

Universitätsklinikum des Saarlandes  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Leitung: Prof. Dr. Dr. Sören Becker

# **Evaluation des invasiven Helicobacter pylori-Nachweises**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doctor medicinae (Dr. med.)*

**Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2023**

vorgelegt von: Julian Greive  
geb. am: 21.09.1988 in Münster

Tag der Promotion: 26.01.2024  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Freiherr von Müller  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcin Krawczyk

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	1
1.1. Abstract.....	3
2. Einleitung.....	5
2.1. Helicobacter pylori .....	7
2.1.1. Grundlagen .....	7
2.1.2. Epidemiologie .....	7
2.2. Helicobacter pylori-assoziierte Krankheitsbilder.....	9
2.2.1. Chronische Gastritis .....	9
2.2.2. Gastroduodenale Ulkuskrankheit.....	11
2.2.3. Marginalzonen-Lymphom des Magens (MALT-Lymphom).....	12
2.2.4. Magenkarzinom .....	13
2.3. Diagnostik.....	16
Nachweisverfahren von Helicobacter pylori .....	16
2.3.1. Nicht-invasive Testverfahren .....	16
2.3.2. Invasive Testverfahren .....	18
2.3.3. Tabellarische Übersicht der Testverfahren .....	21
2.4. Therapie .....	22
2.4.1. Leitliniendefinition einer Helicobacter pylori-Infektion.....	22
2.4.2. Indikation zur Eradikation.....	22
2.4.3. Indikation zur Testung .....	23
2.4.4. Therapieschemata .....	25
2.5. Fragestellung.....	29
3. Methoden.....	30
3.1. Studienkollektiv.....	30
3.2. Nachweis Methoden .....	30
3.2.1. Grundlage: Gastroskopie.....	30
3.2.2. Histologie.....	32
3.2.3. Helicobacter pylori Urease-Schnelltest .....	33

3.2.4.	Helicobacter pylori PCR.....	34
3.2.5.	Helicobacter pylori Kultur.....	35
3.3.	Datenerhebung.....	37
3.4.	Statistische Methoden .....	39
4.	Ergebnisse.....	41
4.1.	Studienkollektiv.....	41
4.2.	Ergebnisse der Helicobacter pylori - Nachweisverfahren .....	43
4.2.1.	Histologie.....	43
4.2.2.	Helicobacter-Urease-(Schnell-)Test.....	43
4.2.3.	Helicobacter-PCR.....	44
4.2.4.	Helicobacter-Kultur .....	45
4.2.5.	Gesamtübersicht der invasiven Nachweisverfahren.....	46
4.3.	Klinische Befunde.....	47
4.3.1.	Makroskopische Befunde.....	47
4.3.2.	Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme.....	48
4.3.3.	Histologischer Befund.....	48
5.	Diskussion .....	50
5.1.	Sensitivität .....	50
5.2.	Spezifität.....	53
5.3.	Zusatznutzen .....	54
5.4.	Polymerase-Kettenreaktion als Goldstandard .....	56
5.5.	Schlussfolgerung .....	57
5.6.	Limitationen/Vorschläge weitere Forschung.....	59
6.	Quellenverzeichnis .....	61
7.	Lebenslauf.....	69

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung des Magens; Antrum = 1, Korpus = 2.....	31
Abbildung 2: Biopsiezange und Gastroskop mit entsprechendem Equipment.....	31
Abbildung 3: Verarbeitungspfad des Probenmaterials aus der Gastroskopie .....	32
Abbildung 4: Verwendeter Helicobacter Urease Schnelltest.....	33
Abbildung 5: Patienten-/Falldokumentationsbogen .....	37
Abbildung 6: Altersverteilung der Gesamtkohorte .....	41
Abbildung 7: Helicobacter Nachweis bei verschiedenen klinischen Befunden.....	47
Abbildung 8: Helicobacter Nachweis bei verschiedenen histologischen Befunden.....	48
Abbildung 9: neuer Diagnostik-Algorithmus .....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der histologischen Gastritisparameter nach Sydney-System [10] 19	
Tabelle 2: Übersicht der Testverfahren .....	21
Tabelle 3: Auswertung der PCR RIDA®GENE Helicobacter pylori.....	35
Tabelle 4: Breakpoint Kriterien für Helicobacter pylori, EUCAST .....	36
Tabelle 5: Beispiel einer Vier-Felder-Tafel .....	39
Tabelle 6: Alter- und Geschlechtsverteilung .....	42
Tabelle 7: Vier-Felder-Tafel zum histologischen Helicobacter pylori-Nachweis .....	43
Tabelle 8: Vier-Felder-Tafel zum Helicobacter-Urease-Schnelltest .....	44
Tabelle 9: Vier-Felder-Tafel zur Helicobacter pylori-PCR.....	44
Tabelle 10: Vier-Felder-Tafel zur Helicobacter pylori-Kultur .....	45
Tabelle 11: Gesamtübersicht der invasiven Nachweisverfahren .....	46
Tabelle 12: Makroskopische Befunde .....	47
Tabelle 13: Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme .....	48
Tabelle 14: mikroskopischer Befund .....	49
Tabelle 15: Sensitivitäten der invasiven Helicobacter pylori-Nachweisverfahren.....	50
Tabelle 16: Spezifitäten der invasiven Helicobacter pylori-Nachweisverfahren .....	53
Tabelle 17: Helicobacter pylori Nachweise bezogen auf die PCR als Referenzmethode..	56

## Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
ASS	Acetylsalicylsäure
Bab A/B	blood group antigenbinding adhesin
CA	Cancer-Antigen
CagA	Cytotoxin-associated gene A
CD	Clusters of Differentiation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FLOT	5-Fluorouracil, Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin; Docetaxel (Taxan)
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
HDGC	hereditäres diffuses Magenkarzinom
HER2-neu	human epidermal growth factor receptor 2
HNO	Hals Nase Ohren
HNPCC	hereditäres Kolom-Karzinom ohne Polyposis
Hp	Helicobacter pylori
HUT	Helicobacter Urease Test
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
n. s.	nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
NNT	number needed to treat
NPV	negativer Vorhersagewert
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OMP	outer membran proteins
OR	Odds-Ratio
p.o.	per os
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEI	Paul Ehrlich Institut
pH	Potential des Wasserstoffs

POCT .....	<i>point of care test</i>
PPI.....	<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>
PPV .....	<i>positiver Vorhersagewert</i>
R-CHOP .....	<i>Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon</i>
RKI .....	<i>Robert Koch Institut</i>
RNA.....	<i>Ribonukleinsäure</i>
RR .....	<i>relatives Risiko</i>
rRNA.....	<i>ribosomale Ribonukleinsäure</i>
Sab A.....	<i>sialic acid binding adhesin</i>
SSRI .....	<i>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</i>
TNM.....	<i>Tumor Lymphknoten Metastasen</i>
TT .....	<i>tailored therapie</i>
UICC.....	<i>Union internationale contre le cancer</i>
V.a. ....	<i>Verdacht auf</i>
Vac A.....	<i>vacuolating cytotoxin A</i>
WHO.....	<i>World Health Organization</i>

# 1. Zusammenfassung

## Evaluation des invasiven *Helicobacter pylori*-Nachweises

**Einleitung:** Der Beweis einer *Helicobacter pylori* (Hp)-Infektion erfordert den sicheren Erregernachweis im Gewebe. Nach endoskopischer Gewinnung von Magenbiopsien (Corpus/Antrum) erfolgt der Erregernachweis häufig enzymatisch durch den *Helicobacter pylori* Urease Test (HUT). Die Mikroskopie (Histologie), der Genomnachweis (Polymerasekettenreaktion/ PCR) und Kultur (Mikrobiologie) können die Diagnostik ergänzen. Die diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Verfahren für die Routinediagnostik wird weiterhin diskutiert. Im Zeitraum von vier Monaten wurde die Standarddiagnostik entsprechend auf alle vier Testverfahren erweitert. In dieser retrospektiven Analyse werden die diagnostischen Maßnahmen aus Magenbiopsien verglichen, um eine rationale, moderne Diagnostikstrategie für die Routinediagnostik abzuleiten.

**Methode:** Für einen „head-to-head“ Vergleich wurde in einem Zeitraum von vier Monaten im Jahr 2019 die Diagnostik aus Magenbiopsien erweitert. Alle Patient:innen wurden in die anschließende retrospektive Auswertung eingeschlossen, wenn gleichzeitig *Helicobacter*-Urease-Schnelltest (HUT), Polymerasekettenreaktion (PCR) mit genotypischer Clarithromycin-Resistenztestung, mikroaerophile Kultur und Histologie durchgeführt wurden.

**Ergebnis:** Insgesamt wurden 142 Patient:innen (Alter Mittelwert: 62,4 Jahre, Standardabweichung: 17,7 Jahre; 63 männlich und 79 weiblich Patient:innen) eingeschlossen. Bei insgesamt 31 Patient:innen (22 %) war mindestens ein Nachweisverfahren positiv. Der sichere Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion nach Definition in der S2k Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ [94] konnte durch Kombination der Nachweisverfahren zu 96,8% (n=30) erbracht werden. Bezogen auf die Leitliniendefinition einer Infektion ergaben sich für die einzelnen Methoden eine Sensitivität von: 73,3% (HUT), 86,7% (PCR), 76,7% (Kultur) und 63,3% (Histologie). Alle Methoden wiesen eine hohe Spezifität auf: 100 % (HUT, Histologie, Kultur) und 99,1% (PCR). Zusätzliche Informationen für die gezielte Therapie-Stratifizierung lieferte die PCR mit genotypischer Clarithromycin-Resistenztestung und die Kultur mit phänotypischer Resistenztestung.

