



patho
labs.at

HELICOBACTER PYLORI

INFEKTION – DIAGNOSE – PATHOLOGIE – BEHANDLUNG



- Was ist Helicobacter pylori?
- Welche Auswirkungen hat eine H.p.-Infektion?
- Welche Symptome hat ein Patient mit H.p.-Infektion?
- Wie kann eine Infektion festgestellt werden?
- Wann und wie soll eine H.p.-Infektion behandelt werden?

EINLEITUNG

Die vorliegende Informationsbroschüre beschäftigt sich mit einer weitverbreiteten Infektionserkrankung des Magen-Darmtrakts.

Es handelt sich um die Helicobacter pylori Infektion des Magens, die für verschiedene Magenbeschwerden bis hin zum Magengeschwür und zum Magenkrebs verantwortlich ist.

Die Diagnostik und die Therapiekontrolle der Helicobacter pylori Infektion des Magens erfolgen im medizinisch-chemischen Labor, im mikrobiologischen Labor und im Pathologie-Labor. Alle Fachbereiche können wichtige Informationen liefern. Die vorliegende Broschüre wurde daher von Fachärzten aus den Bereichen Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Mikrobiologie und Hygiene sowie Pathologie verfasst.

Der Nachweis von Helicobacter pylori ist durch einen einfachen Stuhltest möglich. Oft ist es aber angezeigt, den Erreger in Gewebeproben nachzuweisen, die im Rahmen einer Magenspiegelung entnommen werden. Diese Proben werden in einem Pathologie-Labor histologisch untersucht, um Veränderungen der Magenschleimhaut zu finden und einen Erregernachweis zu führen. Kann eine Infektion mit Helicobacter pylori nachgewiesen werden, dann ist eine Therapie mit Antibiotika in den meisten Fällen erfolgreich.

An den Beginn der Broschüre haben wir eine für Patienten gedachte Kurzinformation gestellt. Im Anschluss daran finden sich detaillierte Ausführungen zur Helicobacter-pylori-Infektion für besonders interessierte Patienten und Ärzte.

Die Verfasser hoffen mit dieser Informationsbroschüre eine hilfreiche Unterstützung zu Ihrem Therapieerfolg zu liefern.

_Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl,
Facharzt für klinische Mikrobiologie und Hygiene (Labors.at)

_Univ.-Prof. Dr. Johann Feichtinger,
Facharzt für Pathologie (patholabs.at)

_Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser,
Facharzt für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Facharzt für Innere Medizin (Labors.at)

Der vorliegende Leitfaden erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Unter besonderen Umständen können in Einzelfällen auch andere Vorgangsweisen als in diesem Leitfaden empfohlen sinnvoll sein. Die Herausgeber übernehmen keine Haftung für Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität der Inhalte.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

HELICOBACTER PYLORI | Kurzinformation

WAS IST HELICOBACTER PYLORI (H.P.)? (S. 6)

_ Bakterium, das die Magenschleimhaut infiziert

WELCHE AUSWIRKUNG HAT EINE H.P.-INFEKTION FÜR DEN MAGEN? (S. 8)

- _ Akute Entzündung der Magenschleimhaut (akute Gastritis)
- _ Ohne Therapie kann der Organismus H.p. nicht entfernen; daher entsteht eine chronische Gastritis
- _ Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür mehrheitlich durch H.p. hervorgerufen; Geschwüre entwickeln sich nur bei wenigen H.p.-Infizierten
- _ Im schlimmsten Fall Entstehung von Magenkrebs

WOVON HÄNGT ES AB, OB EINE H.P.-INFEKTION BESCHWERDEN MACHT ODER NICHT? (S. 6)

- _ H.p.-Infektionen verursachen fast immer eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut.
- _ Bei ca. 10 % der Infizierten führt die Infektion zum Auftreten von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren und bei ca. 0,05 % zur Entwicklung von Magenkrebs.
- _ Ob schwerwiegende Folgen auftreten oder nicht, hängt sowohl von Besonderheiten des infizierenden Bakterienstammes als auch von individuell unterschiedlichen Abwehrmechanismen der infizierten Person ab.

WELCHE SYMPTOME HAT EIN PATIENT, DER MIT H.P. INFIZIERT IST? (S. 8)

- _ Die meisten H.p.-Infizierten entwickeln keine Krankheitssymptome
- _ Warum nicht alle H.p.-Infizierten Beschwerden haben, ist unklar
- _ Typische Symptome: Völlegefühl, Sodbrennen, saures Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- _ Begleitende Schmerzen: krampfartige bzw. brennende Schmerzen im Oberbauch und hinter dem Brustbein, die periodisch (Tage bis Wochen) auftreten;

Schmerzattacken im Nüchternzustand (Nacht, früher Morgen), aber auch 2–3 Stunden nach dem Essen; Besserung durch Essen und eine säurehemmende Therapie (Antazida)

- _ Das Vollbild der Beschwerden tritt häufig bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren auf. Besteht lediglich eine Gastritis (Entzündung der Magenschleimhaut), sind die Symptome unterschiedlich, oft auch nur geringfügig.
- _ Geschwür (Ulcus): tiefer Defekt in der Schleimhaut, z.B. im Magen oder im Zwölffingerdarm; tritt bei 10% der mit H.p. infizierten Personen auf
- _ Entstehung: Magensäureeinwirkung auf eine durch die H.p.-Infektion geschwächte Schleimhaut
- _ Ulcus-Komplikationen: Magenblutung, Magendurchbruch, Magenkrebs (Magenkarzinom)
- _ Komplikation der chronischen Entzündung: Lymphom (Tumor aus Abwehrzellen) des Magens

WIE ERFOLGT DIE INFEKTION MIT H.P.? (S. 10)

- _ Meist im Kindesalter unter schlechten hygienischen Bedingungen
- _ Über Erbrochenes, Stuhl oder Mund-zu-Mund Kontakt
- _ Infektion im Erwachsenenalter sehr selten
- _ Keine Übertragung Tier zu Mensch
- _ Westliche Industrieländer: 3 von 10 Personen sind infiziert
- _ Entwicklungsländer: bis zu 9 von 10 Personen sind infiziert

WIE KANN EINE H.P.-INFEKTION FESTGESTELLT WERDEN? (S. 10)

- _ H.p.-Nachweis im Stuhl (einfach, kostengünstig)
- _ Atemtest (aufwendig, teurer als Stuhltest)
- _ H.p.-Nachweis in einer Probe, die bei einer Magenspiegelung gewonnen wird
- _ [Nachweis spezifisch gegen H.p. gerichteter Antikörper im Blut]

WANN IST EINE H.P.-UNTERSUCHUNG ANGEZEIGT? (S. 12)

- _ Patienten mit Oberbauchbeschwerden unter 45 Jahren (ohne Komplikationen bzw. besondere Risikofaktoren): H.p.-Nachweis im Stuhl; im ersten Diagnose-/Therapieansatz keine Magenspiegelung, da Magenkarzinom unter 45 Jahren äußerst selten
- _ Patienten mit Oberbauchbeschwerden über 45 Jahren: Magenspiegelung und Entnahme von Gewebeproben; Untersuchung der Gewebeproben in Hinblick auf das Vorliegen einer H.p.-Infektion und zum Ausschluss eines Magenkarzinoms
- _ Beschwerdefreie Personen, die über einen längeren Zeitraum Medikamente einnehmen, welche die Magenschleimhaut angreifen (z. B. Aspirin, Rheumamedikamente) sollen auf das Vorliegen einer H.p.-Infektion hin untersucht werden, da die Kombination dieser Medikamente mit einer H.p.-Infektion das Risiko für das Auftreten eines Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwürs erhöht.

