

Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion

Gerhard Treiber¹
 Manfred Kist²
 Ulrich Klotz³
 Ulrich Peitz¹
 Peter Malferttheiner¹

Klinische, mikrobiologische und pharmakologische Aspekte

Zusammenfassung

Die Behandlung der Helicobacter-pylori-Infektion ist heute für Indikationen wie Ulkuskrankheit und Risikokonstellationen nicht mehr umstritten. Eine Reihe weiterer Indikationen zur Therapie ist fakultativ und in individueller Risikoabwägung zu treffen. Vor Langzeitexposition mit NSAR/ASS ist die H.-pylori-Eradikation von Vorteil, bei bereits eingetretenen Komplikationen allerdings ist die zusätzliche Dauereinnahme eines Protonenpumpenhemmers (PPI) unerlässlich. Die Refluxösophagitis stellt keine Kontraindikation dar. Bei Dauereinnahme von PPI ist die H.-pylori-Eradikation indiziert. Die Eradikationstherapie erfolgt primär als einwöchige Dreifachtherapie (Säurehemmer plus Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol), optimalerweise individualisiert je nach Allergianamnese, individuell eingeschätzter Compliance und Kostenaspekten. Bei der Primärtherapie ist eine Resistenztestung nicht erforderlich, allerdings sollte die regionale Resistenzsituation bei der Wahl der Primärtherapie berücksichtigt werden. Bei Versagen der Primärtherapie empfiehlt sich eine

Vierfachtherapie (PPI, Tetracyclin, Metronidazol, Wismut), bei weiteren Fehlschlägen sollte eine resistenzgerechte, individuell angepasste Therapie durch einen Spezialisten erfolgen. Falls aus klinischer Indikation auf eine Endoskopie verzichtet werden kann, stehen nichtinvasive Tests zur Verfügung. Der Stuhl- und der Atemtest sind gleichwertig.

Schlüsselwörter: Helicobacter pylori, Therapie, Resistenz, Pharmakologie

Summary

Therapy of Helicobacter pylori

Peptic ulcer, early gastric cancer, familial risk for gastric cancer and associated atrophic gastritis are strong treatment indications for Helicobacter (H.) pylori eradication. Prior to exposition with aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drugs, H. pylori eradication is of benefit, however following complications due to NSAID's and aspirin, additional long term proton pump inhibitor (PPI) therapy is mandatory. Functional dys-

pepsia frequently detected in patients undergoing endoscopy for exclusion of organic disease is considered as an advisable indication. Esophageal reflux disease is not a contraindication. H. pylori eradication on the contrary is recommended for patients on long term PPI. First-line H. pylori therapy consists of a combination of PPI plus clarithromycin together with either amoxicillin or metronidazole bid (one week triple therapy). The choice of the primary regimen does not require individual assessment of H. pylori resistance but should consider the regional resistance pattern and needs to take into account individual patient factors such as compliance and history of drug allergies. In case of eradication failure, second-line therapy should be applied using a PPI-bismuth-metronidazole-tetracycline regimen. Further attempts should be managed by a qualified gastroenterologist, ideally guided by susceptibility testing of H. pylori. If endoscopy is not mandatory, diagnostic testing can be non-invasive (stool-antigen test or urea breath test).

Key words: Helicobacter pylori, treatment, resistance, pharmacology

Die Entdeckung und weitere Erforschung der Helicobacter-pylori- (H.-pylori-)Infektion während der letzten 20 Jahre hat nicht nur das Paradigma der Ulkspathogenese als primär säureinduzierte Erkrankung umgestoßen (69), sondern auch Einblicke in die kritische Rolle von H. pylori für die Entstehung des Magenkarzinoms gegeben (Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1740–1743, Heft 24) (7, 26, 27,

49, 63, 69, 74, 75, 80, 81, Kasten 1). Die Bedeutung der Helicobacter-pylori-Infektion hat auch durch zahlreiche weitere klinische Assoziationen und durch den modellhaften Charakter für Fragestellungen in der Grundlagenforschung zugenommen. Mehr als 3 500 Publikationen im Jahr 2002 sind ein Beleg dafür.

Das Wissen zu ordnen und den Fortschritt in die klinische Praxis einfließen zu lassen, wird in vielen Übersichtsartikeln und Leitlinien versucht. Es bleibt jedoch eine Herausforderung, die neuen Erkenntnisse konsequent in die Praxis umzusetzen. Dies geschieht immer noch nicht ausreichend, sei es aufgrund von fortbestehenden Unsicherheiten, scheinbaren ökonomischen Zwängen oder divergierenden Lehrmeinungen.

Rationale Diagnostik

Es stehen zahlreiche invasive und nichtinvasive Tests zur Verfügung. Unter dem Gesichtspunkt einer sinkenden Prävalenz (im Mittel 0,3 bis 1 Prozent Anstieg pro Lebensjahr, bei deutschen Jugendlichen nur noch 10 Prozent) werden besondere Anforderungen an die Treffsicherheit der Testverfahren gestellt (3, 44, 82). Die invasiven Tests beruhen auf Biopsieentnahmen während der Gastroduodenoskopie mit der Möglichkeit, in einer Untersuchung einen Urease-Schnelltest (HUT), eine Histologie und eine kulturelle Anzucht durchzuführen. Die nichtinvasiven Tests beinhalten den C₁₃-Harnstoff-Atemtest, den Stuhlantigen-ELISA und die Serologie. Für besondere Fälle kann auch ein Kapsel-Fadentest vorgehalten werden, bei

¹ Klinik für Gastroenterologie/Hepato-logie/Infektiologie, (Direktor: Prof. Dr. med. Peter Malferttheiner), Universität Magdeburg

² Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, (Direktor: Prof. Dr. med. Christian Bogdan) Abteilung Mikrobiologie und Hygiene, Nationales Referenzzentrum für Helicobacter pylori, Freiburg

³ Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie, (Direktor: Prof. Dr. med. Michel Eichelbaum), Stuttgart

dem eine Anzüchtung von *H. pylori* ohne Notwendigkeit der Endoskopie durchgeführt werden kann (45).