**Schlussfolgerung:** Von allen Routinemethoden weißt die *Helicobacter pylori*-PCR die höchste Sensitivität für den Nachweis von *Helicobacter pylori* in der Biopsien auf. Daher ist diese den anderen Verfahren in ihrer diagnostischen Wertigkeit überlegen. Zusätzlich gelingt mit der PCR die genotypische Clarithromycin-Resistenztestung als Grundlage für eine rationale Therapie-Stratifizierung, im Sinne einer tailored therapy (Trippel- vs. Quadrupel-

Therapie). Die Kultur ist eine Spezialdiagnostik, die bei therapie-refraktären Infektionen gezielt eingesetzt werden soll. Sie eignet sich aufgrund der höheren Anforderung an die Präanalytik aber nicht als Routinestandard. Die Rationale für die histologische Untersuchung ist die Beurteilung der Entzündung in Abgrenzung zu einer malignen Transformation und nur unterstützend der mikroskopische Erregernachweis. Der Helicobacter Urease Schnelltest ist ein einfacher point-of-care-test (POCT) und kann ohne Laborequipment direkt in der Endoskopieeinheit durchgeführt werden, ist aber der PCR diagnostisch unterlegen.

## 1.1. Abstract

### Evaluation of invasive *Helicobacter pylori* diagnostic methods

**Introduction:** Proof of *Helicobacter pylori* (Hp) infection requires a reliable pathogen detection in tissue. After endoscopic collection of gastric biopsies (corpus/antrum), pathogen detection is often performed enzymatically by the *Helicobacter pylori* Urease Test (HUT). Microscopy (histology), genome detection (polymerase chain reaction/ PCR) and culture (microbiology) can supplement the diagnosis. The diagnostic value of the different methods for routine diagnostics is still being discussed. Over a period of four months, standard diagnostics were expanded accordingly to include all four test procedures. In this retrospective analysis, the diagnostic measures from gastric biopsies are compared in order to derive a rational, modern diagnostic strategy for routine diagnostics.

**Methods:** For a head-to-head comparison, diagnostic procedures from gastric biopsies were expanded over a four-month period in 2019. All patients were included in the subsequent retrospective analysis if *Helicobacter urease* rapid test (HUT), polymerase chain reaction (PCR) with genotypic clarithromycin resistance testing, microaerophilic culture and histology were performed simultaneously.

**Results:** A total of 142 patients (mean age: 62.4 years, standard deviation: 17.7 years; 63 male and 79 female patients) were included. In a total of 31 patients (22%), at least one detection method was positive. The reliable detection of a *Helicobacter pylori* infection according to the definition in the S2k guideline "*Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease" [94] was achieved in 96.8% (n=30) by combining the detection methods. In relation to the guideline definition of an infection, the sensitivity of the individual methods was: 73.3% (HUT), 86.7% (PCR), 76.7% (culture) and 63.3% (histology). All methods had a high specificity: 100% (HUT, histology, culture) and 99.1% (PCR). Additional information for targeted therapy stratification was provided by PCR with genotypic clarithromycin resistance testing and culture with phenotypic resistance testing.

**Conclusion:** Of all routine methods, *Helicobacter pylori* PCR has the highest sensitivity for the detection of *Helicobacter pylori* in biopsies, therefore it is superior to the other methods in its diagnostic value. In addition, PCR enables genotypic clarithromycin resistance testing as a basis for rational therapy stratification in the sense of tailored therapy (triple vs. quadruple therapy). Culture is a special diagnostic method that should be used specifically for therapy-refractory infections. However, it is not suitable as a routine standard due to the higher demands on preanalytics. The rationale for the histological examination is the assessment of

the inflammation in differentiation from a malignant transformation and only supporting microscopic pathogen detection. The Helicobacter urease rapid test is a simple point-of-care test (POCT) and can be performed on site without laboratory equipment, but is diagnostically inferior to PCR.

## 2. Einleitung

Seit der Entdeckung von *Helicobacter pylori* durch Marshall und Warren im Jahre 1982 und dem Nachweis der Pathogenität beschäftigt sich die Medizin mit der Diagnostik, Behandlung und Erforschung der *Helicobacter* Infektion. Die zentrale Frage vor der Behandlung von potentiell *Helicobacter pylori*-assoziierten Erkrankungen ist die Bestätigung der Infektion mit dem Erregernachweis in der Biopsie. Anschließend gilt es unter Berücksichtigung der Patienteneigenschaften, sowie der Resistenzlage, eine geeignete Eradikationstherapie einzuleiten. Aufgrund der Arbeit von Moayyedi et al konnte gezeigt werden, dass eine nicht-invasive Testung nur bei hoher Prävalenz einer *Helicobacter pylori*-Infektionen in einer Gesellschaft sinnvoll ist [49]. Ab einer Prävalenz von < 10% sollte aufgrund der gehäuft falsch-positiven Ergebnisse ein invasiver *Helicobacter*-Nachweis präferiert werden. Insbesondere bei Warnsymptomen ist zum Ausschluss von Komplikationen bei dyspeptischen Beschwerden eine Endoskopie angeraten [35]. Im Anschluss an den *Helicobacter pylori*-Nachweis kann die korrekte Therapiestrategie unter Beachtung der Resistenzen und dem Nebenwirkungsprofil ausgewählt werden. Dabei empfehlen die nationalen und internationalen Leitlinien aufgrund einer vermehrten Clarithromycin-Resistenz, die initiale Quadrupeltherapie bei fehlendem Resistenzausschluss und lokaler erhöhter Resistenzlage (> 10%). Dem gegenüber stehen die Nebenwirkungen der bismuthaltigen Quadrupeltherapie im Vergleich zu den etablierten Trippeltherapien (französisches und italienisches Schema), sowie die Belastung der Patient:innen aufgrund der Tablettenanzahl mit direkter Auswirkung auf die Therapieadhärenz und Compliance der Patient:innen. Eine rationale Therapie-Stratifizierung entsprechend individueller Resistenztestung ist bislang noch kein Standard. Zum invasiven Erregernachweis stehen aktuell vier unterschiedliche Nachweisverfahren zur Verfügung: die Histologie, der Urease-Schnelltest, der Genomnachweis (PCR) und die Kultur. Hiervon bieten nur die zwei letztgenannten die Möglichkeit der genotypischen bzw. phänotypischen Resistenztestung.

In der deutsche S2k Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ von 2016 [94], sowie der aktualisierten S2k Leitlinie von 2022 [86], wird für eine zuverlässige *Helicobacter* Diagnostik der positive Erregernachweis in zwei Testverfahren oder einzelne Kombinationen aus klinischen/Test-spezifischen Besonderheiten gefordert (eine positive Kultur, der parallele Nachweis einer chron. Gastritis und histologischem *Helicobacter*-Nachweis, Ulcus duodeni mit einem positiven Erregernachweis). Hierbei erfüllen die Testverfahren in unterschiedlicher Weise die Kriterien eines guten Diagnostikverfahrens im Sinne eines sicheren Erregernachweises mit einfacher Präanalytik und gleichzeitiger Reliabilität. Auf diesen Grundsätzen begründet ist bei vielen, insbesondere von kulturell schwer anzüchtbaren Mikroorganismen (beispielsweise TBC und Viren), ein Wandel zu direkten Nachweisverfahren z. B. per PCR zu beobachten.

Verbindliche Diagnostikalgorithmien werden in den aktuellen Leitlinien nicht vorgegeben und die unterschiedlichen Nachweisverfahren nur eingeschränkt gewichtet. Daraus ergibt sich für gastroenterologische Schwerpunktkliniken die Frage, wie unter klinischen Routinebedingungen die unterschiedlichen Testverfahren für eine optimierte *Helicobacter pylori*-Diagnostik eingesetzt werden sollten. Insbesondere die Möglichkeiten einer modernen molekulargenetischen Diagnostik können helfen, Diagnostikpfade zu verbessern und durch neu gewonnen Information den *Helicobacter pylori* Nachweis und gleichzeitig auch die individualisierte Therapie zu optimieren.

## **2.1. Helicobacter pylori**

### **2.1.1. Grundlagen**

Helicobacter pylori ist ein 1982 von Marshall und Warren in Perth entdecktes Bakterium [47]. Es handelt sich um ein Gram-negatives Stäbchen, welches polar mit 2-4 Geißeln ausgestattet ist. Es wächst primär unter mikroaerophilen Bedingungen. Aufgrund seiner Eigenschaften ist der Keim als obligat pathogener Erreger einzustufen. Dabei spielt Helicobacter pylori insbesondere als Ursache der chronischen Gastritis des Menschen mit ihren Folgekrankheiten eine klinisch relevante Rolle [70]. Als Folgekrankheiten gelten die Ulkuskrankheit (Ulcera ventriculi und duodeni), das Marginalzonen-Lymphom des Magens (MALT-Lymphom), die atrophe Gastritis und das Adenokarzinom des Magens. Dabei ist die initiale chronische Gastritis in 90% der Fälle asymptomatisch und führt in 15-20% zur Folgeerkrankung [5]. Dies führte dazu, dass die World Health Organization (WHO) 1994 Helicobacter pylori als kanzerogen einstufte.

