of randomly amplified polymorphic DNA-fingerprinting. *Gut* 1995; 37: 30-34.

- 123 Yamada T, Ahnen D, Alpers DH, Greenberg HB, Gray M, Joscelyn KB, Kauffman G, Podolsky DK, Ray WA, Schaberg D, Silverstein FE, Sivak MV, Williams ALB, Yolken R. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Conference. JAMA 1994; 2272: 65-69.

7. Zusammenfassung

Die Heilung der chronischen *Helicobacter pylori*-Gastritis hat erstmals die Heilung der chronisch rezidivierenden Ulkuskrankheit ermöglicht und ist damit eine lebensrettende Therapie für viele Tausend Patienten, die bis dahin in Deutschland jährlich an einer Komplikation des peptischen Ulcusleidens verstorben sind. Die Heilung der chronischen *Helicobacter pylori* -Gastritis ermöglicht ferner die Heilung oder Milderung weiterer Folgeerkrankungen wie der NSAR-Gastropathie, der nicht-ulzerösen Dyspepsie (NUD), der erosiven Gastritis und der hypertrophischen Gastritis (synonym: Riesenfaltengastritis oder Morbus Ménétrier).

Die Beseitigung der HP-Infektion führt zur Heilung der niedrig-malignen MALT-Lymphome im Frühstadium EI in ca. 75 % und ist nach preliminären Daten in der Lage zumindest einen Teil der HP-assoziierten distalen Magenkarzinome zu verhindern.

Mehrere Therapiestudien, vor allem die MACH 2-Studie haben gezeigt, dass eine prä-therapeutisch bestehende Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber Metronidazol oder Clarithromycin zu einer Minderung der Eradikationsrate von 20 – 30 % führt. Ist ein HP-Stamm gegen beide Antibiotika resistent, führt dies in der Regel zum Versagen der Eradikationstherapie. Aus diesem Grund und um eine Vergleichbarkeit der neuen therapeutischen Kombination mit publizierten Daten in der Literatur zu ermöglichen, wurden in diese Pilotstudie nur Patienten mit kulturell

nachgewiesener Sensitivität gegenüber den Antibiotika Metronidazol und Clarithromycin aufgenommen. Die Studie wurde randomisiert und multizentrisch durchgeführt. Rekrutierungen erfolgten aus 7 internistisch/ gastroenterologischen Praxen und 4 Kliniken.

Zweiundsiebzig Patienten mit kulturell nachgewiesener Empfindlichkeit von *Helicobacter pylori* gegen Metronidazol und Clarithromycin wurden in diese Studie aufgenommen.

Sechsenddreißig wurden mit der modifizierten, auf 4 Tage verkürzten, Tripeltherapie mit dem neuen isomeren Protonenpumpeninhibitor Esomeprazol (2 x 20mg) kombiniert mit Clarithromycin (2 x 500 mg) und Amoxicillin (2 x 1000mg) (ECA) über 4 Tage behandelt; als Vergleichsgruppe wurden 36 Patienten mit Omeprazol (2 x 20mg), Clarithromycin (2 x 500 mg) und Amoxicillin (2 x 1000mg) (OCA), ein Schema das vom BfArM als eines von 2 ersten zur Therapie zugelassen wurde und heute immer noch als ein Schema der ersten Wahl gilt, über die Zeitspanne von 7 Tagen behandelt. Diese Therapie wurde von allen Patienten ohne nennenswerte unerwünschte Ereignisse absolviert und führte in 23 von 31 Patienten (= 74.2%) der 4-Tage-ECA-Gruppe zur Heilung der chronischen *Helicobacter pylori* -Infektion und in 28 von 31 der 7-Tage-OCA-Gruppe (90.3%) nach der PP-Analyse. Nach der ITT-Analyse betragen die Eradikationsraten 65.7 bzw. 80.0%.

Bei den post-therapeutisch angezüchteten 5 HP-Stämmen war in je einem Fall jeder Therapiegruppe eine Clarithromycin-Resistenz und in keinem Fall eine Amoxicillin-Resistenz nachweisbar.

Diese Daten sprechen dafür, dass die auf 4 Tage verkürzte Tripeltherapie mit dem neuen isomeren Protonenpumpeninhibitor Esomeprazol deutlich geringere Eradikationsraten erzielt wie das bisherige OCA-Schema, das bei sensiblen *Helicobacter pylori*-Stämmen über 7 Tage verabreicht wird.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von *Helicobacter pylori* :
Seite 5.