Für die klinische Praxis empfiehlt sich folgendes Vorgehen (49): Besteht aufgrund klinischer Kriterien (zum Beispiel Gewichtsabnahme, Blutungshinweis) eine Indikation zur Endoskopie, so sind Biopsien sowohl aus makroskopisch sichtbaren Läsionen (wie Magenulkus) als auch aus dem extraläsionalen Bereich der Magenschleimhaut zu entnehmen. Dabei sollten Biopsien jeweils aus der

mikrobiologische Kultur mit Empfindlichkeitstestung empfehlenswert, um eine möglichst gezielte Behandlung durchführen zu können und weitere erfolglose Therapieveruche zu vermeiden. Allerdings ist bislang eine zeitnahe Verfügbarkeit der Resistenzergebnisse durch die klassische mikrobiologische Anzüchtung nicht gegeben (ein bis zwei Wochen), wohl aber durch PCR-Techniken (19, 54) innerhalb von Stunden. Obwohl die Resistenztestung das klinische Management eindeutig verbessert, ist die Frage

verfahren notwendig (49). Dabei sind Atemtest und Stuhltest gleichwertig. Die relativ preisgünstige Serologie kann nach erfolgreicher Eradikation positiv bleiben. Sie eignet sich deshalb nur eingeschränkt und nur bei nicht vorbehandelten Patienten für die Primärdiagnostik. In Sondersituationen, wie Zustand nach Magenteilresektionen, sollten nur biopsische Tests, hingegen bei Kontraindikation gegen Biopsieentnahme (nicht korrigierbare Gerinnungsstörung) nichtinvasive Tests angewendet werden. Eine Eradikationskontrolle sollte vorzugsweise mindestens zwei Wochen nach Absetzen der Therapie nichtinvasiv erfolgen (Ausnahme: Indikation zur Reendoskopie wie zum Beispiel Magenulzera).

Kasten 1

Therapieindikationen bei *Helicobacter pylori* (modifiziert nach 49)

Gesicherte Indikationen	Wissenschaftliche Evidenz
Duodenalulkus/Magenulkus (aktiv oder nicht, einschließlich der komplizierten Ulzera)	1
Malt-Lymphom (niedrig maligne)	2
Atrophische Gastritis	2
Zustand nach partieller Magenresektion (bei Magenkarzinom, peptischem Ulkus)	3
Verwandte 1. Grades von Patienten mit Magenkrebs	3
Ratsame Indikationen	Wissenschaftliche Evidenz
Funktionelle Dyspepsie	2
Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)	3
Nichtsteroidale Antirheumatika	2
Patientenwunsch	4

1 = höchster Evidenzgrad; 4 = niedrigster Evidenzgrad

Antrum- und Corpusregion für einen Urease-Schnelltest und eine Histologie entnommen werden. Falls anamnestisch eine antimikrobielle Vorbehandlung der *H. pylori*-Infektion auszuschließen ist, kann mit einer ausgesprochen günstigen Resistenzsituation der Erreger gerechnet werden (Daten aus Deutschland: Metronidazol-Resistenz 15 bis 30 Prozent, Clarithromycin-Resistenz 3 Prozent, Doppelresistenz gegen Metronidazol und Clarithromycin 3 Prozent [34, 83]). Auf eine Biopsieentnahme zur Kultur und Empfindlichkeitstestung kann in diesem Fall verzichtet werden. Nach einem vorausgegangenen Eradikationsversuch, insbesondere wenn Metronidazol im Therapieschema enthalten war, ist mit einem hohen Prozentsatz (mehr als 50 Prozent) von Doppelresistenzen gegen Metronidazol und Clarithromycin zu rechnen (51, 61). In diesen Fällen ist eine

der Kosteneffizienz noch nicht abschließend zu beantworten (4, 10, 77). Eine Steigerung der Ausbeute der kulturellen Untersuchung konnte auch dadurch erzielt werden, dass die für den HUT-Test vorgesehenen Biopsien engmaschig beobachtet werden: Im positiven Fall (Farbumschlag) werden die Proben aus dem HUT-Medium herausgenommen, in ein Transportmedium (zum Beispiel Portagerm) eingebracht und umgehend mikrobiologisch weiter verarbeitet. Innerhalb eines Zeitintervalls von vier Stunden bis zum Farbumschlag nach initialer Entnahme erscheint dieses Vorgehen nach eigenen Untersuchungen sinnvoll (32, Grafik 1).

Ist ein Patient jünger als 45 Jahre und zeigt er keine Alarmsymptome (das heißt ein Malignom ist eher unwahrscheinlich) oder ist eine Endoskopie anderweitig nicht indiziert, so sind nichtinvasive Test-

Häufige Fehler in der Diagnostik

Eine Diagnostik unter laufender Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI), Antibiotika oder Wismut führt zu falschnegativem Testergebnis. Hier sollte ein mindestens zweiwöchiges therapiefreies Intervall vor Testung angestrebt werden (Antazida oder H₂-Rezeptorantagonisten interferieren hingegen nicht).

Bei invasiver Testung ist eine Biopsieentnahme nur im Antrum unzureichend, weil speziell bei geringer Säureproduktion (medikamentös induziert oder chronisch-atrophische Gastritis) eine Verschiebung der *H. pylori*-Keimdichte zur Corpus-/Fundusregion beobachtet wird. Dieses Problem kann durch eine Biopsie aus Corpus und Fundus vermieden werden.

Bei Vorliegen eines negativen Tests in der akuten Blutungssituation (62) sollte eine Wiederholung nach Ausheilung der Läsionen und zweiwöchiger Therapiepause vorgenommen werden.

Sollten bakterizide Entschäumer vor Biopsieentnahme verwendet worden sein, kann der *H. pylori*-Status fälschlich negativ ausfallen.