WANN SOLL EINE H.P.-INFEKTION BEHANDELT WERDEN? (S. 13)

Gesicherte Indikationen:

- _ Peptisches (durch Säureeinwirkung bedingtes) Ulcus (Geschwür) im Bereich des Magens oder des Zwölffingerdarms; aktive und inaktive Ulcera sowie Ulcera mit Komplikationen
- _ Anamnestisch gesichertes peptisches Ulcus (nicht zuvor behandelt)
- _ Lymphom (MALTom) des Magens
- _ Atrophe Gastritis; Gastritis mit hoher Aktivität, insbesondere Corpus-dominanter Typ; Gastritis mit intestinaler Metaplasie
- _ Zustand nach Magenresektion wegen Karzinom mit Restmagen
- _ Patienten, deren Anverwandte ersten Grades an Magenkarzinom leiden

Optionale Indikationen:

- _ Funktionelle dyspeptische Beschwerden (Magenbeschwerden ohne Ulcus), da es bei einem Teil dieser Patienten zu einer Besserung der Beschwerden kommt.
- _ Patienten, die über einen längeren Zeitraum nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Azetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) oder orale Antikoagulanzen einnehmen müssen.
- _ Patienten, die wegen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung eine langzeitige säurehemmende Therapie benötigen. Die H.p.-Eradikation trägt weder zur Entwicklung noch zur Verschlechterung einer bestehenden Refluxerkrankung bei.
- _ Patienten, die unter einer Therapie mit NSAR/ASS ein Ulcus (Magengeschwür) entwickeln. Eine Eradikationstherapie sollte erst nach Abheilung eines derartigen Geschwürs durchgeführt werden. Es ist festzustellen, dass H.p. und NSAR/ASS unabhängige Risikofaktoren für die Ulcuskrankheit darstellen.
- _ Populationen mit hohem Risiko für Magenkarzinome
- _ Chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura
- _ Riesenfaltengastritis
- _ Lymphozytäre Gastritis
- _ Unerklärte Eisenmangelanämie
- _ Vitamin-B₁₂-Mangel-Anämie
- _ Patienten, die eine Therapie unbedingt wünschen

MIT WELCHEN MEDIKAMENTEN WIRD EINE H.P. INFEKTION BEHANDELT? (S. 14)

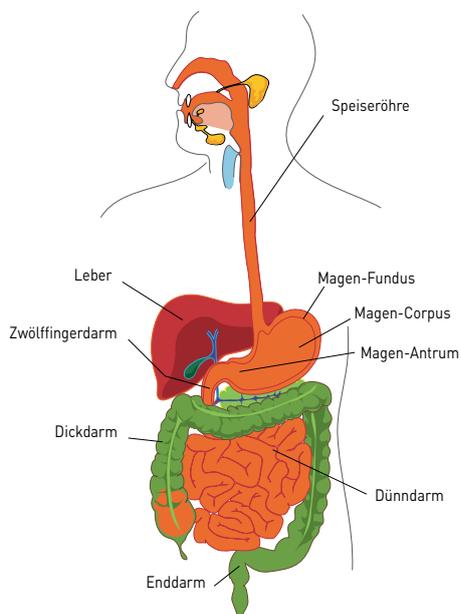
- _ Kombinationstherapie: Medikamente, die die Magensäureproduktion hemmen und Antibiotika

HELICOBACTER PYLORI | Detailinformation

DER MAGEN-DARM-TRAKT (MDT)

Nach der Aufnahme über den Mund wird flüssige und feste Nahrung mittels des bewusst eingeleiteten Schluckvorganges in die Speiseröhre transportiert. Nach dem Schlucken wird die Nahrung mittels willentlich nicht steuerbarer Vorgänge durch den MDT bewegt. Der MDT besteht aus Hohlorganen, die durch die Muskulatur in ihrer Wand in der Lage sind, die Nahrung weiterzubewegen (peristaltische Wandbewegungen). Weg der Nahrung: Mund – Schlund – Speiseröhre – Magen – Zwölffingerdarm – Dünndarm – Dickdarm – Enddarm.

Magen-Darm-Trakt

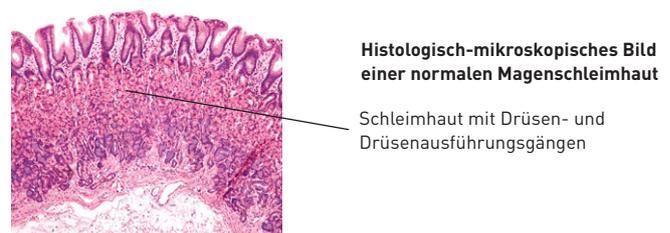
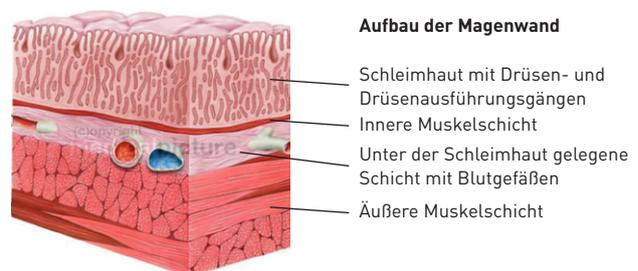


Während des Transports der Nahrung durch den MDT wird die Nahrung verdaut, d.h. durch Wirkstoffe, die aus der Wand der Organe des MDT stammen, die aber auch von anderen Organen (Bauchspeicheldrüse, Leber) in den MDT abgegeben werden, in ihre Bausteine aufgespalten. Die entstehenden Nahrungsbestandteile werden von der innersten Schicht des Dün- und Dickdarmes, der Schleimhaut, aufgenommen und in die Blut- und Lymphgefäße der Darmwand weitertransportiert.

Im Magen kommt es zu einer Vermischung der Nahrungsbestandteile und zu ersten Verdauungsschritten. Die Magenwand besteht im inneren Anteil aus einer Schleimhaut mit Drüsenzellen. Danach folgt eine Verbindungsschicht zur außen gelegenen Muskelschicht. Die in der Magenwand gelegenen Drüsen produzieren im Wesentlichen Schleim, Säure und Wirkstoffe (Enzyme) für die Eiweißspaltung.