Abbildung 2: Endoskopische Aufnahme eines sog. Gänsehautphänomens bei HP-
Infektion: Seite 14.

Abbildung 3: Plasmakonzentrationen (AUC-Werte in mol x h/L) von Esomeprazol
20 und 40 mg sowie Omeprazol 20 und 40 mg: Seite 42.

Abbildung 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Ausschnitts der Magen-
mukosa mit Kolonisation durch *Helicobacter pylori*: Seite 49

Tabelle 1: Graduierung der *H.p.*-assoziierten Gastritis nach dem Sydney-System:
Seite 17.

Tabelle 2: Ausgewählte Studien zur PPI-Tripeltherapie: Seite 24.

Tabelle 3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen in der Studienphase:
Seite 27/28.

Tabelle 4: Therapieschemata: Seite 32.

Tabelle 5: Sensitivitätstestung von *Helicobacter pylori*: Seite 36.

Tabelle 6: Pharmakologische Parameter von Esomeprazol/Omeprazol: Seite 43.

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten: Seite 45.

Tabelle 8: *H.p.*-assoziierte Erkrankungen der Patienten: Seite 45.

Tabelle 9: Ergebnisse der Eradikationstherapie: Seite 47.

Tabelle 10: Unerwünschte Therapiewirkungen: Seite 48.

Tabelle 11: Berichte über Kurzzeittherapien zur Eradikation von *H. pylori*: Seite 55.

Tabelle 12: Charakteristika verschiedener Regime zur Primärtherapie bzw.
Sekundärtherapie von *H. pylori*: Seite 57.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den ärztlichen Kollegen aus dem Einsenderkreis des Instituts für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Regensburg und des Instituts für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums in Dresden, die Biopsate von Patienten eingeschickt haben und so diese Pilot-Studie ermöglicht haben.

Insbesondere gilt mein Dank den Herren Prof. Dr. Norbert Lehn für seine Hilfestellung in der Beantwortung von Fragen aus dem mikrobiologischen Gebiet und Prof. Dr. Ekkehard Bayerdörffer für die Überlassung des Themas und die geduldige und engagierte Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen technischen Assistent(inn)en, Arzthelferinnen, Krankenschwestern und Pflegern, ohne deren engagierte Mithilfe diese Studie nicht zu realisieren gewesen wäre.

10. Lebenslauf

Name

Andreas Kühn

Anschrift

Heidestr. 152

60385 Frankfurt

Telefon: 069 - 94 54 77 99

E-Mail: Kuehndr@aol.com

Geburtsdatum und -ort

21. August 1961 in Wiesbaden

Familienstand

Ledig, keine Kinder

Schulbildung

1967-71	Grundschule in Sindelfingen
1971-78	Stiftsgymnasium in Sindelfingen
1978-81	Wirtschaftsgymnasium Böblingen
5.6.1981	Allgemeine Hochschulreife

Studium

WS 82/83-SS 87	Amerikanistik und Politikwissenschaften in Würzburg und München
WS 87/88-SS 88	Humanmedizin in Mainz
WS 88/89-SS 94	Humanmedizin in Frankfurt/Main
05/94	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut), Teilapprobation als Arzt

1.3.96	Vollapprobation
9/99-3/01	Aufbaustudium Krankenhausbetriebswirtschaftslehre an der VWA Wiesbaden
31.03.01	Diplom Krankenhaus-Betriebswirt (VWA)

Berufliche Tätigkeiten

1.7.94 - 31.3.95	Arzt i.P. in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Schoch et al. am Maingau-Krankenhaus Frankfurt
1.4.95 - 31.5.95	Arzt i.P. in der Universitäts-Frauenklinik (Zentrum Frauenheilkunde und Geburtshilfe) Frankfurt
1.6.95 - 28.2.96	Arzt i.P. beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherungen in Bayern, München
4.3.96 - 31.8.97	Truppenarzt im Lufttransportgeschwader 63 in Hohn (Dienstgrad: Stabsarzt)
1.9.97 - 31.7.99	Truppenarzt im Standortsanitätszentrum des Luftwaffenausbildungsregimentes in Germersheim
1.8.99 -18.11.01	Leitender Arzt beim Oberkommando der Alliierten Luftstreitkräfte in Nordeuropa (NATO-Headquarter AIRNORTH, Ramstein, Dienstgrad: Oberstabsarzt)
11/01-08/02 seit 09/2002	Consultant bei der MLP Aktiengesellschaft, Frankfurt in Facharztweiterbildung Psychiatrie und Psychotherapie