Rationale Indikationsstellung

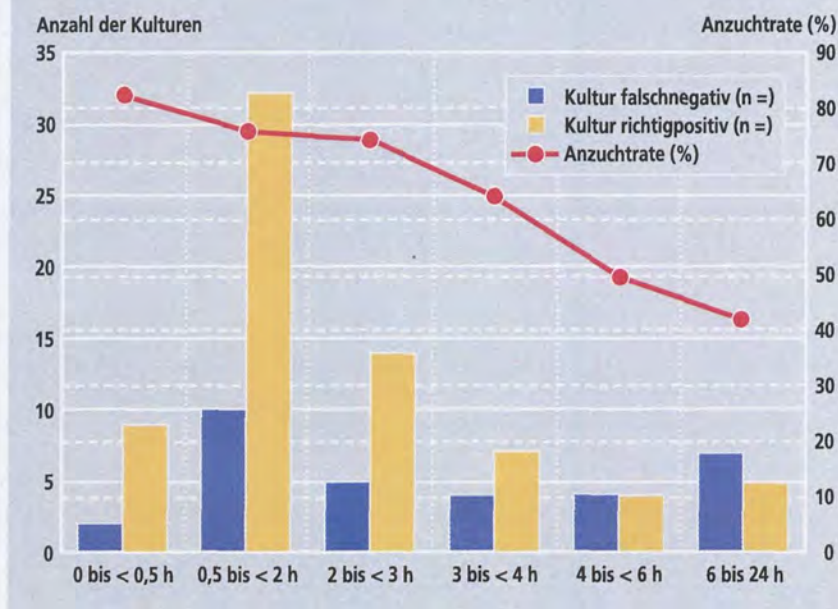
Aufgrund der Studiendaten hat sich eine Unterteilung in gesicherte und ratsame Indikationen zur Therapie durchgesetzt (49; Kasten 1).

Gesicherte Indikationen – Hierzu zählt die Ulkuserkrankung (Ulcus ventriculi, -duodeni), bei der die erfolgreiche H.-pylori-Eradikation mit einer beschleunigten Ulkusheilung und einer stark verminderten Rezidivrate einhergeht (Tabelle). Bei Ulkusblutung soll erst zum Zeitpunkt des Kostaufbaus mit der Eradikation der H.-pylori-Infektion begonnen werden. Eine weitere Therapieindikation ist die atrophische Gastritis, die als Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms gilt, wenngleich es Stadien der Erkrankung gibt, bei denen die alleinige Eradikation das Fortschreiten einer Kanzerogenese nicht mehr entscheidend beeinflussen kann („point of no return“). Weiterhin zählen zu den gesicherten Indikationen das relativ seltene MALT-Lymphom sowie die erstgradige Verwandtschaft zu Patienten, die ein Magenkarzinom aufwiesen und/oder eine erfolgte Magenoperation beziehungsweise Mukosektomie wegen Magenkarzinom hatten; eng assoziiert ist häufig eine „Risiko-Gastritis“ (Entzündung der Schleimhaut in Corpus > Antrum bei fehlender PPI-Medikation). Polymorphismen in Genen von Entzündungsmediatoren (Interleukin [IL]-1beta, TNF-alpha) sind mit einem Risiko für die Kanzerogenese bei bestehender H.-pylori-Infektion verbunden, aber für die Therapieentscheidung in der Praxis bislang ohne Relevanz (11, 12, 15, 17, 35, 47, 48, 55, 56, 57, 70, 84).

Ratsame Indikationen – Diese erstrecken sich auf die H.-pylori-assoziierte funktionelle Dyspepsie (FD) und auf eine H.-pylori-Infektion bei gleichzeitiger Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) beziehungsweise nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

H.-pylori-Infizierte haben ein (1,6-fach) erhöhtes Risiko, an FD zu leiden, wie sich aus einer epidemiologischen

Grafik 1



Anzuchtrate von H. pylori aus dem Gel des Ureaseschnelltests in Abhängigkeit von Zeitintervall zwischen initialer Biopsieentnahme und positivem Farbumschlag

Metaanalyse ableiten lässt (31). Interventionsstudien, zusammengefasst in zwei Metaanalysen (43, 58), und danach publizierte Einzelstudien (9, 50, 53) haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Eine langfristige Symptombesserung über den Placeboeffekt hinaus darf realistisch bei 4 bis 9 Prozent der Behandelten (NNT mindestens 15) erwartet werden. Eine Reihe von Gründen spricht jedoch für die H.-pylori-Eradikation: So weisen auch therapeutische Alternativen (wie alleinige PPI-Gabe) keine besseren Ergebnisse auf und bedürfen zudem der Dauermedikation. Große Studien mit PPI (Omeprazol und Lansoprazol) brachten im Vergleich zu einem Placebo in gleicher Größenordnung bei 8 bis 10 Prozent der Patienten ein Mehr an

Beschwerdefreiheit (16, 71). Ein Ansatz wäre, Subgruppen zu identifizieren (79), die besonders von einer H.-pylori-Eradikationstherapie profitieren (Voraussetzungen wären: vorhandene H.-pylori-Virulenzfaktoren, keine gleichzeitige ASS/NSAR-Einnahme, kein relevanter Nikotin- sowie Alkoholkonsum). In der klinischen Praxis führt eine nachgewiesene H.-pylori-Infektion jedoch zu einer therapeutischen Intervention, weil dem Patienten schwer klarzumachen ist, warum er nicht therapiert werden soll (49). Schließlich beschleunigen aktuelle Berechnungen dem so genannten „test and treat“-Konzept bei jungen dyspeptischen Patienten Kosteneffizienz (9, 53, 77).