Die starke Säurewirkung im Magen dient der Nahrungsaufschlüsselung und entfaltet auch eine Schutzwirkung gegen eindringende Krankheitserreger. Bei Störungen der normalen Vorgänge in der Magenschleimhaut, insbesondere, wenn die Produktion der schützenden Schleimschicht betroffen ist, kann die Säure zur lokalisierten Zerstörung der Schleimhaut (Ulcus) führen.

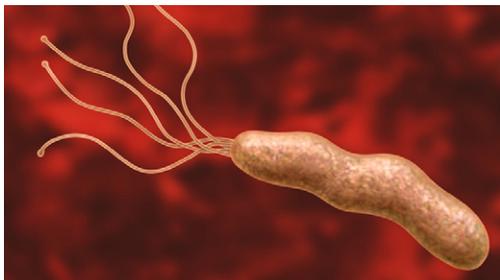
Endoskopisches Bild einer normalen Magenschleimhaut



WAS IST HELICOBACTER PYLORI?

Helicobacter pylori (H.p.) ist ein gramnegatives (Färbungsverhalten), spiralförmiges und begeißeltes (bewegliche, längliche Fortsätze) Bakterium, mit dem sich der Mensch schon sehr lange auseinandersetzen muss. So wurde H.p. in der 3500 Jahre alten Mumie „Ötzi“ aus den Tiroler Alpen gefunden. Derzeit sind ca. 50 % der Weltbevölkerung infiziert.

Das Helicobacter-pylori-Bakterium



Bei einer Infektion besiedelt dieses Bakterium den menschlichen Magen, der aufgrund der Magensäureproduktion und dem daraus resultierenden niedrigen pH-Wert, üblicherweise „steril“ ist. H.p. kann allerdings in diesem sauren Milieu überleben, da er über eine effiziente Säureneutralisation verfügt und sich vor allem im Bereich der Schleimschicht einnistet, die die Magenschleimhaut zu ihrem eigenen Schutz vor Selbstverdauung produziert.

Diese charakteristische Eigenschaft von H.p. ist dadurch bedingt, dass das Bakterium das Enzym Urease freisetzen kann, welches den im Magen vorkommenden Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak umwandeln kann. Ammoniak neutralisiert die Magensäure. H.p. umgibt sich auf diese Weise mit einem vor der Magensäure schützenden „Ammoniakmantel“.

Aufgrund seiner Begeißelung mit sogenannten Flagellen, kann sich H.p. im Magenschleim fortbewegen. Dabei durchdringt er die Schleimschicht, die das Mageninnere auskleidet und erreicht die Magenzellen. H.p. kann sich in weiterer Folge über spezielle Strukturen, die sogenannten Adhäsine, an den Magenschleimhautzellen festhalten und im Bereich der Magenschleimhaut eine Abwehrreaktion (=Entzündung) hervorrufen.

WELCHE AUSWIRKUNGEN HAT EIN H.P.-BEFALL FÜR DEN MAGEN?

Die H.p. Infektion des Magens ruft Veränderungen der Magenschleimhaut hervor, die im schlimmsten Fall zur Entstehung von Magenkrebs führen können.

Gastritis (Magenschleimhaut-Entzündung)

Als Folge der H.p.-Infektion entsteht im Laufe der Erkrankung, insbesondere im Bereich des Magen-Antrums, fast immer eine chronische, oberflächliche Gastritis, bei der Entzündungszellen (Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten) in die Schleimhaut einwandern. Das Immunsystem des Infizierten versucht durch die Bildung von Antikörpern (das sind Abwehrstoffe, die speziell gegen einen bestimmten Krankheitserreger gerichtet sind) und die Bildung spezifischer, gegen H.p. gerichteter Abwehrzellen, das Bakterium aus dem Organismus zu entfernen.

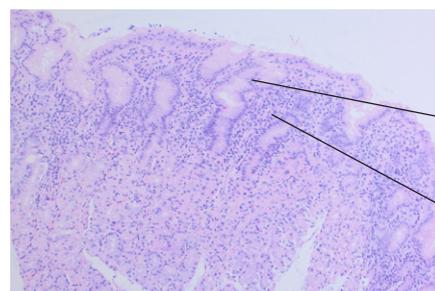
H.p. kann die Abwehrmaßnahmen hemmen. Diese sind dadurch nicht in der Lage, die Infektion zu überwinden. Aus diesem Grund verläuft die unbehandelte H.p.-Infektion als chronische aktive Typ B (B von bakteriell) Gastritis über viele Jahre, wenn nicht lebenslang. Aus einer Typ B Gastritis können sich auch andere Gastritisformen wie eine lymphozytäre Gastritis, eine Riesenfaltengastritis oder eine autoimmune Gastritis entwickeln.

Endoskopisches Bild einer Gastritis



Gerötete Magenschleimhaut bei Gastritis

Histologisches Bild einer Gastritis



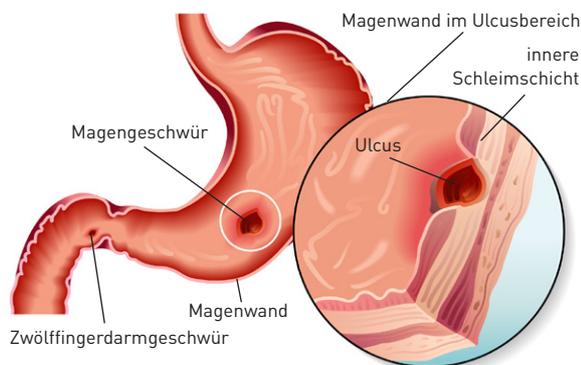
Drüsenausführungsgang

Abwehrzellen, die in die oberste Schleimhautschicht eingewandert sind

Ulcus (Geschwür) im Magen-bzw. Zwölffingerdarm

Bis zu 10 % der mit H.p. infizierten Personen entwickeln im Verlauf der Infektion ein Ulcus (= Geschwür, Mehrzahl: Ulcera). Es besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen einer chronischen H.p.-Infektion und dem Auftreten von Ulcera im Magen und im Zwölffingerdarm (Duodenum). Ulcus ist ein allgemeiner Ausdruck für einen löchrigen Substanzdefekt, der im Falle des Magengeschwürs durch das Zugrundegehen eines Teils der Magenwand hervorgerufen wird (siehe Abbildung).

Häufigste Lokalisationen von Magen-/Zwölffingerdarmgeschwüren



Über viele Jahre wurde angenommen, dass Faktoren wie die Einnahme von Rheuma- und Schmerzmitteln (NSARs bzw. Aspirin), psychischer Stress, erhöhte Magensäuresekretion, besonders scharfe Speisen, Rauchen oder eine genetische Veranlagung ursächlich an der Entstehung von Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwüren beteiligt sind. Heute weiß man, dass diese Ulcera in erster Linie durch die Infektion mit H.p. verursacht werden.