### **2.1.2. Epidemiologie**

Auf Grundlage von genetischen Analysen konnte eine Koevolution des Menschen mit Helicobacter pylori nachvollzogen werden. So war es möglich, schon seit ca. 100.000 Jahren Helicobacter pylori bei Menschen nachzuweisen [52,53]. Die großen Wanderungsbewegungen der Menschheit können anhand von genetischen Subpopulationen nachvollzogen werden. Bei im Vergleich zum Menschen kürzerer Generationszeit und höherer Mutationsrate haben sich einzelne auf geographische Bereiche begrenzte Populationen ausgebildet [22].

Als Übertragungsweg wird eine Mensch-Mensch-Infektion angenommen. Aufgrund der geringen Prävalenz in der frühen Kindheit (Alter von 4 Jahren 3,0 % und teils hohen Prävalenz in der Adoleszenz (über 30-Jährigen bei 35/55 % und im Alter über 65 Jahre bei 69/90 %) erscheint eine Infektion in der Kindheit wahrscheinlich [84,85]. Jedoch ist der Infektionsweg zurzeit nicht sicher geklärt (oral-oral, fäkaloral bzw. deren Kombination). Es ist jedoch ein enger Kontakt der Personen als grundsätzliche Voraussetzung zu sehen.

Daten zeigen zudem eine hohe Spannweite der Prävalenz in Bezug auf die Region bzw. die einzelnen Länder. Zum Beispiel zwischen Industrie- und Entwicklungsländern, aber auch zwischen einzelnen Industrieländern gibt es starke Unterschiede (z. B. UK 13,4 % vs. Korea 80,8 %) [60]. Auch die Herkunft hat einen Einfluss auf die Prävalenz, so konnten bei Immigranten aus der Türkei Raten von 30 % gegenüber 44,5 % bei Türken, die in der Türkei leben und 13 % bei Deutschen in einer Alters-gematchten Kohorte nachgewiesen werden [63].

### 2.1.3. Virulenzfaktoren

Das Bakterium verfügt, nach aktuellen Erkenntnissen, über mehrere Pathogenitäts-/Virulenzfaktoren. Das Enzym Urease katalysiert die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid bzw. in Ammonium- und Carbonat-Ionen [29,31,32]. Dabei läuft die Reaktion im Magen in einem wässrigen Milieu ab, so dass primär Hydrogencarbonat-Ionen entstehen. Hierdurch kann *Helicobacter pylori* bei niedrigen pH-Werten im Magensekret des Menschen überleben. Des Weiteren dienen die Geißeln mit Flagellin A+B der Motilität des Bakteriums. Entlang des pH-Gradienten, entsprechend einem Chemotaxins, bewegt sich das Bakterium durch die Schleimhaut in die Schleimhaut nahen Bereiche mit höheren pH-Werten [41,68,88]. Mittels „outer membran proteins“ (OMP) haftet sich das Bakterium an die Schleim-bildenden Zellen des Magens. Dafür sind insbesondere „blood group antigen binding adhesin“ (Bab A/B), „sialic acid binding adhesin“ (Sab A) und Alp A/B verantwortlich. Durch diese Adhäsion und die pH-Anhebung in der direkten Umgebung kann sich *Helicobacter pylori* in diesem ansonsten keimarmen/fast keimfreien Kompartiment vermehren ohne dass die physiologischen Strategien der Bakterien-Clearance des Magens greifen [57]. Über „vacuolating cytotoxin A“ (Vac A) scheint *Helicobacter pylori* die sekretierenden Magenschleimhautzellen zu schädigen bzw. in ihrer Funktion zu stören und zeitgleich das Immunsystem zu hemmen, z. B. durch die Beeinflussung der Interleukin (IL)-2-Ausschüttung und damit konsekutiven Hemmung der T-Zellproliferation [16]. „Cytotoxin-associated gene A“ (CagA) wurde in Studien als Pathogenitätsfaktor mit erhöhter Assoziation zu Adeno-Karzinomen gefunden und gilt daher als Onkogen [59]. Ebenso sind sowohl VacA als auch CagA mit der Ulcuskrankheit und atrophen Gastritis verbunden.

## **2.2. Helicobacter pylori-assoziierte Krankheitsbilder**

Bei einer Infektion mit *Helicobacter pylori* gibt es ein breites Spektrum klinischer Manifestationen, von asymptomatischen Verläufen über symptomatische Erkrankungen bis zur Karzinogenese. Es gibt einige kausal mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion assoziierte Erkrankungen, hier sind insbesondere die Bakterien-assoziierte Gastritis (Typ B), die Ulkuskrankheit (*Ulcera ventriculi und duodeni*), das Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)-Lymphom und das Magenkarzinom zu nennen. Zudem konnte in einigen Arbeiten/Studien eine Assoziation einer *Helicobacter pylori*-Infektion mit einer Eisenmangelanämie, sowie mit einer Immunthrombozytopenie aufgezeigt werden. Jedoch ist hier die Pathogenese bisher nicht geklärt.

### **2.2.1. Chronische Gastritis**

Bei der chronischen Gastritis handelt es sich um eine chronische Entzündung der Schleimhaut des Magens. Diese wird entsprechend ihrer histologischen Veränderungen und des entsprechenden Agens/der entsprechenden Ätiologie in drei Typen, autoimmun-vermittelt (Typ A), bakteriell (Typ B) und chemisch/toxisch (Typ C) unterteilt. Dabei ergibt sich eine Verteilung von etwa 5% Typ A, 60% Typ B und 30% Typ C, zudem gibt es noch seltene Sonderformungen (bspw. lymphocytäre Gastritis). Es handelt sich um eine histologische Diagnose, welche über Probenentnahmen mittels Gastroskopie gesichert wird. Die Gastritis kann asymptomatisch verlaufen. Häufig zeigt sich eine sehr variable Ausprägung von Symptomen. Typische klinische Korrelate sind der Oberbauchschmerz, teils Übelkeit, sowie dyspeptische Beschwerden mit Inappetenz und Völlegefühl. Neben der ätiologischen Einteilung ist eine Beschreibung der Ausdehnung der Entzündung auf die verschiedenen Magenteile (Antrum, Korpus, Fundus) bis hin zu einer Pangastritis möglich.

#### **Typ A-Gastritis**

Ätiologisch liegt der Typ A Gastritis eine autoimmune Genese zugrunde. Hierbei wird eine entzündliche Reaktion aufgrund von Auto-Antikörpern, meist gegen Parietalzellen oder den Intrinsic-Faktor, ausgelöst. Der ursächliche Auslöser der Autoinflammation ist bisher weitgehend unbekannt. Jedoch konnte bei zeitgleichem Nachweis von *Helicobacter pylori* unter Eradikation eine partielle oder komplette Regression beobachtet werden, so dass eine Assoziation vermutet wird [21,56]. Neben der histologischen Sicherung ist bei der Typ A Gastritis eine serologische Diagnostik mit Nachweis der Antikörper möglich. Die Entzündung sorgt für einen ebenfalls nachweisbaren Vitamin-B12 Mangel. Entsprechend des Vitaminmangels können neben Allgemeinsymptomen der Gastritis auch klinische

Beschwerden des Vitaminmangels mit einer Trias aus neurologischen, hämatologischen und gastrointestinalen Störungen auftreten. Eine entsprechende Substitution, sowie regelmäßige endoskopische Verlaufskontrollen stellen das Therapiekonzept dar. Ein heilender Therapieansatz existiert neben einem Eradikationsversuch bei *Helicobacter pylori*-Nachweis nicht.

## **Typ B-Gastritis**

Bei der Typ B Gastritis liegt der Entzündung eine bakterielle Infektion zugrunde [47]. Der mit Abstand häufigste Erreger ist *Helicobacter pylori*. Jedoch konnte im Rahmen der Diagnostik auch *Helicobacter heilmannii* in seltenen Fällen (0.1-1.7%) als Auslöser der chronischen Gastritis nachgehalten werden [33,78]. Hierbei kommt es durch die bakteriellen Pathogenitätsfaktoren zu einer verminderten Muzinbildung sowie erhöhten Säureproduktion mit konsekutiver Entzündung. Meist verläuft die Erkrankung vom Magenantrum aus aufsteigend bis hin zu einer Pangastritis. Im Verlauf kann sich eine atrophe Gastritis entwickeln. Unter Einfluss der chronischen Gastritis können sich im zeitlichen Verlauf über zunehmende Schleimhautläsionen ein *Ulcera ventriculi* entwickeln [5]. Ebenso ist die dauerhafte entzündliche Reizung mit einer erhöhten Rate an MALT-Lymphomen [90] des Magens, sowie vermehrten Magenkarzinomen vergesellschaftet [24]. Zur Diagnostik erfolgt der histologische Nachweis einer Gastritis gepaart mit einem invasiven oder nicht-invasiven *Helicobacter*-Nachweis. Dabei sind die Anforderungen an den sicheren Nachweis einer *Helicobacter* Infektion an die lokale *Helicobacter pylori*-Prävalenz gebunden. Somit sind in Deutschland nach Leitlinie Voraussetzungen für eine Infektion festgeschrieben (siehe 2.4.1 Leitliniendefinition einer *Helicobacter pylori*-Infektion). Bei gesicherter Infektion besteht die Therapie aus einer Eradikationsbehandlung mittels Antibiotikakombination und Protonenpumpeninhibition (siehe 2.4 Therapie). Anschließend sollte eine Eradikationserfolgskontrolle durchgeführt werden. Hierzu stehen erneut invasive und nicht-invasive Verfahren zur Verfügung.