Weiterhin viel Diskussion gibt es um die Interaktion zwischen H. pylori und

Tabelle

Therapienutzen*: Mittlere Heilungs- beziehungsweise Rezidivraten je nach Ulkustyp und Helicobacter-pylori-Eradikationserfolg

Eradikationserfolg	GU-Abheilung	DU-Abheilung	GU-Rezidiv	DU-Rezidiv
H.-pylori-negativ	87,5 %	94,5 %	12 %	8 %
H.-pylori-positiv	72,5 %	75,6 %	47 %	58 %
Signifikanz	< 0,01	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Absolute Differenz	15 %	19 %	35 %	50 %

* Treiber G: Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. Praxis 2000; 89: 958–962; GU, Magenulkus; DU, Duodenalulkus

der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) (52). Epidemiologische Studien zur Prävalenz von *H. pylori* bei GERD sind uneinheitlich, etwa 25 Prozent der GERD-Patienten in Deutschland sind auch von der *H. pylori*-Infektion betroffen. Die in einigen Studien (13, 23, 39, 65, 72) aufgeworfene Frage, ob es durch Eradikation von *H. pylori* zu einem häufigeren Neuauftreten der Refluxerkrankung oder einer Verschlechterung der vorbestehenden Refluxsymptomatik kommt, kann zum Teil durch methodische Unterschiede (pH-Kriterien versus endoskopische versus klinische Parameter), die diesen Studien zugrunde lagen, ebenso erklärt werden, wie durch die Beobachtung, dass *Helicobacter*stämme mit dem Virulenzfaktor CagA zur „natürlichen Säuresekretionshemmung“ via IL-1beta führen und somit indirekt vor GERD schützen (nur in retrospektiven Studien erhoben). Damit verknüpft ist die Beobachtung, dass *H. pylori*-positive-Individuen besser auf Säuresuppression durch PPI/H₂-Blocker ansprechen als *H. pylori*-negative beziehungsweise *H. pylori*-positive nach Eradikation (33, 39, 86). Allerdings ist bei der hohen säurehemmenden Potenz von PPI dieser verstärkte Effekt klinisch in der Regel nicht relevant. In neueren größeren Untersuchungen konnte eine Verschlechterung von GERD oder ein häufigeres Neuauftreten nicht bestätigt werden (38, 59, 68).

Für die Praxis kann daher das Fazit gezogen werden, dass eine Refluxerkrankung per se keine Kontraindikation für eine Eradikationstherapie ist, wenn eine gesicherte oder zumindest ratsame Indikation für diese besteht (49).

Im Gegensatz dazu herrscht bei Befürwortern wie Gegnern einer *H. pylori*-Eradikation Übereinstimmung darüber, dass ASS/NSAR und die *H. pylori*-Infektion unabhängige Risikofaktoren für die Ulkuserkrankung sind (29). Interessanterweise nahm die Zahl der Ulkuserkrankungen in England/Wales trotz ver-

mehrt durchgeführter *H. pylori*-Eradikation zwischen 1989 bis 1999 bei Männern im Mittel um 9, bei Frauen im Mittel um 6 Prozent zu. Blutungen nahmen um 15 beziehungsweise 10 Prozent sogar noch stärker zu, lediglich die Zahl der Ulkuserkrankungen nahm ab (25). Dies ist deswegen so brisant, weil vor allem ältere multimorbide Patienten betroffen sind, die ASS/NSAR und Antikoagulanzen vom Phenprocoumontyp aus medizini-

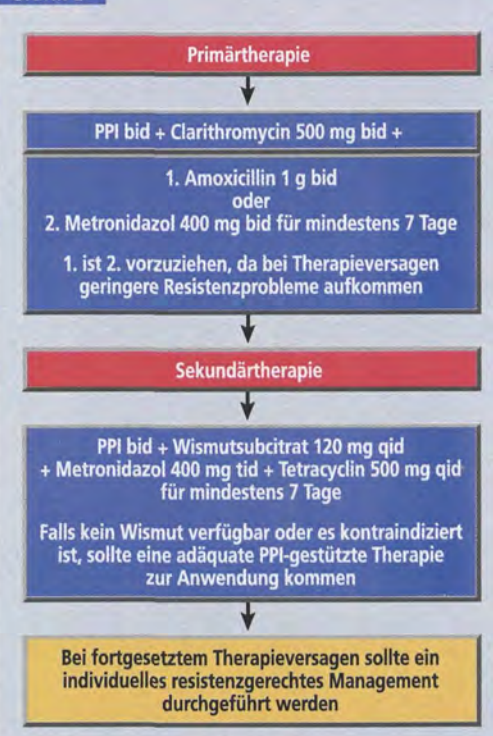
tive Studien, die zeigen, dass die *H. pylori*-Eradikation im Vergleich zu einem Placebo zu einer absoluten Risikominde- rung von mehr als 20 Prozent für die Ent- wicklung von Ulzera bei gleichzeitiger NSAR-Einnahme führt, dass aber die al- leinige Eradikation schlechter als eine Dauerprophylaxe mit PPI abschneidet (14 Prozent absolute Differenz). Im Ge- gensatz dazu scheint die Keimbeseitig- ung bei ASS-Einnahme mit absolut ei- nem Prozent Unterschied weniger wirk- sam (5, 6, 8, 24, 41, 42, 85).

Hinsichtlich anderer Indikationen be- sagt die eindeutige Stellungnahme der Maastricht-2-Konsensus-Konferenz in Übereinstimmung mit dem Übersichts- artikel von Leontiadis et al. (46), dass so genannte extraintestinale Manifestatio- nen, die verschiedentlich mit *H. pylori*- Infektionen in Zusammenhang gebracht wurden, keine Indikation zur Eradikati- on darstellen. Einzelfallausnahmen kön- nen gemacht werden für Patienten mit Erkrankungen wie chronische Urtikaria und Anämie/Autoimmunthrombozyto- penie nach Ausschluss aller anderen Ur- sachen.