Die im Rahmen einer H.p.-Infektion hervorgerufenen Veränderungen der Magenschleimhaut führen zu einer vermehrten Säureproduktion. Ferner verlieren die vor der Säure schützenden Mechanismen der Schleimhaut ihre Effektivität, und andererseits geht auch die Regenerationsfähigkeit der Schleimhaut verloren. Dadurch kann es an bestimmten Stellen zu einer säurebedingten Auflösung von Teilen der Magenwand und zur Entstehung von Ulcera kommen.

Bevor der Zusammenhang zwischen der H.p.-Infektion und der Ulcusenstehung erkannt wurde, hat man in der Therapie der Ulcera in erster Linie Medikamente eingesetzt, die die Säureproduktion des Magens hemmen.

Da die Magensäure an der Entstehung der durch H.p. hervorgerufenen Ulcera ebenfalls beteiligt ist, konnten in vielen Fällen die Ulcera zur Abheilung gebracht werden.

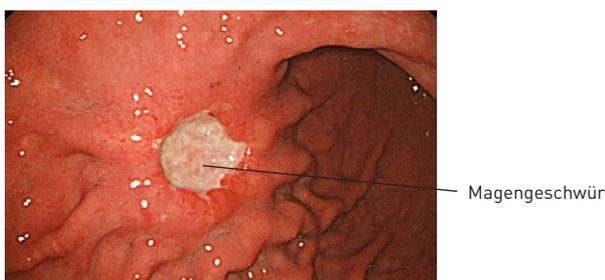
Sie traten allerdings in über 80 % der Fälle nach Absetzen der Therapie wieder auf. Durch eine gegen den Hauptgrund der Ulcusenstehung, die H.p.-Infektion, gerichtete antibiotische Therapie konnte die Ulcus-Rückfallsrate im ersten Jahr nach Abheilen eines Ulcus von 80 % auf 15 % gesenkt werden.

Im Zuge der durch H.p. hervorgerufenen chronischen Entzündung kommt es zu einer Rückbildung (Atrophie) und Umwandlung (intestinale Metaplasie) der Magenschleimhaut.

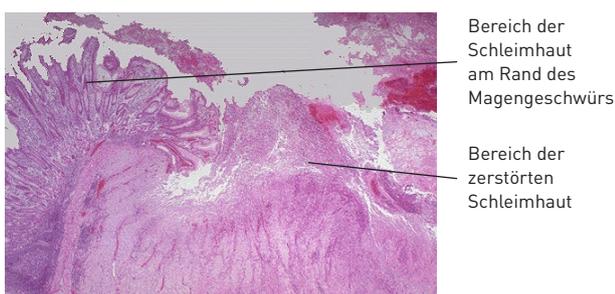
Eine rückgebildete (atrophe) Magenschleimhaut kann die für die Aufnahme des Vitamins B₁₂ notwendigen Faktoren nicht mehr bilden.

Dies kann zur Entwicklung eines Vitamin-B₁₂-Mangels mit den entsprechenden Folgen (hämatologische und neurologische Begleiterkrankungen) führen.

Endoskopisches Bild eines Magengeschwürs



Histologisches Bild der Randzone eines Magengeschwürs



Tritt ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür bei Patienten auf, die nicht mit H.p. infiziert sind, so sind unter anderem folgende Ursachen möglich:

- _ Chronische Einnahme von Rheuma-/Schmerzmitteln (Aspirin, NSARs)
- _ Bösartige Tumoren
- _ Erhöhte Säureproduktion z. B. hervorgerufen durch Tumoren (Gastrinom), die Eiweißstoffe (Gastrin) produzieren, welche die Säureproduktion steigern

Magenkrebs, Magenkarzinom

Bei etwa 0,05 % der infizierten Personen entwickelt sich im Bereich einer atrophischen Magenschleimhaut ein Magenkarzinom.

Patienten mit einer chronischen H.p. Infektion haben ein 2-3fach höheres Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken als Nichtinfizierte. Sehr selten entwickeln sich bei chronisch H.p.-infizierten Patienten im Bereich der Magenschleimhaut von den Abwehrzellen ausgehende Tumoren (B-Zell-Lymphome, MALT/mucosa associated lymphoid tissue). Die chronische H.p. Infektion erhöht das Risiko für derartige Tumoren um das 6-7fache. Diese Tumoren bilden sich meist nach einer erfolgreichen Therapie, die zum Verschwinden von H.p. geführt hat, zurück.

Das Magenkarzinom ist das vierthäufigste Karzinom weltweit. Es kommt besonders häufig in Ländern mit einer hohen H.p.-Infektionsrate, wie z.B. in Ostasien vor. Man geht davon aus, dass mindestens 90 % aller Magenkarzinome durch eine H.p.-Infektion bedingt sind. H.p. ist das erste Bakterium, das von der Weltgesundheitsorganisation als krebserregend (= karzinogen) eingestuft wurde. In der westlichen Welt ist die H.p.-Infektion die am häufigsten ein Karzinom verursachende Infektion.

Populations-basierte Studien in Asien haben gezeigt, dass eine Eradikation von H.p. die Entwicklung eines Magenkarzinoms verhindern kann. Dies gilt sowohl für asymptomatische Patienten als auch für Patienten nach endoskopischer Entfernung von Tumorvorstufen.

WOVON HÄNGT ES AB, OB EINE H.P.-INFEKTION BESCHWERDEN MACHT ODER NICHT?

Nahezu alle Menschen mit einer H.p.-Besiedelung des Magens entwickeln eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut (chronische Gastritis). Ungefähr 10 % der Infizierten erleiden schwerwiegende Folgeerscheinungen dieser Entzündung, wie Magen- bzw. Zwölffingerdarm-Geschwüre, in seltenen Fällen entwickelt sich ein Magenkarzinom oder ein Lymphom des Magens.

Bei den meisten Menschen mit einer H.p.-Infektion treten keine Symptome auf. Dass manche Menschen erkranken und andere nicht, liegt an einer Kombination aus Unterschieden der Bakterienstämme, der Krankheitsempfänglichkeit des Wirts und Umweltfaktoren. Verschiedene H.p.-Stämme verfügen über unterschiedliche Möglichkeiten, die Magenschleimhaut anzugreifen. So gibt es Stämme, die über besondere Zellgifte verfügen.

Nach derzeitigem Wissensstand sind es vor allem zwei krankmachende Faktoren (Virulenzfaktoren), die in besonders engem Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsmanifestationen stehen. Diese Faktoren treten auf, wenn folgende Gene bei H.p. nachgewiesen werden:

_ *CagA* Gen (Cytotoxin assoziiertes Gen): dieses Gen enthält die Information für die Bildung der *cagA*-Pathogenitätsinsel und wird in westlichen Ländern bei 50-70 % der aus Patientenproben gewonnenen Bakterien (Isolate) nachgewiesen. Diese Stämme werden mit einer stärkeren Entzündungsreaktion sowie einem häufigeren Auftreten von peptischen Ulzera und von Magenkarzinomen in Zusammenhang gebracht.