## **Typ C Gastritis**

Hierbei handelt es sich um eine durch chemische Noxen ausgelöste Gastritis. Als Noxen kommen Medikamente, wie beispielsweise NSAR, Gallensäure-Reflux als intrinsische Ursache oder Nikotin- und Alkoholkonsum als behaviorale Ursachen in Frage [25]. Letztlich kommt es aufgrund der Noxen zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Magensäure und muzinären Schutzmechanismen. Daraus resultiert eine Schleimhautschädigung mit Entzündung. Auch hier erfolgt die Sicherung der Diagnose histologisch. Zudem wird ein

Ausschluss einer *Helicobacter pylori*-Infektion geführt. Die Behandlung besteht aus einer Therapie mittels Säurehemmung unter Verwendung von Protonenpumpenhemmern oder alternativ H1-Blockade. Zudem sollte die auslösende Noxe vermieden werden.

### **2.2.2. Gastroduodenale Ulkuskrankheit**

Bei der gastroduodenalen Ulkuskrankheit handelt es sich um eine Erkrankung, welche über ulzerierende Gewebedefekte im Bereich der Schleimhaute des Magens und/oder des Duodenums definiert ist. Dabei wird eine Ulzeration histologisch als ein Gewebedefekt mit Überschreitung der Lamina muscularis mucosae betrachtet. Damit sind auch tiefere Wandschichten betroffen. Endoskopisch wird aus Praktikabilitätsgründen eine andere Definition genutzt, so werden Schleimhautdefekte mit einem Durchmesser von > 5mm als Ulcus beschrieben.

Die Krankheit kann mit epigastrischen Beschwerden und Schmerzen einhergehen. Diese können je nach Lokalisation der Ulzeration nahrungsabhängig auftreten. Jedoch kann die Erkrankung auch asymptomatische Verläufe zeigen, so dass sie erst durch Folgekomplikationen klinisch manifest wird. Als Komplikationen der gastroduodenalen Ulkuskrankheit werden die Perforation, sowie die obere gastrointestinale Blutung angesehen [28,43]. Die Inzidenz der gastroduodenalen Ulkuskrankheit liegt in Deutschland bei etwas 200/100000 Einwohner pro Jahr und die Lebenszeitprävalenz bei der Altersgruppe 18–79 Jahre GEDA2009 von insgesamt 6,7% (Frauen 6,0%, Männer 7,3%). Aufgrund der asymptomatischen Verläufe sind jedoch diese Zahlen mit Vorsicht zu betrachten.

Ätiologisch liegen der Ulkuskrankheit Noxen zugrunde, durch welche es zu einem Missverhältnis zwischen den Schleimhaut-schützenden Elementen, insbesondere der Muzinproduktion und der Magensäure, kommt. Hierbei sind 75% der *Ulcera ventriculi* und >90% der *Ulcera duodeni* mit einer *Helicobacter pylori*-Besiedlung beziehungsweise -Infektion assoziiert [47,92]. Des Weiteren kommen medikamentöse Noxen, wie die Einnahme von NSAR und Glucocorticoiden in Frage [25,26]. Hierbei hat die NSAR-Einnahme ein 5-fach erhöhtes und in der Kombination mit einer Glucocortikoidtherapie ein 10-15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Seltene Ursachen sind beispielsweise eine Gastrinom mit konsekutiver Gastrin-getriggelter Magensäurehypersekretion oder ein Hyperparathyreoidismus mit einer Hyperkalzämie-induzierter Hypergastrinämie. Bei ca. 10% der *Ulcera ventriculi* liegt eine maligne Grunderkrankung, wie ein Magenkarzinom, zugrunde.

Diagnostisch ist die Gastroskopie notwendig. Hier ist zur Klärung der Ätiologie die Probenentnahme obligat. Dabei sollte neben der Probenentnahme aus dem Antrum und Korpus des Magens zur *Helicobacter pylori*-Diagnostik auch möglichst die Probengewinnung aus dem Ulcus zum Malignitätsausschluss erfolgen. Der Malignitätsausschluss kann

gegebenenfalls im Rahmen von erneuten Gastroskopien erfolgen. Zunächst sollte eine Säurehemmung eingeleitet werden, hierbei sind die Protonenpumpeninhibitoren Mittel der ersten Wahl. Bei einem Helicobacter-Nachweis ist eine entsprechende Eradikationsbehandlung erforderlich (siehe 2.4. Therapie). Dabei wird im Rahmen der Definition der Helicobacter-Infektion die besondere Assoziation zwischen Helicobacter pylori und Ulcera duodeni Rechnung getragen, so dass ein einziger positiver Helicobacter pylori-Nachweis zur entsprechenden Diagnose und Indikation zur Eradikation führt. Bei negativem Helicobacter pylori-Nachweis und positiver NSAR/Glucocorticoid-Anamnese ist ein entsprechender Verzicht auch die auslösende Medikation therapeutisch neben der Säurehemmung Therapie der Wahl. Bei fehlendem Helicobacter pylori-Nachweis und unauffälliger Medikamentenanamnese sollte die weitere Labordiagnostik mittels Gastrin-Bestimmung und Serumkalzium/Parathormon ergänzt werden. Aufgrund der Assoziation des Ulcus ventriculi zum Magenkarzinom muss ein entsprechender Malignitätsausschluss mit Kontrolle der Abheilung und ggf. erneuter Probenentnahme im Rahmen von Kontrollendoskopien erfolgen. Die operative Therapie hat aktuell nur noch einen untergeordneten Stellenwert. Aufgrund der effektiven medikamentösen Therapie sind operative Verfahren primär den endoskopisch nicht kontrollierbaren Komplikationen vorbehalten, wie der Ulkusblutung mit frustraner endoskopischer und angiologischer Blutstillung oder der Ulkuserforation. Hierbei kommen die primär Übernähung der Perforation und die Ulkusexzision ggf. mit Magen-(teil-)Resektion in Betracht. Dabei ist insbesondere auch die Ätiologie entscheidend.

### **2.2.3. Marginalzonen-Lymphom des Magens (MALT-Lymphom)**

Bei einem Marginalzonen-Lymphom/mucosa-associated lymphoid tissue-Lymphom (MALT) handelt es sich um ein indolentes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Es wird in drei Subgruppen unterschieden:

1. Extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (Mucosa Associated Lymphoid Tissue = MALT)
2. Splenisches Marginalzonen-Lymphom
3. Nodales Marginalzonen-Lymphom

MALT-Lymphome 6-8% aller neudiagnostizierten Lymphome aus und können in fast jedem Organ auftreten. Am häufigsten ist das Lymphom im Magen lokalisiert, dabei schwanken die Angaben in der Literatur deutlich zwischen 35-67% (WHO Klassifikation 2016 [76]; Lymphknotenregister Kiel 2011). Allgemein wurde ein erhöhtes Risiko bei chronischer Entzündung beobachtet, wie bei der chronischen Typ B Gastritis oder autoimmunen Erkrankungen.

Ätiologisch liegt dem MALT-Lymphom des Magens bei 32-68% der Fälle eine *Helicobacter pylori*-Infektion mit chronischer Typ B Gastritis zugrunde [65,76,91]. Auch chronische Entzündungen aufgrund von Autoimmunerkrankungen gelten als Risikofaktoren. Somit liegt der Lymphomentstehung in vielen Fällen eine chronische Entzündung zugrunde. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Histologie/Immunhistochemie. Es zeigt sich ein dichtes Infiltrat aus kleinen bis mittelgroßen lymphoiden Zellen mit positivem Nachweis von CD 20 und CD 79 (CD 10 und CD 23 negativ). Dabei wird bei einer Erkrankung des Magens begleitend eine *Helicobacter pylori*-Diagnostik durchgeführt. Die entsprechende Probenentnahme erfolgt im Rahmen einer Gastroduodenoskopie. Ergänzt wird das Staging um eine Endosonographie und eine Schnittbildgebung (CT-Thorax/Abdomen). Zudem sollte aufgrund des möglichen Mehrorganbefalls eine Koloskopie mit Stufen-Probenentnahme inklusive terminalem Ileum, sowie weitere spezifische Untersuchung (HNO-Trakt, Orbita) bei klinischem Befallsverdacht stattfinden.

Die Klinik ist uncharakteristisch. Dabei treten vor allem Allgemeinsymptome, wie abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust, sowie Symptome durch eine begleitende Anämie auf. Als Stadieneinteilung wird das Lugano-Staging-System verwendet, Stadium I-IV (kein Stadium III). Die Therapie erfolgt Stadien-adaptiert. Dabei wird in allen Stadien auch unabhängig von einem positiven *Helicobacter pylori*-Nachweis eine *Helicobacter pylori*-Eradikation durchgeführt. In lokalisierten Stadien kann eine komplette Remission unter Eradikation erreicht werden (Stadium I und II 75% komplette Remission bei positivem *Helicobacter pylori*-Nachweis und 15-46% bei negativem *Helicobacter pylori*-Nachweis). Eine weitere Therapie bei Restlymphom und Symptomatik kann bei lokalisierten Befunden mittels Radiotherapie oder Chemotherapie (gegebenenfalls inklusive Rituximab) und bei fortgeschrittener Erkrankung mittels Chemotherapie (gegebenenfalls inklusive Rituximab) durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Patient:innen kommt eine watch-and-wait Strategie in Betracht. Es schließt sich ein umfangreiches Nachsorgeprogramm mit wiederholenden Gastroskopien inklusive Stufenbiopsien an [65,67,75,90].