Synopsis der derzeitigen Indikationsstellung

Ulkuskrankheit, geplante Therapie mit NSAR/ASS und Risikokonstellationen (corpusprädominante Gastritis mit/ohne Atrophie, Familienanamnese, Magen- karzinom/-lymphom) sind klare oder rat- same Indikationen für eine Eradikati- onstherapie. Für junge Patienten mit dys- peptischen Beschwerden ist die „Test and Treat“-Strategie eine empfehlens- werte Option. Eine antimikrobielle oder säuresekretionshemmende Vorbehand- lung ist bei der Diagnostik zu beachten. Die *H. pylori*-Eradikation ist auch für die Behandlung von Patienten mit funk- tioneller Dyspepsie zu empfehlen. Pati- enten mit *H. pylori*-Infektion und bereits eingetretenen Komplikationen durch NSAR und Aspirin sollten zusätzlich zur *H. pylori*-Eradikation mit PPI behandelt werden. Andere Indikationen sind noch für individuelle Interpretationen offen. Die Refluxösophagitis ist keine Kontra- indikation für eine *H. pylori*-Therapie. Eine Eradikation wird sogar empfo- len, wenn eine Langzeittherapie mit PPI

Grafik 2



Algorithmus der Therapie bei Helicobacter-pylori-Infektionen PPI; Protonenpumpenhemmer; bid, bis in die (zweimal täglich); tid, ter in die (dreimal täglich); qid, quater in die (viermal täglich)

schers Indikation häufiger benötigen. Andererseits findet man gerade in dieser Altersgruppe die höchste *H. pylori*-Prävalenzrate in der Bevölkerung (Kohorteneffekt). Es wurde in einer Metaanalyse geschätzt, dass bei *H. pylori*-negativen Individuen die NSAR-Einnahme das relative Risiko für unkomplizierte Ulzera um das 19fache erhöht, die *H. pylori*-Infektion hingegen bei Individuen ohne NSAR-Medikation um das 18fache. Kommen beide Faktoren zusammen, stieg das relative Risiko für unkomplizierte Ulzera um das 61fache (1). Bestätigt wird diese Analyse durch prospek-

durchgeführt wird (erhöhtes Risiko der Entwicklung einer atrophischen Gastritis).

Die *H. pylori*-Infektion stellt ein bedeutendes Risiko für mögliche spätere Komplikationen, wie Ulkus und insbesondere das Magenkarzinom, dar. In diesem Sinn bietet die Eradikation eine Chance zur Prävention.

Rationale Therapie der *H. pylori*-Infektion

Das angestrebte Therapieziel ist eine Eradikationsrate von 90 Prozent oder mehr (49, 75): Dieses wird unter Beachtung wichtiger Einflussfaktoren durch eine so genannte Dreifach- oder Vierfachtherapie (Säurehemmer plus Wismut und zwei Antibiotika) in den meisten Fällen erreicht. Die Gründe für eine Säurehemmung in Verbindung mit Antibiotika liegen darin, dass es einerseits zu einer Volumenreduktion des Magensaftes und damit einer lokal relativ höheren Antibiotikakonzentration im Mukus kommt, andererseits die chemische Stabilität und damit die Verfügbarkeit von Amoxicillin und Clarithromycin verbessert wird (14, 20, 12). Neueste Untersuchungen haben gezeigt, dass *H. pylori* bei Aufhebung des pH-Gefälles im Magenschleim orientierungslos wird und somit leichter aus der Mucosa abgeschwemmt werden kann (66). Bei einem unkomplizierten kleinen Ulcus duodeni ohne weitere Risikofaktoren (wie ASS, NSAR, Steroide, älter als 70 Jahre) ist die alleinige Eradikation wahrscheinlich ausreichend und erfordert keine fortgesetzte vier- bis achtwöchige Säuresuppression wie bei Magenulzera oder komplizierten Ulzera (49, 74), solange das verwendete Therapieschema effektiv genug ist (Erfolgsrate größer als 90 Prozent).

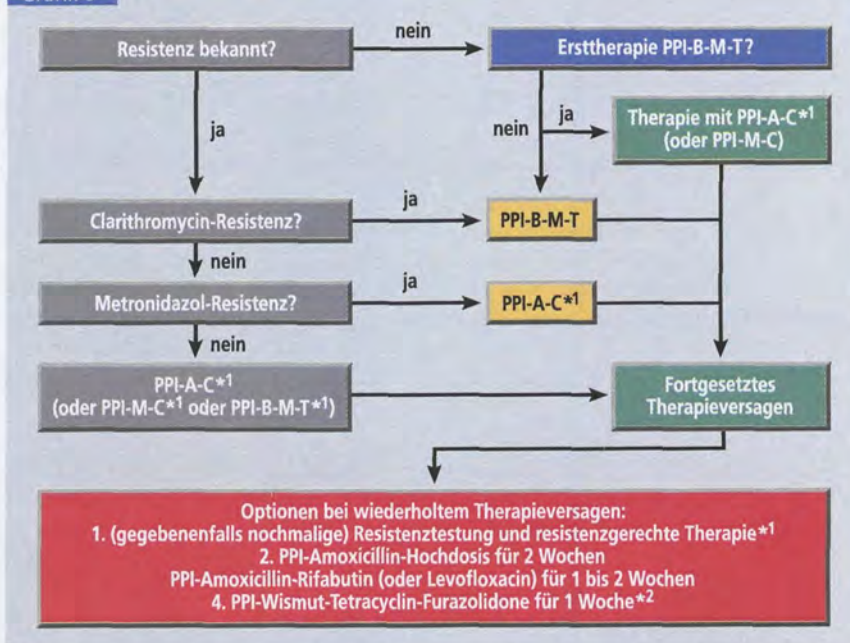
In Europa gilt als Empfehlung in der Primärtherapie der *H. pylori*-Infektion die Kombination PPI-Amoxicillin-Clarithromycin (49, 75, *Grafik 2*), alternativ auch PPI-Metronidazol-Clarithromycin. Wegen der besonderen Eigenschaften der einzelnen Therapieformen (*Grafik 2*) gilt die primäre Präferenz PPI-Amoxicillin-Clarithromycin, weil bei diesem Schema die Entstehung von Mehrfachresistenzen weniger wahrscheinlich ist. Eine laufende „Sentinelstudie“ zur Resistenzentwicklung in Deutschland lässt bisher

klar erkennen, dass die Resistenzsituation bei nicht vorbehandelten Patienten sehr gut ist (34), wohingegen bei erfolglos Vorbehandelten, bei denen Metronidazol in der Primärtherapie eingesetzt wurde, in mehr als der Hälfte der Fälle eine Doppelresistenz gegen Metronidazol und Clarithromycin zu beobachten war (61). Die Kombination PPI-Metronidazol-Clarithromycin hat den Vorteil, dass die Therapie aufgrund der niedrigeren

91,9 Prozent und bei PPI-Wismut-Tetracyclin-Metronidazol 71,9 Prozent (76).