_ *VacA* Gen (vakuolisierendes Cytotoxin A Gen): bei Vorhandensein dieses Gens können Zytotoxine (Zellgifte) gebildet werden, die das Voranschreiten von Krebsvorstufen (Atrophie – Metaplasie – Dysplasie) begünstigen und daher bei der Entstehung des Magenkarzinoms eine Rolle spielen.

Im Rahmen der derzeit durchgeführten H.p.-Routineinfektionsdiagnostik findet keine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen H.p.-Stämmen statt, da diese derzeit ohne therapeutische Konsequenz ist.

Die am besten charakterisierten Wirtseigenschaften, die das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut, von Magen- bzw. Zwölffin-

gerdarm-Geschwüren oder eines Magenkarzinoms erhöhen, sind bestimmte Genzusammensetzungen (Polymorphismen), die zu einer vermehrten Bildung von entzündungsfördernden Substanzen im Rahmen einer H.p.-Infektion führen.

An Umweltfaktoren erhöhen eine salzreiche Ernährung und konservierte Speisen das Risiko für die Geschwür- und Krebsentstehung, während Vitamin C und Antioxidantien risikomindernd wirken.

WELCHE SYMPTOME HAT EIN PATIENT DER MIT H.P. INFIZIERT IST?

Die meisten Menschen, die eine Magenbesiedelung mit H.p. aufweisen, haben keine Krankheitssymptome.

Warum allerdings manche Menschen erkranken und entsprechende Symptome entwickeln ist noch in vielen Punkten ungeklärt.

Entwickelt ein H.p.-infizierter Patient Beschwerden, so sind dies sogenannte dyspeptische Oberbauchbeschwerden, wie z. B.:

- _ Völlegefühl
- _ Sodbrennen
- _ Saures Aufstoßen
- _ Übelkeit
- _ Erbrechen
- _ Appetitlosigkeit
- _ Die begleitende Schmerzsymptomatik besteht aus krampfartigen bzw. brennenden Schmerzen im Oberbauch und hinter dem Brustbein. Die periodisch (Tage bis Wochen) verlaufenden Schmerzattacken können im Nüchternzustand (Nacht, früher Morgen), aber auch 2–3 Stunden nach dem Essen auftreten. Sie bessern sich typischerweise durch Essen und eine säurehemmende Therapie (Antazida).

Die beschriebenen Symptome treten üblicherweise beim Vorliegen eines Ulcus (Geschwür) im Bereich des Magens oder des Zwölffingerdarms auf. Die durch H.p. hervorgerufene Gastritis (Entzündung der Magenschleimhaut) kann die geschilderten Beschwerden in unterschiedlichem, häufig geringem, Ausmaß bedingen.

Eine erfolgreiche Therapie der H.p.-Infektion, die zum Verschwinden des Bakteriums aus dem Magen führt

(Eradikationstherapie), bewirkt bei einem Teil der Patienten (ca. 10 %) ohne Ulcus eine dauerhafte Verbesserung der genannten Beschwerden.

Ein Ulcus kann aber auch zu akuten Komplikationen führen.

Der Substanzdefekt kann nicht nur die innere Schleimhautschicht, sondern auch die gesamte Magen- bzw. Duodenumwand betreffen.

In diesem Fall durchbricht das Ulcus die Wand des Organs (=Perforation) und es kommt in der Folge zu einer Entzündung der Bauchhöhle, begleitet von einem plötzlich auftretenden, heftigen und dauerhaften Bauchschmerz.

Eine weitere Komplikation, die auch ohne Perforation vorliegen kann, ist die Ulcusblutung. Sie tritt dann auf, wenn im Zuge der Entstehung des Substanzdefektes ein Blutgefäß betroffen ist, aus dem es dann in den Magen oder in das Duodenum hineinblutet.

Ist ein größeres Blutgefäß betroffen, so kann es zu einer akuten, lebensbedrohlichen Blutung in den Magen-Darm-Bereich kommen. Diese äußert sich in Bluterbrechen (Hämatemesis), Abgang blutigen Stuhls (Melaena) und evtl. Kreislaufversagen.

Die Blutung kann aber auch geringgradig sein und in einer chronischen Form verlaufen. Dies führt dazu, dass über längere Zeit eine Anämie (Blutarmut) und ein Eisenmangel entstehen.

Im Falle des Erbrechens sind die Farbe und das Ausmaß der Blutbeimengung für die Lokalisation der Blutungsquelle hilfreich.

Bei einer Magenblutung finden sich kaffeesatzartige schwarze Beimengungen, während Spuren von hellrotem Blut auf eher harmlose Einrisse der Schleimhaut der Speiseröhre im Verlauf des Erbrechens hinweisen.

Die gravierendste Folge einer chronischen H.p.-bedingten Gastritis ist aber die Entstehung eines Karzinoms im Bereich des Magens.

Diese bösartigen Tumoren haben, wenn sie nicht frühzeitig erkannt werden, eine äußerst schlechte Prognose.

WIE ERFOLGT DIE INFEKTION MIT H.P.?

Weltweit sind mehr als 50 % der Menschen mit H.p. infiziert. In den Entwicklungsländern liegt die Rate deutlich höher (bis zu 90 %), während in den Industrieländern (Europa, Amerika) nur 20–30 % der Bevölkerung mit H.p. infiziert sind.

Man geht bei solchen Daten davon aus, dass unterschiedliche Hygienestandards in den genannten Regionen der Grund für die verschiedenen Infektionsraten sind. Die genauen Infektionswege sind nicht bekannt. Man nimmt allerdings an, dass die Infektion sowohl durch Mund-zu-Mund-Kontakt als auch durch Kontakt mit Stuhl bzw. Erbrochenem erfolgen kann. Infektionen durch Blut und Blutprodukte wurden nicht beobachtet.

Auch bei Tieren kommen zahlreiche Helicobacter-Arten vor, die sich jedoch deutlich von H.p. unterscheiden. Diese verursachen beim Menschen nur sehr selten eine Gastritis und fallweise andere Erkrankungen (z. B. Gastroenteritis).

Die Infektion von H.p. erfolgt üblicherweise im Kleinkindesalter. Das niedrige Infektionsalter und die in den letzten Jahrzehnten deutliche Verbesserung der hygienischen Umstände in der industrialisierten Welt haben dazu geführt, dass in den USA etwa 50 % der Sechszjährigen, aber nur mehr ca. 25 % der Dreißigjährigen eine Infektion mit H.p. aufweisen. In Deutschland geht man davon aus, dass ca. 3 % der Kinder mit H.p. infiziert sind.

Erfolgt eine Infektion im Kindesalter und wird diese im Erwachsenenalter erfolgreich behandelt, kommt es nur in sehr seltenen Fällen zu einer neuerlichen Infektion mit H.p.

Die wahrscheinlichsten Übertragungswege sind von Kind-zu-Kind bzw. von Mutter-zu-Kind. Eine Infektion von Erwachsenen-zu-Erwachsenen ist selten, aber möglich.