#### **2.2.4. Magenkarzinom**

Unter dem Magenkarzinom werden die Karzinome der Kardie (Adenokarzinome mit Bezug zum gastroösophagealen Übergangs AEG III nach Siewert), des mittleren Magens (Fundus/Korpus) und die distalen Magenkarzinome (Antrum) subsummiert. Es handelt sich um eine häufige maligne Erkrankung, so liegt der Anteil in Deutschland an allen, malignen Erkrankungen laut Krebsregister-Daten 2017/2018 bei Männern bei 3,5 % (2018: 9200 Neuerkrankungen) und bei Frauen bei etwa 2,4 % (2018: 5560 Neuerkrankungen) [4,20]. In Bezug auf die tumorbedingte Mortalität, gibt das RKI das Magenkarzinom als sechsthäufigste

tumorbedingte Todesursache bei Männern und siebthäufigste bei Frauen an. Es zeigt sich in den letzten Jahren jedoch eine rückläufige Tendenz der Inzidenz. Damit gilt Deutschland im internationalen Vergleich als Land mit mittlerem Erkrankungsrisiko.

Histologisch werden verschiedene Entitäten unterschieden. In ca. 90% der Fälle liegt ein Adenokarzinom vor. Die übrigen Karzinomtypen machen nur geringe Anteile aus (adenosquamöses Karzinom ca. 4%, Karzinom mit lymphoidem Stroma <4%, die restlichen Entitäten je < 1%). Entsprechend des histologischen Wachstumsmusters erfolgt die Einteilung der Adenokarzinome nach der Laurén-Klassifikation in einen diffusen/undifferenzierten, intestinalen/differenzierten oder einen gemischten Typ nach Laurén. Die wird die Karzinogenese des Magenkarzinoms als eine mehrstufige Entwicklung über Präkanzerosen und Läsionen beschrieben. Dieser Prozess ist insbesondere für den intestinalen Typ gut dokumentiert [15,24]. Dabei beinhaltet die Karzinogenese entsprechend der Correa Kaskade die Entwicklung von normaler Mukosa über nicht-atrophische Gastritis, die atrophische Gastritis mit oder ohne intestinale Metaplasie, hin zur Dysplasie und abschließend zum Karzinom. Als gesicherte Bestandteile der Karzinogeneseschritte zählen somit die Helicobacter pylori-Infektion, die atrophische Gastritis, die intestinale Metaplasie des Magens, intraepitheliale Neoplasien und Adenome des Magens.

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms gelten neben einer Helicobacter pylori-Infektion genetische Faktoren und Umweltfaktoren, wie das männliche Geschlecht, Nikotinkonsum und Adipositas [23,62]. Die Helicobacter-Infektion ist seit 1994 von der WHO als Karzinogen der Klasse I anerkannt. Zudem gelten die familiäre Belastung und Voroperationen des Magens als Risikofaktoren. Außerdem gibt es einen kleinen Teil der Fälle mit Assoziation zu hereditären/genetischen Faktoren. Hier sind das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom) [61], das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) [80] und das Peutz-Jeghers Syndrom zu nennen.

Die Symptomatik des Magenkarzinoms ist im Stadium des Frühkarzinom in der Regel asymptomatisch. Bei zunehmendem Progress/in höheren Stadien kommt es zu unspezifischen Beschwerden, wie einer Dyspepsie, Völlegefühl, Inappetenz und Gewichtsverlust. Zudem können je nach Tumorlokalisation bei Kardiatumoren eine Dysphagie oder bei distalen Magenkarzinomen eine Magenausgangsstenose mit rezidivierendem Erbrechen auftreten. Außerdem können Patient:innen mit Komplikationen der Neoplasie auffällig werden, wie zum Beispiel einer gastrointestinalen Blutung oder paraneoplastischen Syndromen.

Zur diagnostischen Sicherung erfolgt primär die hochauflösende Endoskopie, ggf. inklusive Chromoendoskopie, mit Entnahme von Proben zur histologischen Sicherung. Bei lokalisiertem

Tumorgeschehen ist der endosonographische Ultraschall zur genauen Bestimmung des T-Stadiums zu ergänzen. Des Weiteren sollte eine ergänzende Stagingdiagnostik mittels CT des Abdomens, Thorax und Hals durchgeführt werden. Ergänzt werden sollte eine den Befunden entsprechende weitere Diagnostik, so ist bei V.a. Peritonealkarzinose oder fortgeschrittenen Lokalbefunden (T3/T4) die Staginglaparoskopie indiziert und bei Verdacht auf eine ossäre Metastasierung ist eine szintigraphische Bildgebung zu diskutieren. Eine Bestimmung der Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 72-4 kann zur Therapiesteuerung durchgeführt werden. Es fehlen jedoch prospektive Studien in Bezug auf eine präoperative Bestimmung, somit ist keine generelle Empfehlung zur Bestimmung gegeben.

Die Einteilung der Magenkarzinome erfolgt primär nach der histologischen Entität und nach der UICC-TNM-Klassifikation für Magenkarzinome. Bei Adenokarzinomen, welche die größte histologische Gruppe der Magenkarzinome ausmachen, erfolgt die weitere Einteilung nach Laurén, wie oben beschrieben. Molekularpathologisch lässt sich das Magenkarzinom anhand des Genoms, Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms seit 2014 in die Subgruppen chromosomal instabil, Epstein-Barr-Virus-assoziiert, Mikrosatelliten-instabil und genomisch stabil einteilen [93].

Bei Magenfrühkarzinomen (Stadium IA T1a) kommen unter Beachtung gesonderter Kriterien die endoskopische Therapie mittels endoskopischer Submukosadisektion oder Vollwandresektion in Betracht [1,64,72]. Bei einer Infiltration der Submukosa (Stadium IA T1b) ist die primäre chirurgische Resektion möglich. Hierbei ist eine Eradikation bei positivem Nachweis von *Helicobacter pylori* indiziert. In den Stadien IB-III ist die chirurgische Resektion mit perioperativer Chemotherapie z. B. entsprechend der FLOT 4-Studie Therapie der Wahl [2]. Dabei sollte die chirurgische Resektion entsprechend der Tumorpathologie unter Beachtung der Sicherheitsabstände, sowie die begleitende D2-Lymphadenektomie erfolgen. Wie Schuhmacher et al zeigen konnten, profitieren auch Patient:innen, die nur eine Zweifachtherapie als präoperative Chemotherapie tolerierten, von diesem neoadjuvanten Konzept [69].

Bei einer fortgeschrittenen Erkrankung im Stadium IV mit entsprechender Fernmetastasierung ist die palliative, systemische Tumorthherapie unter Berücksichtigung der Tumorbiologie (z. B. HER2-neu Status) etabliert. Begleitend sind symptomatische lokale Therapien, wie eine Stentimplantation oder Gastroenterostomie zur Aufrechterhaltung der enteralen Passage, möglich. Die Alternative ist ein best-supportive-care Prozedere mit rein symptomatischen Therapien.

## 2.3. Diagnostik

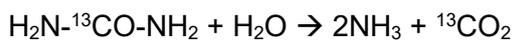
### Nachweisverfahren von *Helicobacter pylori*

Zur Diagnostik einer *Helicobacter pylori*-Infektion konnten mehrere Nachweisverfahren etabliert werden. Es werden grundsätzliche invasive und nicht-invasive Diagnostikverfahren unterschieden. Invasive Verfahren werden mittels Verwendung von Probenmaterial, welches im Rahmen einer Endoskopie durch Biopsie gewonnen wurde, durchgeführt. Nicht-invasive Verfahren benötigen keinen medizinischen, invasiven Eingriff bzw. nur einen gering-invasiven Eingriffs (bspw. Blutentnahme) zur Materialgewinnung. Zudem müssen direkte Erregernachweise von den indirekten unterschieden werden. Dabei wird durch direkte Nachweisverfahren unmittelbar *Helicobacter pylori* bzw. Bakterienbestandteile nachgewiesen. Im Gegensatz dazu nutzen indirekte Verfahren zum Beispiel eine weitgehend spezifische Stoffwechselaktivität des Erregers oder die Immunreaktivität zum Keimnachweis.

#### 2.3.1. Nicht-invasive Testverfahren

##### *Helicobacter pylori*-<sup>13</sup>C -Atemtest

Der <sup>13</sup>C -Atemtest ist ein nicht-invasives, indirektes Nachweisverfahren, bei dem mittels Aufnahme von <sup>13</sup>C -Kohlenstoffisotopen in Form einer speziellen Trinklösung/Tablette und anschließender Verstoffwechslung der Nachweis von *Helicobacter* geführt wird. Dabei wird zunächst das entsprechende Isotop oral zugeführt. Sollte eine entsprechende Besiedlung vorliegen erfolgt im weiteren Verlauf die Verstoffwechslung im Magen des Patient:innen durch die Urease von *Helicobacter pylori*. Bei der Hydrolysereaktion unter Aktivität der Urease entstehen neben Ammoniak radioaktiv-markiertes Kohlenstoffdioxid.



Dieses wird per Diffusion in den Körper des Probanden aufgenommen und abschließend pulmonal eliminiert. Eine Messung des Isotops erfolgt in der Ausatemluft unter Verwendung der Isotopen-Ratio-Massenspektrometrie. Da diese Nachweismethode von der Besiedlungsdichte mit *Helicobacter pylori* abhängt, sind Verhaltensmaßnahmen vor Durchführung des Tests einzuhalten, um eine ausreichende Aktivität zur gewährleisten. Daher sind ab vier Wochen vor der Untersuchung jegliche Antibiosen abzusetzen und ab zwei Wochen vor der Untersuchung Medikamente mit Suppression der Magensäure zu vermeiden. Der Test wird nüchtern durchgeführt. Unter Einhaltung der beschriebenen Durchführung sind in der Literatur eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 98% beschrieben [40].