Bei einem Therapieversagen wird einhellig eine einwöchige Vierfachtherapie (PPI-Wismut-Tetracyclin-Metronidazol) empfohlen (49, *Grafik 2*). Befunde der zitierten deutschen „Sentinelstudie“ und andere Daten (4, 10, 34, 61, 77) lassen hingegen bereits nach einer einmalig erfolglosen Vorbehandlung die Durchführung einer Sensibilitätstestung mit

Grafik 3



Vorgehen bei Versagen der Primärtherapie (resistenzbasiert). *1, besonders im Fall der Kombination PPI-Amoxicillin-Clarithromycin sollte außerhalb der Primärtherapie über 10–14 Tage behandelt werden. *2, Furazolidone in Deutschland nicht direkt erhältlich. PPI-A-C, Amoxicillin-Clarithromycin; PPI-M-C, Metronidazol-Clarithromycin, PPI-B-M-T, Wismutsubcitrat-Metronidazol-Tetracyclin

(28, 73) Clarithromycindosierung (2 × 250 mg) kostengünstiger ist, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergien und Diarrhöen durch das Fehlen von Amoxicillin geringer ist und dass eine kürzere Therapiedauer als sieben Tage (beispielsweise bei schlechter Compliance) wegen der geringen Metronidazol-Resistenzquote bei nicht Vorbehandelten häufig noch mit akzeptablen Erfolgsraten einhergeht. So betrug in einer Literaturübersicht der Autoren der Eradikationserfolg bei Therapieregimen, die kürzer als sieben Tage waren, die Erfolgsrate bei PPI-Clarithromycin-Amoxicillin 62,1 Prozent, bei PPI-Clarithromycin-Metronidazol 84,1 Prozent, bei PPI-Clarithromycin-Amoxicillin-Metronidazol

anschließend gezielter Therapie als sinnvoll erscheinen. Eine weitere Therapie bei erneutem Versagen (*Grafik 3*) sollte jedoch obligat resistenzgesteuert erfolgen (Anzüchtung vor Ort oder Versand in Speziallabor via Portagerm-Transportmedium). Falls keine Makrolidresistenz vorliegt, kann nach erfolgloser Vorbehandlung gegebenenfalls erneut mit PPI-Amoxicillin-Clarithromycin therapiert werden. Dann wird allerdings eine längere Therapiedauer von 14 Tagen empfohlen. Alternativ kann eine PPI-Amoxicillin-Hochdosiskombination (PPI in dreimal täglich doppelter Standarddosis, Amoxicillin 3 × 1 g) zwei Wochen lang oder eine PPI-Amoxicillin-Rifabutin-Kombination für ein bis zwei

Wochen versucht werden. Die Erfolgsraten liegen um 70 bis 80 Prozent (49, 75). In Deutschland nicht verfügbar ist eine wirksame Kombination mit PPI-Wismut-Tetracyclin-Furazolidone (18, 30, 78); das letzt genannte Antibiotikum muss über die internationale Apotheke bezogen werden. PPI-Amoxicillin-Levofloxazin wurde noch nicht in großem Umfang getestet (60, 64), kann aber ebenso erwogen werden. Jedoch lässt die Sentinelstudie seit 2001 eine stetige Zunahme der Fluorchinolonresistenz erkennen (aktuell etwa 10 Prozent). Alle Drittlinientherapien (das heißt nach zweifachem Versagen) sollten nach Möglichkeit dem damit vertrauten Spezialisten überlassen bleiben, um unnötige weitere Fehltherapien zu vermeiden.

Weitere gesicherte Einflussfaktoren (allerdings bislang ohne routinemäßige Verfügbarkeit der Testung) auf den Therapieerfolg sind:

- Das Ausmaß der Metabolisierung von PPI durch das polymorphe Enzym Cytochrom P4502C19. Dieser genetisch determinierte Abbau bewirkt bei langsamen Metabolisierern (diese besitzen ein oder zwei defiziente Allele für das entsprechende Enzym) höhere Serumkonzentrationen an PPI.

Dadurch verstärkt sich die Säuresuppression und die Eradikationsrate verbessert sich (möglicherweise auch durch die beschriebene Desorientierung des Erregers) bei omeprazol- und lansoprazolhaltigen Therapien im Durchschnitt um 18 Prozent. Dieser Effekt wurde bei Rabeprazol nicht in diesem Ausmaß beobachtet. Für Pantoprazol existieren keine und für Esomeprazol nur spärliche Daten, die für diese PPI derzeit keine abschließende Stellungnahme erlauben (37, 67).

- Die Dyspepsiepatienten sprechen schlechter auf eine Eradikation an als Ulkuspatienten. Bei letzteren kommen häufiger H.-pylori-Stämme vor, die den Virulenzfaktor CagA besitzen, der mit einer verstärkten entzündlichen Abwehrreaktion einhergeht und möglicherweise dadurch eine antimikrobielle Eradikation begünstigt. In diesem Zusammenhang wurde eine Verbesserung der Eradikation im Durchschnitt um 16 Prozent beobachtet. Einschränkend muss erwähnt werden, dass dieser Effekt bei hoch effektiven Drei- und

Kasten 2

Häufige Fehler in der Therapie

- Nichtetabliertes Regime („Eigenbau“), unzureichende Dosis und/oder Therapiedauer,
- Therapie ohne Infektionsnachweis,
- unterlassene Eradikationskontrolle,
- nach Eradikationsversagen nochmalige Anwendung desselben Regimes ohne Resistenztestung,
- nach Eradikationsversagen Beibehaltung der Substanzgruppe, lediglich Wechsel der Einzelsubstanz ohne Berücksichtigung einer Gruppenresistenz (Beispiel: Roxithromycin statt Clarithromycin bei vorhandener oder induzierter Makrolidresistenz),
- unterlassene Resistenztestung nach Therapieversagen.