WIE KANN EINE H.P.-INFEKTION FESTGESTELLT WERDEN?

Es gibt mehrere Methoden, die in der Diagnostik einer H.p. Infektion eingesetzt werden.

Für alle Tests gilt, dass sie frühestens zwei Wochen (Protonenpumpenhemmer) bzw. vier Wochen (Antibiotika, Bismutpräparate) nach Absetzen der genannten Medikamente durchgeführt werden sollen. Die genannten Medikamente können das Wachstum von H.p. unterdrücken und so zu falsch negativen Ergebnissen führen.

H.p.-Stuhl-Antigen-Test (HpsA®)

Der einfachste Test zum Nachweis einer H.p.-Infektion ist der Direktnachweis von H.p. im Stuhl. Dieser Nachweis erfolgt nicht über Bakterienkulturen, sondern über einen immunologischen Antigennachweis (ELISA).

Der Test ist aus einer Stuhlprobe rasch, einfach und kostengünstig durchzuführen. Er zeigt Ergebnisse, die in ihrer Qualität denen des Atemtests (Sensitivität und Spezifität 94–98 %) gleichzusetzen sind. Der Test sollte zum Nachweis eines Therapieerfolges frühestens vier Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden.

Atemtest

Dieser Test beruht darauf, dass die in der Magenschleimhaut befindlichen H.p.-Bakterien typische Stoffwechselaktivitäten zeigen.

Der Patient trinkt eine Lösung, die Harnstoff enthält, der mit dem Kohlenstoff-Isotop ^{13}C markiert ist. Dieser Harnstoff wird im Falle einer Magenbesiedelung durch H.p. von diesen Bakterien mittels des bakteriellen Enzyms Urease abgebaut, wobei CO_2 entsteht, das das Isotop ^{13}C enthält, welches in der Ausatemluft des Patienten nachgewiesen werden kann. Findet sich in der Ausatemluft markiertes CO_2 , so liegt eine H.p.-Infektion vor.

Mit dem Atemtest kann ein Erfolg der Therapie einen Monat nach ihrem Ende ermittelt werden. Der Nachteil dieser Methode besteht in der für Patient und Labor relativ aufwendigen Diagnostik.

Blut-Test

Der Nachweis von Antikörpern im Blut des Patienten, die gegen H.p. gerichtet sind, weist darauf hin, dass dieser mit H.p. in Kontakt gekommen ist.

Diese Untersuchung kann zur Primärdiagnostik herangezogen werden, nicht aber zur Verlaufskontrolle nach Eradikationstherapie.

Der Nachweis spezifischer IgG-Antikörper hat in letzter Zeit stark an Bedeutung verloren, da es einfache Möglichkeiten für den direkten Keimnachweis gibt.

Nachweis von H.p. in Gewebeproben

Im Rahmen einer Gastroskopie (Magenspiegelung) werden aus dem Magen-Antrum und dem Magen-Corpus Gewebeproben entnommen (= Biopsie).

Die histologisch-mikroskopische Diagnostik der H.p.-Gastritis erfolgt an Biopsien aus verschiedenen Regionen des Magens. Dabei kann neben dem färberischen Nachweis der Keime mit verschiedenen Methoden (s. Abbildung) auch der Schweregrad der entzündlichen Veränderungen und die Art und das Ausmaß der begleitenden Schädigungen der Magenschleimhaut wie Atrophie (Verschwinden der normalen Strukturen) und Metaplasie (Umwandlung der Magenschleimhaut in Schleimhaut, wie sie normalerweise etwa im Dünndarm vorkommt; kann eine Krebsvorstufe sein) beurteilt werden. Die Einteilung erfolgt nach einem international anerkannten und standardisierten System – der sogenannten Sydney-Klassifikation.

H.p.-assoziierte Tumoren wie das Magenkarzinom bzw. das Lymphom erfordern vor ihrer Behandlung zwingend eine exakte Diagnostik an Gewebeproben, die neben klassischen histologischen Methoden auch weiterführende molekulare Analysen beinhaltet.

Neben dem färberischen H.p.-Nachweis in Biopsien gibt es auch noch einen funktionellen. Hiefür werden Gewebeproben in ein Gel eingebracht, welches Harnstoff und einen Indikator enthält.

In Gegenwart des für H.p.-typischen Enzyms Urease kommt es in dem Gel innerhalb kurzer Zeit zu einem Farbumschlag des Indikators. Bei einem positiven Ergebnis kann aufgrund der hohen Spezifität dieses Tests sofort mit einer Eradikationstherapie begonnen werden.

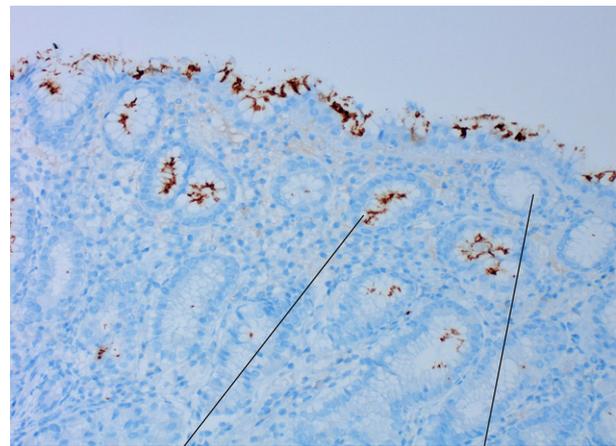
Der Erregernachweis und eine Resistenztestung können auch mittels molekularbiologischer Methoden durchgeführt werden.

H.p.-Kultur

Die im Rahmen einer Gewebeentnahme gewonnenen H.p. Bakterien können auch im mikrobiologischen Labor kultiviert werden. Diese Kultur dient in erster Linie zu einer Überprüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit (Resistenz-Prüfung).

Für alle Untersuchungen gilt: bei negativen Ergebnissen trotz klinischem Verdacht auf eine H.p.-Infektion ist ein 2. Test zum sicheren Ausschluss einer H.p.-Infektion durchzuführen.

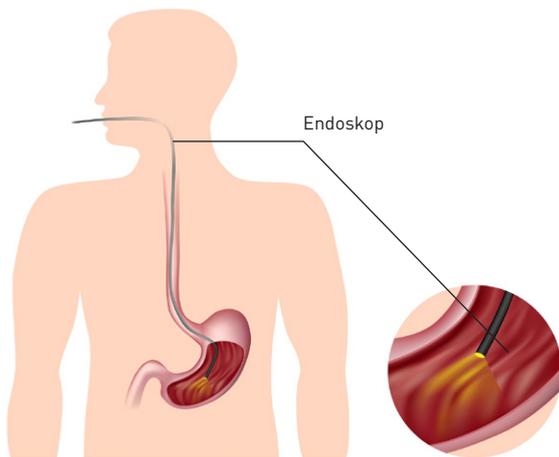
Färberischer Nachweis von H.p. (braun) in einer Biopsie der Magenschleimhaut – Immunhistochemie



Helicobacter pylori

Drüsenausführungsgang

Endoskopische Untersuchung



WANN IST EINE H.P.-UNTERSUCHUNG ANGEZEIGT?