## **Helicobacter pylori-Antigen im Stuhl**

Bei diesem Nachweisverfahren handelt es sich um ein nicht-invasives, direktes Testverfahren. Es werden Helicobacter pylori-Antigenfragmente im Faeces mittels monoklonaler oder polyklonaler Antikörper nachgewiesen. Entsprechend des Untersuchungsmaterials ist eine von der Mitarbeit der Patient:innen unabhängige Probengewinnung möglich, beispielsweise bei Kindern, geistig und/oder körperlich retardierten Patient:innen.

Es wird eine mindestens erbsengroße Stuhlprobe des Patient:innen in einem Stuhlprobenbehälter gesammelt. Nach Versand/Transport in das mikrobiologische Labor erfolgt hier die weitere Aufarbeitung der Probe entsprechend der Vorgaben des Testherstellers. Zunächst ist eine Aufbereitung der Probe unter Hinzugabe eines Puffers mit folgender Suspendierung. Danach wird die Probe zentrifugiert und der Überstand in ein gesondertes Gefäß pipettiert, auch Kavitäten genannt. Diese sind mit den entsprechenden Antikörpern gegen die Antigene von Helicobacter pylori beschichtet. Nach Hinzugabe einer Lösung mit Peroxidase-gekoppelten Antikörpern wird die Kavität inkubiert. Im Folgenden wird die Lösung ausgewaschen (mehrmaliger Vorgang) und dann mit einer Substratlösung gefüllt. Nach erneuter Inkubation wird eine Stopplösung zur Unterbrechung der enzymatischen Reaktion hinzugegeben und anschließend die Lichtextinktion gemäß den Herstellerangaben bestimmt. Daraus wird, unter Beachtung der Test-spezifischen Cut-Off-Werte, das Resultat abgelesen.

## **Serologische Testverfahren**

Es erfolgt die Bestimmung der spezifischen Antikörper gegen Helicobacter pylori im Serum/Blutplasma der Patient:innen. Hierfür wird eine Blutprobe der Patient:innen entnommen und anschließend mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) auf Helicobacter-pylori-Antikörper vom Typ IgG und IgA untersucht. Somit handelt es sich um ein indirektes, semi-invasives Verfahren. Bei positivem Testresultat im ELISA erfolgt die Bestätigung mittels Immunoblot. Voraussetzung für ein positives Testresultat ist die Auseinandersetzung des Patienten-Immunsystems mit dem Erreger im Rahmen einer Infektion. Aufgrund der nach Abschluss einer akuten Infektion persistierenden Antikörper, ist mit diesem Verfahren keine Therapiekontrolle möglich. Ebenso sind Aussagen bezüglich einer akuten Infektion nicht sicher möglich. Zudem sind kreuzreagierende Antikörper mit falsch positiven Ergebnissen möglich.

### **2.3.2. Invasive Testverfahren**

Allen invasiven Testverfahren ist zunächst die endoskopische und somit invasive Gewinnung von Untersuchungsmaterial gemein in dem der Erreger selbst nachgewiesen werden kann. Dabei erfolgt bei der invasiven Testung auf *Helicobacter pylori* die Probenentnahme an Stellen mit hoher Keimlast mittels Zangenbiopsie im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie. Hierbei sollte die Probenentnahme entsprechend der Sydney-Klassifikation erfolgen. Dabei werden Proben im Antrum (2-3 cm proximal des Pylorus, je großkurvatur- und kleinkurvaturseitig) und im mittleren Korpus (je großkurvatur- und kleinkurvaturseitig) entnommen [18]. Diese werden anschließend entsprechend der Diagnostikmethode weiterverarbeitet.

### **Histologie**

Bei dem histologischen *Helicobacter*-Nachweis handelt es sich um einen mikroskopischen Direktnachweis von morphologisch-typischen Erregerstrukturen. Hierfür erfolgten die Färbung und Einbettung des Materials mit anschließender Beurteilung unter dem Mikroskop durch den Pathologen. Es können die Warthin-Starry-, Giemsa-, Hämatoxylin/Eosin-Färbung und die Immunhistochemie genutzt werden. Neben der Hämatoxylin/Eosin-Färbung hat sich die Giemsa-Färbung aufgrund ihrer einfachen Durchführung und Zuverlässigkeit im Alltag bewährt [39]. Da hier ein direkter optischer Erregernachweis erfolgt, ist die Detektionsrate stark von der Bakteriendichte in der Probe abhängig. Aufgrund der Notwendigkeit eines Probenversands in eine pathologische Abteilung und die zeitaufwendige Präanalytik liegen die histologischen Ergebnisse je nach Transportdauer frühestens nach 48h vor.

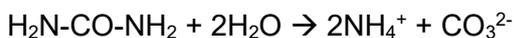
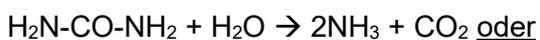
Eine Besonderheit dieser Nachweismethode ist die parallele mikroskopische Beurteilung entzündlicher oder Tumor-spezifischer Veränderungen im Bereich der Schleimhaut. Hierbei lassen sich Hinweise auf eine Typ-B Gastritis und somit eine bakterielle Ätiologie der Entzündung ohne direkten Erregernachweis erbringen. Der Grad (Chronizität) der Gastritis zeigt sich anhand der Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen, die Aktivität anhand der Infiltration von neutrophilen Granulozyten und die Dichte der Kolonisation mit *Helicobacter pylori*.

Tabelle 1: Graduierung der histologischen Gastritisparameter nach Sydney-System [10]

Grad	H. pylori-Dichte	Chronizität – Lymphozyten und Plasmazellen	Aktivität – neutrophile Granulozyten
Normal	Keine	Wenige	Keine
Gering	Wenige (Epitheloberfläche)	Lockere Infiltration	Wenige
Mittelgradig	(Fast) vollständige Bedeckung der Epitheloberfläche	Mäßig dichte Infiltration der Tunica propria	Mäßig viele; Leukopedese
Hochgradig	Sehr dichte Besiedelung mit Bakterienhaufen	Sehr dichte Infiltration der Tunica propria	Reichlich; Leukopedese

### Helicobacter-Urease-Schnelltest

Beim Helicobacter pylori-Urease-Schnelltest (HUT) handelt es sich um einen indirekten Erregernachweis anhand der Stoffwechselaktivität des Erregers beziehungsweise der Urease. Dabei wird ein Farbumschlag in Anwesenheit von Ureaseaktivität in der Probe nachgehalten. Es erfolgt bei Anwesenheit von Urease bei Helicobacter-Besiedlung der untersuchten Probe die Verstoffwechslung von Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid bzw. zu Ammonium- und Carbonationen:



Dabei ist zu beachten, dass auch andere Bakterien Urease produzieren und somit positive Testresultate verursachen können. Das Ablesen des Ergebnisses erfolgt mittels Farbschablonen. Es wird jedoch rein optisch abgelesen und ist somit einer Untersucherabhängigkeit unterworfen. Das Testverfahren ist jedoch mit geringem Aufwand ubiquitär durchführbar und führt in kurzer Zeit (< 1 Tag) nach Probengewinnung zu einem Ergebnis. Unter Verwendung von handelsüblichen Test-Kits ist eine Durchführung vor Ort im Sinne einer point-of-care Testung (POCT) möglich.

## **Polymerasekettenreaktion (PCR)**

Bei der *Helicobacter pylori*-PCR wird mittels Polymerasekettenreaktion in einer Probe vorhandenes DNA-Material von *Helicobacter pylori* spezifisch vervielfältigt und so ein direkter Erregernachweis geführt. Dabei kann der begleitende Nachweis spezifischer 23s-RNA-Mutationen für die genotypische Clarithromycin-Resistenz-Testung genutzt werden. Für die entsprechende standardisierte Auswertung existieren Test-spezifische Cut-off-Werte/Algorithmen, damit ist die Methode Untersucher-unabhängig und kann aufgrund des Amplifikationsverfahrens auch geringe Mengen von *Helicobacter pylori* nachweisen. Die Methode ist entsprechend ihres Ablaufes unabhängig von der Vitalität des Erregers, dies führt dazu, dass die Untersuchung keine aufwendige Präanalytik erfordert. Es sind längere Lagerungszeiten der Proben, sowie die Untersuchung von zuvor eingefrorenen Proben, möglich. Jedoch ist eine spezielle Laborgeräteausstattung notwendig, welche insbesondere im ambulanten Sektor nicht ubiquitär vorhanden ist, jedoch in allen diagnostischen Laboren vorgehalten wird. Ein Erregernachweis mittels PCR ist auch aus Formalin-fixiertem Material möglich. Jedoch ist die Untersuchung aus nativem Material empfindlicher und sollte deshalb bevorzugt werden.

## **Bakterienkultur**

Bei der kulturellen Anzucht von Erregern erfolgt der Erregernachweis nach Vermehrung von Bakterien in einer mikroaerophilen Umgebung. Dabei durchläuft das Bakterium wiederholt seinen natürlichen Vermehrungszyklus. Zur Anzucht von *Helicobacter pylori* sind spezielle Selektiv-Nährböden notwendig, die anschließend bei  $36\pm 1^\circ\text{C}$  unter mikroaerophilen Bedingungen für bis zu 10 Tage bebrütet werden [19]. Diese speziellen Nährböden werden, auch aufgrund einer kurzen Haltbarkeit, nicht in allen mikrobiologischen Laboren vorgehalten. Bei einem Versand in ein Speziallabor ist die Vitalität der Erreger durch den Sauerstoff der Umgebung gefährdet und damit die Sensitivität aufgrund der Präanalytik selbst mit speziellen Transportmedien deutlich eingeschränkt. Nach kulturellem Erregernachweis ist eine weitere phänotypische und genotypische Charakterisierung des Erregers durch Resistenz-Testung und Ganzgenomsequenzierung möglich.