Vierfachtherapien deutlich geringer ausgeprägt ist (51).

- Während eine Makrolidresistenz ein eindeutiger negativer Einflussfaktor ist, sind die Verhältnisse bei der Metronidazolresistenz komplexer. Das Ausmaß der Resistenz ist einerseits von der mikrobiologischen Methodik abhängig, kann durch klinische Begleitfaktoren wie Rauchen beeinflusst und interessanterweise partiell durch eine Dosiserhöhung „überwunden“ werden (21; Eradikationsdifferenz durch Verdoppelung der Dosis von 800 auf 1 600 mg/d von bis zu 21 Prozent, allerdings auch höhere Nebenwirkungen).

- Indirekt tragen Alter und Nierenfunktion mit dazu bei, dass bei gleicher verabreichter Dosis unterschiedlich hohe Serumspiegel der meisten Medikamente beobachtet werden (2, 36).

Häufige Fehler in der Therapie sind in *Kasten 2* zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

Ulkuskrankheit, Therapie mit ASS/NSAR und Risikokonstellationen (corpusprädominante Gastritis, Familienanamnese mit Magen-Ca) sind unbestrittene beziehungsweise ratsame Indikationen zur Eradikationstherapie. Alle anderen Indikationen (wie Dyspepsie) sind derzeit in individueller Risikoabwägung zu treffen. Eine Refluxösophagitis ist keine Kontraindikation, bei Langzeit-PPI-Einnahme ist die Eradikation zu empfehlen. Die Therapie erfolgt primär

als Dreifachtherapie, optimalerweise individualisiert, je nach Allergiesituation, Kostenaspekten und Compliance. Eine Empfindlichkeitsprüfung ist bei Primärtherapie nicht erforderlich, die zu erwartende regionale Resistenzsituation ist aber für die Wahl der Ersttherapie ausschlaggebend. Bei Versagen der Primärtherapie sollte eine Vierfachtherapie veranlasst werden. Falls diese immer noch erfolglos ist, empfiehlt sich eine Therapie entsprechend dem Antibiogramm durch einen Spezialisten.

Es sollte eine adäquate Diagnostik vor und nach Therapie erfolgen (aber auch keine Diagnostik ohne klinische Konsequenz), das heißt, mindestens zwei Wochen vor geplanter Diagnostik keine Gabe von PPI, Wismut oder Antibiotika-präparaten. Falls nicht aus klinischer Indikation eine Endoskopie durchgeführt wird, sind nichtinvasive Test zu bevorzugen, der Stuhlantigen-ELISA und der C₁₃-Harnstoff-Atemtest sind gleichwertig. Die kostengünstige Serologie ist nur unter Berücksichtigung einer eventuell durchgeführten antimikrobiellen Vorbehandlung verwertbar und damit für eine Eradikationskontrolle in der Regel wenig hilfreich.

Spezielle Diagnostik wie Immunoblot oder PCR zum schnellen Nachweis von Virulenzfaktoren/Resistenzmuster beziehungsweise des CYP2C19-Genotyps könnten helfen, die Therapieindikation beziehungsweise den Therapieerfolg zu verbessern, sind aber in der Routine noch nicht verfügbar.

Prof. Kist hat Vortragshonorare für Fortbildungen von den Firmen AstaZeneca und Altana GmbH erhalten. Die übrigen Autoren haben keinen Interessenkonflikt angegeben.

Manuskript eingereicht: 6. 7. 2004, revidierte Fassung angenommen: 12. 5. 2005

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1883–1888 [Heft 26]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit2604 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Peter Malfertheiner
Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Treiber
Klinik für Gastroenterologie/Hepatology/Infektiologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: peter.malfertheiner@medizin.uni-magdeburg.de
gerhard.treiber@medizin.uni-magdeburg.de

Literaturverzeichnis Heft 26/2005, zu:

Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion

Gerhard Treiber¹
 Manfred Kist²
 Ulrich Klotz³
 Ulrich Peitz¹
 Peter Malfertheiner¹