Man unterscheidet unterschiedliche Gruppen von Patienten mit sogenannten dyspeptischen Beschwerden, die für eine Magen- bzw. Zwölffingerdarmerkrankung typisch sind (siehe Abschnitt „Welche Symptome hat ein Patient der mit H.p. infiziert ist?“).

Bei Patienten über 45 Jahren sollten bei entsprechenden Symptomen eine H.p.-Untersuchung und zum Ausschluss einer bösartigen Erkrankung auch eine endoskopische Abklärung (Magenspiegelung) der Beschwerden durchgeführt werden.

Bei dieser Untersuchung (siehe Abbildung) wird ein dünner Schlauch, der an seiner Spitze eine Kamera trägt, über den Mund und die Speiseröhre in den Magen eingeführt.

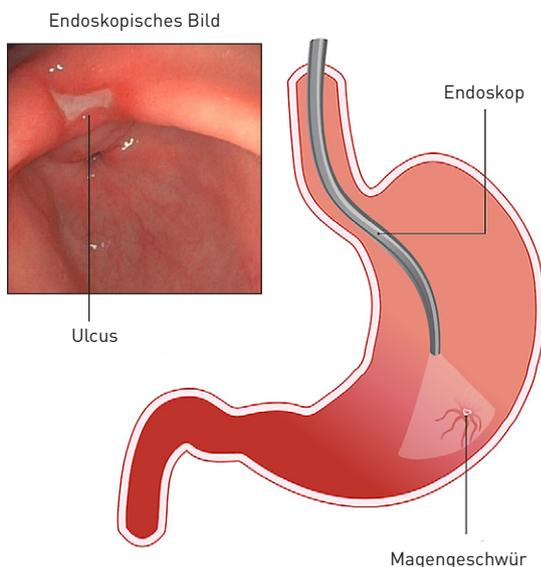
Mit dem Instrument werden Bilder aus dem Magen bzw. Zwölffingerdarm auf einen Monitor übertragen. Zu Dokumentationszwecken können auch Fotos gemacht werden.

Über das Gerät können auch entsprechende Werkzeuge zur Entnahme von Gewebeproben eingeführt werden.

Bei Patienten unter 45 Jahren sollte bei entsprechenden Beschwerden eine H.p.-Untersuchung durchgeführt werden.

Auf eine Gastroskopie kann im ersten Diagnoseansatz meist verzichtet werden, wenn der Patient keine gastroösophageale Refluxsymptomatik aufweist, keine nicht-steroidale Antirheumatika oder Azetylsalicylsäure-Präparate einnimmt, sowie keine Alarmsymptome (Bluterbrechen, schwarzer Stuhl, dauernder heftiger Oberbauchschmerz) aufweist und wenn in der Familie des Patienten kein Hinweis auf das Auftreten von Magenkarzinomen vorliegt.

Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass Patienten vor dem 45. Lebensjahr an einem Magenkarzinom erkranken. Im Regelfall genügt es daher im ersten Diagnoseschritt einen H.p.-Nachweis mit nicht-invasiven Methoden (Stuhlantigentest oder Atemtest) zu führen.



WANN SOLL EINE H.P.-INFEKTION BEHANDELT WERDEN?

In folgenden Situationen sollte, **bei positivem H.p.-Nachweis**, eine Antibiotikatherapie (Eradikationstherapie) durchgeführt werden (Leitlinie ÖGGH):

Gesicherte Indikationen:

- _ Peptisches (durch Säureeinwirkung bedingtes) Ulcus (Geschwür) im Bereich des Magens oder des Zwölffingerdarms; aktive und inaktive Ulcera sowie Ulcera mit Komplikationen
- _ Anamnestisch gesichertes peptisches Ulcus (nicht zuvor behandelt)
- _ Lymphom (MALTom) des Magens
- _ Atrophe Gastritis; Gastritis mit hoher Aktivität, insbesondere Corpus-dominanter Typ; Gastritis mit intestinaler Metaplasie
- _ Zustand nach Magenresektion wegen Karzinom mit Restmagen
- _ Patienten, deren Anverwandte ersten Grades an Magenkarzinom leiden

Optionale Indikationen:

- _ Funktionelle dyspeptische Beschwerden (Magenbeschwerden ohne Ulcus), da es bei einem Teil dieser Patienten zu einer Besserung der Beschwerden kommt.
- _ Patienten, die über einen längeren Zeitraum nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Azetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) oder orale Antikoagulanzen einnehmen müssen.
- _ Patienten, die wegen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung eine langzeitige säurehemmende Therapie benötigen. Die H.p.-Eradikation trägt weder zur Entwicklung noch zur Verschlechterung einer bestehenden Refluxerkrankung bei.
- _ Patienten, die unter einer Therapie mit NSAR/ASS ein Ulcus (Magengeschwür) entwickeln. Eine Eradikationstherapie sollte erst nach Abheilung eines derartigen Geschwürs durchgeführt werden. Es ist festzustellen, dass H.p. und NSAR/ASS unabhängige Risikofaktoren für die Ulcuskrankheit darstellen.
- _ Populationen mit hohem Risiko für Magenkarzinome
- _ Chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura
- _ Riesenfaltengastritis
- _ Lymphozytäre Gastritis
- _ Unerklärte Eisenmangelanämie
- _ Vitamin-B₁₂-Mangel-Anämie
- _ Patienten, die eine Therapie unbedingt wünschen



MIT WELCHEN MEDIKAMENTEN WIRD EINE H.P.-INFEKTION BEHANDELT?

Die Therapie umfasst einerseits eine Hemmung der Magensäureproduktion durch Protonenpumpen-Hemmer und andererseits eine direkte Antibiotika-Wirkung auf das Bakterium.

H.p. kann im mikrobiologischen Labor aus Magenbiopsiematerial angezüchtet werden. In der Kultur kann ausgetestet werden, gegen welche Antibiotika der angezüchtete Keim resistent ist.

In den letzten Jahren ist eine zunehmende Antibiotika-Resistenz von H.p. festzustellen.

In einer rezent veröffentlichten österreichischen Studie wurde gezeigt, dass bei ca. 20 % aller H.p.-Stämme eine primäre Resistenz gegen Clarithromycin und bei ca. 13 % eine primäre Resistenz gegen Levofloxacin besteht.

Kann vor Beginn einer Eradikationstherapie keine Resistenztestung gemacht werden, werden in Österreich die beiden nachfolgend genannten Therapieregime als First-line Therapie empfohlen:

Bismut-Quadrupeltherapie:

PPI (2 × täglich in Standarddosierung)
+ 4 × täglich 3 Kapseln Pylera®, 10-14 Tage lang.