### 2.3.3. Tabellarische Übersicht der Testverfahren

Tabelle 2: Übersicht der Testverfahren

	Nicht-Invasiv			Invasiv			
	C <sub>13</sub> -Atemtest	Ag im Stuhl	Serologie	HUT	PCR	Histologie	Kultur
Verfügbarkeit	Labor (Spezial <sup>1</sup> )	Labor (Standard <sup>1</sup> )	Labor (Spezial <sup>1</sup> )	POCT	Labor (Standard/Spezial <sup>1</sup> )	Pathologie	Mikrobiologie
Präanalytik	Stabil	Stabil	Stabil	POCT	Stabil	Fixiert	Labil <sup>2</sup>
Nachweis	Indirekt (Erreger)	Direkt	Indirekt (Kontakt)	Indirekt (Erreger)	Direkt	Direkt	Direkt
Invasivität/ Material	Atemprobe	Stuhlprobe	Serum/ Plasma	Biopsie	Biopsie	Biopsie	Biopsie
Interpretation/ Verfahren	Massenspektrometer	Immunassays	ELISA	Farbumschlag	Genomnachweis	Mikroskopie	Vermehrung
Testdauer	~ 4h	~ 1h	~ 4h	~ 0,5-24 h	4 h	(1-)2d	>3d
Befunddauer <sup>3</sup>	3d	1d	3d	1d	1d	(2-)3d	3-(7)d

<sup>1</sup> Standard: Labor vor Ort, Spezial: Versandlabor

<sup>2</sup> Spezialmedium für Versand

<sup>3</sup> je nach Versorgungsstruktur (hier Studienkrankenhaus) inkl. Versand

## **2.4. Therapie**

### **2.4.1. Leitliniendefinition einer Helicobacter pylori-Infektion**

Jeder Nachweis von Helicobacter pylori wird in der aktualisierten S2k Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit aus dem Jahre 2022 [86] als Infektion angesehen. Aufgrund der geringen Prävalenz von Helicobacter-Besiedlungen in Deutschland ist der sichere Nachweis einer Infektion mit Helicobacter pylori, der eine entsprechende Eradikationstherapie nach sich ziehen sollte, wichtig. Daher sieht die Leitlinie für den sicheren Nachweis von Helicobacter pylori zwei positive Nachweise in zwei validierten Testverfahren (Invasive Methoden: Kultur; Histologie; Urease-Schnelltest; PCR; Nicht invasive Methoden: Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigentest mit monoklonalen Antikörpern; IgG-Antikörper im Serum) vor.

Eine Ausnahme gilt für das Ulcus duodeni, da hier eine >90%ige Assoziation mit einer Hp-Infektion belegt wurde. Damit ist ein positiver Helicobacter pylori Nachweis ausreichend. Zudem gilt eine histologisch nachgewiesene chronische, aktive Gastritis mit begleitendem histologischem Hp-Nachweis und die positive Hp-Kultur bei jeweils (nahezu) 100%iger Spezifität jeweils für sich als sichere Infektion.

### **2.4.2. Indikation zur Eradikation**

In früheren Leitlinien z. B. der deutschen Leitlinie von 2016 [94] wurde eine Eradikationsbehandlung unter Beachtung der zugrundeliegenden Erkrankung und der Assoziation der Erkrankung/Symptomatik zur Helicobacter pylori-Infektion gestellt. Daher konnten obligate Indikation (Bsp. Ulcus duodeni) und fakultative Indikationen (Bsp. Dyspepsie) unterschieden werden. In dem Update der S2k Leitlinie „Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)“ [86] wird eine generelle Indikation zur Therapie bei Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion gestellt. Daher ist die Indikation zur Testung kritisch zu stellen, da sich bei positivem Keimnachweis eine Behandlung anschließen sollte.

Bei asymptomatischen, pädiatrischen Patienten kann hier eine Ausnahme gemacht werden. Bei diesen Patienten kann die Eradikationsbehandlung aufgrund des eingeschränkten Medikamentenportfolios und der komplizierten Medikamenteneinnahme eine Therapie zur Vermeidung des karzinogenen Potentials in die Adoleszenz verschoben werden. Des Weiteren wird hier eine Therapie nur nach vorheriger Resistenztestung empfohlen.

### **2.4.3. Indikation zur Testung**

Die Indikation zur Testung auf *Helicobacter pylori* impliziert auch die Indikation zur Eradikation bei erfolgreichem Keimnachweis. Somit ergibt sich aus den Therapieindikation die Testindikation.

So sollte zwingend bei peptischen *Ulcera ventriculi* und/oder *duodeni* ein *Helicobacter pylori*-Nachweis geführt werden. Die antimikrobielle Therapie der Ulkuskrankheit führt auch ohne eine Säuresuppression zu Ausheilungsraten, welche mit der alleinigen Säuresuppression vergleichbar sind. Zudem führt die Eradikation im Rahmen der Ulkuskrankheit zu einer deutlich reduzierten Rezidivrate [13,30,48]. Es konnte bei *Ulcera duodeni* sogar die Überlegenheit der Eradikation als Therapie nachgehalten werden.

Beim MALT-Lymphom ist die Eradikation Teil der Tumorthherapie und kann in Stadium I und II zu einer Remission der malignen Erkrankung führen [46]. Dabei sollte nach aktueller Datenlage und Empfehlung eine Eradikation unabhängig von einem gesicherten Keimnachweis erfolgen. Unter Therapie ist jedoch der Erfolg einer Keimtestung auch zur Resistenztestung deutlich eingeschränkt. Daher sollte im Rahmen der Tumordiagnostik mittels Endoskopie auch die *Helicobacter pylori*-Testung erfolgen.

Auch im Rahmen der Endoskopie bei Diffus-großzellige Lymphome des Magens unabhängig einer MALT-Komponente sollte regelhaft eine *Helicobacter pylori* Diagnostik erfolgen. Hierbei ist die Eradikation als initialer Therapieversuch in den Stadien I und II möglich. Jedoch wird eine kurzfristige Verlaufskontrolle (1-2 Monate) der Lymphomregression empfohlen um bei fehlendem Ansprechen eine Immunchemotherapie R-CHOP einzuleiten.

Bei dem makroskopischen Nachweis einer Gastritis oder der Abklärung einer Dyspepsie sollte eine zeitgleiche *Helicobacter pylori*-Diagnostik zur weiteren Diagnosesicherung erfolgen. Die Typ B Gastritis ist eine präkanzeröse Kondition, somit besteht die Indikation zur Eradikation, um die Entstehung von Präkanzerosen zu verhindern [23]. Bei der Autoimmungastritis konnte bei zeitgleicher *Helicobacter pylori*-Infektion eine partielle bis komplette Rückbildung der Erkrankung nach erfolgreicher Eradikation nachgehalten werden [56]. Teilweise konnte selbst bei fehlendem *Helicobacter*-Nachweis ein positiver Effekt auf die Autoimmungastritis nachgehalten werden. Auch seltenere Gastritis Formen, wie die lymphozytäre Gastritis, scheinen bei einem positiven *Helicobacter pylori* Nachweis von einer Eradikation zu profitieren [36]. Bei Beschwerden eines Reizmagens/Dyspepsie wird nach dem Kyoto Konsensusreport zwischen einer *Helicobacter pylori* induzierten Dyspepsie und einer *Helicobacter pylori* negativen funktionellen Dyspepsie unterschieden. Bei Nachweis von *Helicobacter pylori* ist

eine Eradikation indiziert. Dabei konnte in Studien nachgewiesen werden, dass ca. 10% der Patient:innen mit Dyspepsie nach Eradikation dauerhaft beschwerdefrei werden (NNT 12).

Bei Magen-Frühkarzinom mit lokaler/interventioneller Resektion, sowie nach operativer Therapie des Magenkarzinoms mit Restmagen, wird ebenfalls die *Helicobacter pylori*-Testung empfohlen. Die folgende Eradikation erfolgt dann zur Durchbrechung der Karzinogenese in den verbleibenden Magenabschnitten [50].

Bei einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) und *Helicobacter*-Nachweis konnte nach Eradikation in einigen Studien/Beobachtungen ein signifikanter Anstieg der Thrombozyten nachgehalten werden [38]. Somit sollte im Rahmen der Diagnostik der ITP ein Keimnachweis angestrebt werden.

Da bei einer *Helicobacter pylori*-Infektion ein erhöhtes Risiko für einen Eisenmangel und eine Eisenmangelanämie besteht, ist nach ausreichender Diagnostik zum Ausschluss einer spezifischen Genese des Eisenmangels, sowie positivem Erregernachweis die Eradikation in Betracht zu ziehen.

Bei Patient:innen mit Sjögren Syndrom weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen und hier insbesondere MALT-Lymphomen auf. Hierbei ist in der Literatur ein OR 38,1 für ein MALT-Lymphom der Parotis [7] und eine OR 8,77 für DLBCL [8]. Zudem weisen die Patient:innen laut einer Arbeit von Chen et al eine höhere Rate an *Helicobacter pylori*-Infektionen auf [10]. Da diese mit einem erhöhten Risiko für gastrale MALT-Lymphome verbunden sind. Daher kann bei diesem Patientengut eine *Helicobacter* Testung mit ggf. Eradikation sinnvoll sein. Jedoch gibt es keine Daten die eine Senkung des MALT-Risikos in dieser speziellen Klientel belegen.