Klinische, mikrobiologische und pharmakologische Aspekte

Literatur

- Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al.: Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116:1305-9.
- Ammon S, Treiber G, Kees F et al.: Influence of age on the steady state disposition of drugs commonly used for the eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 759-66.
- Bergey B, Marchildon P, Peacock J et al.: What is the role of serology in assessing Helicobacter pylori eradication? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 635-9.
- Breuer T, Graham D: Costs of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 725-9.
- Chan F, Sung J, Chan S, et al.: Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-9.
- Chan F, Sung J, Suen B et al.: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
- Chan F, Leung W: Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-41.
- Chan F, To K, Wu J et al.: Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
- Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJO, Sinclair P et al.: Economic evaluation of H.pylori eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of H. pylori positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 349-58.
- Dore M, Leandro G, Realdi G et al.: Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy - a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 68-76.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
- El-Omar E, Rabkin C, Gammon M et al.: Increased risk of noncardia gastric cancer associated with pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193-1201.
- El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al.: Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45: 181-5.
- Erah P, Goddard A, Barrett D et al.: The stability of amoxicillin, clarithromycin, and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 39: 5-12.
- Figueiredo C, Machado J, Pharoah P et al.: Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-7.
- Finney JS, Kinnersley N, Hughes M et al.: Meta-analysis of anti-secretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-20.
- Furuta T, El-Omar E, Xiao F et al.: Interleukin 1 polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123: 92-105.
- Gisbert J, Calvet X, Bujanda L et al.: 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple Helicobacter pylori treatment failures. *Helicobacter* 2003; 8: 90-94.
- Glockner E, Kist M.: Rapid detection of point mutations in the gyrA gene of Helicobacter pylori conferring resistance to ciprofloxacin by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR approach. *J Clin Microbiol* 2004 (in press).
- Goddard A, Jessa M, Barrett D et al.: Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996; 111: 358-67.
- Graham DY: Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; Suppl. 118: S2-8.
- Gustavson L, Kaiser J, Edmonds A et al.: Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2078-83.
- Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al.: High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 729-35.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al.: Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter eradication for Lesion Prevention.* *Lancet* 1998; 352: 1016-21.
- Higham J, Kang JY, Majeed A: Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50: 460-4.
- Howden C, Hunt R: Guidelines for the management of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y et al.: Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
- Huang J, Hunt R: The importance of clarithromycin dose in the management of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 857-64.
- Huang J, Sridhar S, Hunt R: Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
- Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L et al.: Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of Helicobacter pylori resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1277-82.
- Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F: Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 1040-4.
- Jaup B, Stenquist B, Brandberg A: Helicobacter pylori culture from a positive, liquid-based urease test for routine clinical use: a cost-effective approach. *Helicobacter* 2000; 5: 22-3.
- Kim J, Park S, Kim J et al: The effects of nocturnal acid breakthrough on helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2002; 7: 331-6.
- Kist M, Glockner E: Helicobacter pylori Infektionen: Resi-Net - eine bundesweite Sentinelstudie zur Resistenzentwicklung. *Epidemiologisches Bulletin* 2003/47: 389-391.
- Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
- Klotz U: Pharmacokinetic considerations in the eradication of Helicobacter pylori. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243-270.
- Klotz U, Schwab M, Treiber G: CYP2C19 Polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2-8.

38. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC et al.: Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12–20.
39. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U et al.: *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1996; 110: 725–32.
40. Labenz J, Blum A, Bayerdoerffer E, et al.: Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442–7.
41. Labenz J, Blum A, Bolten W et al.: Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51: 329–35.
42. Lai K, Lam S, Chu K et al.: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033–8.
43. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty B: Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia – A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361–369.
44. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P: Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2001; 19: 116–22.
45. Leodolter A, Wolle K, von Arnim U, Kahl S, Treiber G, Ebert M, Peitz U, Malfertheiner P: Breath and string test: a diagnostic package for the identification of treatment failure and antibiotic resistance of *H. pylori* without the necessity of upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 584–586.
46. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1999; 159: 925–40.
47. Lundell L, Miettinen P, Myrcoled HE, et al.: Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319–26.
48. Machado JC, Pharoah P, Sousa S et al.: Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823–829.
49. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain et al.: Current concepts in the management of *H. pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–80.
50. Malfertheiner P, Moessner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, Demleitner K, Fuchs W: *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615–25.
51. Malfertheiner P, Peitz U, Treiber G: What constitutes failure for *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Suppl. B): 53B–57B.
52. Malfertheiner P: *H. pylori* eradication does not exacerbate gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53: 312–3.
53. Manes G, Menchise A, De Nucci C et al: Empirical prescribing for dyspepsia. Randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003; 326: 1118.
54. Matsumura M, Hikiba Y, Ogura K et al: Rapid detection of mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* that confers resistance to clarithromycin treatment to the bacterium. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 691–695
55. McColl KEL, Murray LS, Gillen D: Omeprazole and accelerated onset of atrophic gastritis. *Gastroenterology* 2000; 118: 239.
56. Meining A, Bayerdörffer E, Müller P et al.: Gastric carcinoma risk index in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 1998; 432: 311–4.
57. Meining A, Riedl B, Stolte M: Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 770–3.
58. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al.: Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321: 659–64.
59. Moayyedi P, Bardhan C, Young L et al.: *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120–6.
60. Nista EC, Candelli M, Cremonini F et al.: Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 627–33.
61. Peitz U, Sulliga M, Wolle K et al.: High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 315–24.
62. Peitz U, Leodolter A, Wex T et al.: Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 141–6.
63. Penston G: Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 469–86.
64. Perri F, Festa V, Merla A et al.: Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 815–20.
65. Peters FT, Kuipers EJ, Ganesh S, et al.: The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 921–6.
66. Schreiber S, Konradt M, Groll C et al.: The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 5024–9.
67. Schwab M, Schäffeler E, Klotz U, Treiber G. CYP2C19 polymorphism is a major predictor of treatment failure in caucasians using lansoprazole based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 201–209.
68. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J et al.: *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738–42.
69. Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175–86.
70. Sung J, Wai K, Leung WK, Go M, et al.: Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729–35.
71. Talley N, Meineche-Schmidt V, Pare P et al.: Effect of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055–65.
72. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A: The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 915–20.
73. Treiber G: The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 246–5.
74. Treiber G, Lambert J: The impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1080–4.
75. Treiber G: Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. *Praxis* 2000; 89: 958–62.
76. Treiber G: Treating *Helicobacter pylori* shorter than one week – a real future perspective? *Z Gastroenterol* 2000; 38: 807–12.
77. Treiber G, Malfertheiner P: Ökonomische Aspekte der *Helicobacter pylori* Eradikation – Eine Standortbestimmung. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2001; 145–51.
78. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P et al.: Impact of furazolidone based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7: 225–31.
79. Treiber G, Schwabe M, Ammon S et al.: Dyspeptic symptoms associated with *Helicobacter pylori* infection – influence of strain and host specific factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 219–31.
80. Uemura N, Okamoto S.: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 819–27.
81. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789.
82. Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001 Mar; 48: 287–9.
83. Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P et al.: Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51: 705–9.
84. Wong B, Lam S, Wong W et al.: *Helicobacter pylori* Eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187–194
85. Wu C, Poon S, Chen G et al.: Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 234–7.
86. Wu J, Chan F, Ching J et al.: Effect of *H. pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004; 53: 174–9.