Eine Kapsel enthält 140 mg Bismutsubcitrat-Kalium, 125 mg Metronidazol und 125 mg Tetracyclin-Hydrochlorid.

Bei ausreichend langer Verabreichung (mindestens 10, besser 14 Tage lang) und entsprechender Compliance betragen die Eradikationsraten – unabhängig von der Metronidazol-Resistenz – deutlich mehr als 90 %.

alternativ

Konkurrenzierende Vierfachtherapie:

Amoxicillin 2 x 1 g
Clarithromycin 2 x 500 mg
Metronidazol 2 x 500 mg
PPI 2 x Standarddosierung
Therapiedauer: 14 Tage

Bei H.p.-Stämmen, die entweder gegen Clarithromycin und Metronidazol empfindlich oder nur gegenüber einem der beiden Wirkstoffe resistent sind, ist ebenfalls mit sehr hohen Eradikationsraten von mehr als 90 % zu rechnen. Bei gegenüber beiden Wirkstoffen resistenten Stämmen sinkt die Erfolgsrate auf ca. 50 %.

Clarithromycin haltige Therapie:

Eine Clarithromycin haltige Triple Therapie (French Triple: PPI – Clarithromycin – Amoxicillin; Italian Triple: PPI – Clarithromycin – Metronidazol) ist in Österreich aufgrund der aktuellen Resistenzlage nur nach Abschluss einer Clarithromycin Resistenz sinnvoll.

Empfehlungen nach erstem Therapieversagen:

- _ Nach erfolgloser Standard-Triple Therapie sollten eine Bismut-basierte Quadrupeltherapie oder eine kombinierte Vierfach-Therapie über 10–14 Tage erfolgen.
- _ Nach erfolgloser Bismut-basierter Quadrupeltherapie oder kombinierter Vierfach-Therapie wird eine Resistenzbestimmung und eine darauf basierende Therapie empfohlen.

Alternativ kann eine Fluorchinolon-haltige Vierfach-Therapie durchgeführt werden.

Eine Überprüfung des Therapieerfolges (frühestens 4, idealerweise 8 Wochen) nach Absetzen der Therapie (auch für PPI gilt eine mindestens 2-wöchige Therapiepause!) kann in der Regel mit nicht invasiven Verfahren (z. B. Stuhlantigentest) erfolgen. Bei MALT-Lymphom und Ulcus ventriculi ist eine endoskopische Nachkontrolle angezeigt.

SPEZIELLE ASPEKTE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

- _ Die chronische Gastritis ist im Kindesalter selten symptomatisch. Das Risiko für ein Ulcus ist geringer als bei Erwachsenen und Malignome kommen nicht vor. Die therapeutischen Möglichkeiten sind eingeschränkt und weniger wirksam als bei Erwachsenen. Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Beziehung zwischen der frühen H.p. Infektion und atopischen sowie allergischen Erkrankungen. Dieser potentiell positive Langzeiteffekt der H.p. Infektion muss gegen die möglichen Risiken einer späteren Ulcuskrankheit und eines Magenkarzinoms abgewogen werden.

- _ Tests auf H.p. sollen nur dann durchgeführt werden, wenn bei einem positiven Testergebnis eine Therapie vorgesehen ist. Eine Therapie zur Vermeidung von Komplikationen sollte erst im Erwachsenenalter durchgeführt werden.
 - _ Die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie wird bei Kindern und Jugendlichen restriktiver gehandhabt als bei Erwachsenen, nämlich bei Vorliegen sog. klinischer Alarmsymptome (z. B. Blutungen), in der Regel aber nicht bei funktionellen Beschwerden.
 - _ Im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung sollten neben Proben für histologische Untersuchungen v.a. bei Vorliegen eines Ulcus, von Erosionen oder einer Nodularität im Antrum auch Biopsiematerial für eine Kultur und Resistenzbestimmung entnommen werden.
 - _ Grundsätzlich sind auch bei Kindern der ¹³C-Atemtest und der monoklonale Stuhlantigentest mittels ELISA zum Nachweis einer Infektion geeignet. Allerdings bestehen nur sehr wenige Indikationen in der Primär-diagnostik (z. B. Elternteil mit Magenkarzinom), womit die Therapie-Erfolgskontrolle die Hauptindikation für nicht-invasive Tests darstellt.
 - _ Ulcus und Erosionen stellen – sofern H.p. positiv – klare Therapieindikationen dar. Im Falle einer alleinigen Gastritis muss eine Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.
 - _ Chronische Bauchschmerzen/Dyspepsie sollen nicht mit einem nicht-invasiven Test auf eine H.p. Infektion untersucht werden.
 - _ Eine H.p. Infektion bei Familienmitgliedern, Autoimmunerkrankungen (chron. ITP oder chron. Urtikaria) oder Wachstumsstörungen stellen keine Indikation für eine Diagnostik und Therapie dar.
 - _ Bei einer therapierefraktären Eisenmangelanämie und Ausschluss anderer bekannter Ursachen (z. B. Zöliakie, okkulte Blutungen, Parasitenbefall) sollte ein H.p. Nachweis versucht und ggf. eine Therapie durchgeführt werden.
 - _ Da bei Kindern und Jugendlichen zahlreiche Medikamente nur eingeschränkt zur Verfügung stehen, sollte eine Resistenztestung bereits vor der ersten Therapie durchgeführt werden.
 - _ Die Therapie der ersten Wahl ist eine am Antibiogramm orientierte Dreifachtherapie (siehe S. 14) mit an das Körpergewicht angepasster Dosierung über 14 Tage.
 - _ Liegt keine Resistenztestung vor, kann eine konkomitierende Vierfachtherapie verordnet werden.
 - _ Bei einer Infektion mit einem Keim, der sowohl gegen Clarithromycin als auch Metronidazol resistent ist oder bei Therapieversagen, ist eine Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum empfehlenswert.
 - _ Eine Überprüfung des Therapie-Erfolges sollte stets erfolgen.
- Quelle: Fischbach et al: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z. Gastroenterologie 2016; 54: 327–363

Herausgeber & Redaktion:

patholabs.at

Labor für Histologie und Zytologie
 Dr. Ulm Ges.m.b.H., FN 120684b
 1210 Wien, Kürschnergasse 6b
 (01) 256 18 13
 mail@patholabs.at
 www.patholabs.at

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser,
 Facharzt für Labormedizin und Innere Medizin
 Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl,
 Facharzt für klinische Mikrobiologie und Hygiene
 Univ.-Prof. Dr. Johann Feichtinger,
 Facharzt für Pathologie
 Stand: September 2020



patho labs.at

1210 Wien, Kürschnergasse 6b

(01) 256 18 13

mail@patholabs.at

www.patholabs.at

**MODERNSTE PATHOLOGIE-DIAGNOSTIK.
ALLE KASSEN UND PRIVAT.**

- Allgemeine Histopathologie
- Dermatohistopathologie
- Zytodiagnostik
- Molekularpathologie