Die IgA-Vaskulitis ist eine Immunkomplex-vermittelte Vaskulitis der kleinen Gefäße. Es wird eine Infekt-Assoziation angenommen. Eine Keimzuordnung war jedoch bisher nicht sicher möglich. In mehreren Studien konnte bei Patient:innen mit zusätzlicher *Helicobacter pylori*-Infektion nach Eradikation eine Besserung der Vaskulitis erreicht werden (RR 0,38 CI 0,25-0,58), zudem waren Rezidive mit einer Rekolonisation von *Helicobacter pylori* verbunden [87]. Daher sollte bei Patienten mit IgA-Vaskulitis entsprechend der aktualisierten S2k Leitlinie eine *Helicobacter pylori*-Diagnostik durchgeführt werden.

Unter einer Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kann eine synergistische Wirkung auf die antrale Säuresuppression beobachtet werden [44]. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der *Helicobacter*-Kolonisation in den Magenkorpus mit einer Korpus-dominanten Risikogastritis, sowie zu einer Besiedlung des Magenantrums mit nicht-

Helicobacter-Spezies. Jedoch konnte eine Cochraneanalyse die Entwicklung von prämaligen Läsionen unter PPI nicht sicher belegen [71].

Weiterhin ist die Dauertherapie mit ASS, sowie NSAR ein Risiko für erhöhte Blutungsraten unter einer Helicobacter pylori-Infektion [82].

Ebenso gibt es in der Literatur den Nachweis das bei neubegonnener NSAR-Therapie bei zuvor NSAR naiven Patienten das Risiko einer Ulkuserkrankung durch eine Eradikation von Helicobacter pylori signifikant gesenkt werden kann. Jedoch ist bei laufender NSAR-Therapie ein Nutzen einer Eradikation nachweisbar.

Therapien mit Antikoagulantien sind mit einem erhöhtes Blutungsrisiko in Bezug auf obere gastrointestinale Blutungen assoziiert [34]. Es konnte gezeigt werden dass insbesondere bei älteren Patien:innen mit Ulkusanamnese die Blutungsraten gesenkt werden konnten mittels Helicobacter pylori-Eradikation [73]. Somit sollte eine entsprechende Testung vor Therapieeinleitung erfolgen, insbesondere beim Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine Ulkuserkrankung (positive Ulkusanamnese, Alter >60 Jahre, Begleitmedikation z.B. ASS, NSAR, SSRI, Antikoagulation, Steroide, P2Y12-Inhibitoren).

Unter SSRI-Therapie konnte im Rahmen einer populationsbasierten, dänischen Studie eine OR von 2,73 (CI 1,17-6,36) für obere gastrointestinale Blutungen bei zeitgleicher Helicobacter pylori-Infektion [17]. Jedoch ist die Datenlage nicht aussagekräftig in Bezug auf die Effekte einer Eradikation, so dass eine Keimdiagnostik mit folgender Eradikation erfolgen kann.

Weiterhin Patient:innen, die unter einer Medikation mit Beeinflussung der Gerinnung/Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, P2Y12-Inhibitoren, Antikoagulantien) eine gastrointestinale Blutung/Ulkusblutung erlitten haben, sollten aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos bei positivem Helicobacter Nachweis therapiert werden [7].

#### **2.4.4. Therapieschemata**

Die Therapie ist immer eine Kombinationstherapie. Es wird zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung eine Kombination aus verschiedenen Antibiotika zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ggf. ergänzt um Bismutsalz durchgeführt. Anders als bei anderen bakteriellen Infektionen sind die nicht antimikrobiellen Substanzen wichtiger Bestandteil der Therapie. Durch die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren wird der pH-Wert im Magen und damit am Wirkort der Therapie angehoben und somit die Effektivität der antimikrobiellen Substanzen gesteigert. Zudem führen Protonenpumpeninhibitoren über eine zeitgleiche Blockade der Urease zu einer direkten Suppression des Bakterienwachstums.

Dabei kommen bei der Triple-Therapie jeweils zwei Antibiotika plus ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) und bei der Quadrupel-Therapie zwei Antibiotika plus PPI und Bismutsalz zum Einsatz oder drei Antibiotika plus PPI. Die Wahl der Eradikationstherapie richtet sich nach den Patienteneigenschaften (Vorbehandlung, Herkunft, Allergien) sowie den lokalen Resistenzraten. Bei erhöhtem Risiko für eine Clarithromycinresistenz wird die primäre Eradikation mittels Bismutsalz-haltiger Quadrupeltherapie empfohlen. Bei geringem Clarithromycin-Resistenz-Risiko ist sowohl eine Quadrupel-Therapie als auch eine Standard-Triple-Therapie als first-line-Therapie möglich. Grundlegend für den Therapieerfolg ist zudem die Adhärenz für die einzelnen Regime. Hierbei sind unter Beachtung der 5 Dimensionen der Adhärenz laut WHO nicht nur patientenbezogene, krankheitsbedingte, sozial-ökonomische und Gesundheitssystem-bedingte Faktoren, sondern in ganz besonderem Maße auch therapiebedingte Faktoren entscheidend. Sowohl die Nebenwirkungen als auch die Komplexität der Therapieregime sind mit entscheidend für die Adhärenz und damit für den Therapieerfolg.

### **Standard Triple-Therapie-Schema**

Bei dem Standard Triple-Therapie-Schema handelt es sich um eine Triple-Therapie unter Verwendung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) in Kombination mit zwei Antibiotika. Hierbei wird eine Therapiedauer von 7-14 Tagen empfohlen. Dabei konnten Yuan Y, Ford AC, Khan KJ et al. [89] zeigen, dass eine auf 14 Tage ausgeweitete Eradikationstherapie mit höheren Erfolgsraten (RR = 0,66, CI 0,6-0,74; NNT 11, CI 9-14). Bei dem französischen Triple-Schema werden Amoxicillin 2 x 1000 mg/d und Clarithromycin 2 x 500 mg/d kombiniert. So konnte im Rahmen der Cochrane-Subgruppen-Analyse für die Clarithromycin basierte Triple-Therapie eine Eradikationsrate von 72.9% für eine 7-tägige und 81.9% für eine 14-tägige Therapiedauer nachgehalten werden (RR = 0,65, CI 0,57-0,75; NNT 12, CI 9-16). Bei dem italienischen Triple-Schema kombiniert man Clarithromycin 2 x 250-500 mg/d mit Metronidazol 2 x 400-500 mg/d. Ein fast sicheres Therapieversagen (Eradikationsrate 8%) konnte im Rahmen von Studien bei der Anwendung einer Triple-Therapie und gleichzeitigem Vorliegen einer Clarithromycinresistenz des Erregers bei einer Clarithromycin basierten Triple-Therapie nachgewiesen werden [42]. In einer Arbeit mit vorheriger Risikostratifizierung mittels genotypischem Clarithromycinresistenztestung und Einsatz des französischen Triple-Therapie-Schema bei erfolgreichem Resistenzausschluss, konnten sowohl nach 7-tägiger, als auch nach 14-tägiger Therapie ein Eradikationserfolg von 87.5% (CI 77.1% - 95.8%) und 87.2% (CI 78.7 - 95.7%) [55].

## **Bismuthaltige Quadrupel-Therapie**

Bei diesem in Deutschland seit 2013 zugelassenem Quadrupel-Schema werden Tetracyclin und Metronidazol als Antibiotika mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) und Bismutsalz gegeben. Dabei ist eine Therapiedauer von 10 Tagen empfohlen. Hierbei erfolgt die Gabe von Bismut-Kaliumsalz/Tetracyclin/Metronidazol 140 mg/125 mg/125 mg p.o. 3-3-3-3, sowie einem begleitenden PPI in Standarddosis 1-0-1. In Studien konnte ohne vorherige Resistenztestung die empirische, bismuthaltige Quadrupeltherapie (10 Tage Therapiedauer) eine Intention-to-treat Eradikationsrate von 80 % gegenüber der Standard-Tripletherapie (7 Tage Therapiedauer) mit 50% Eradikationsrate zeigen. Im Rahmen der Studie konnten vor allem Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und des ZNS dokumentiert werden. Diese waren häufiger bei der Quadrupeltherapie zu beobachten und führten zu vermehrten Therapieabbrüchen [45]. Zudem ist aufgrund der hohen Anzahl an Tabletten eine eingeschränkte Compliance zu erwarten. Bei Soo-Young Na et al [55] konnte zwischen klassischer Tripletherapie und bismuthaltiger Quadrupeltherapie keine Unterschiede bzgl. der Major-Komplikationen, sowie den Abbruchraten der Therapie während der Studie finden. Es zeigte sich jedoch eine höhere Rate an Minor-Komplikationen in der 7-tägigen Quadrupeltherapiegruppe (28/38; 73,7%) gegenüber der Standard-Triple-Therapie (30/52; 57,7 %), sowie deutlich höhere Raten an Übelkeit und Erbrechen (13/28; 34,2 %), sowie Fatigue (22/38; 57,9%) bei der Quadrupeltherapiegruppe. In der Triple-Therapie-Gruppe machten vor allem weicher Stuhlgang/Stuhlkonsistenzveränderungen (7/52; 13,5%) und Geschmacks-veränderungen (bitterer Geschmack; 24/52; 46,2%) die meisten Minor-Komplikationen aus. Es ist anzunehmen, dass außerhalb von Studien durch Übelkeit und Erbrechen deutlich mehr Complianceeinschränkungen zu erwarten sind, als bei Geschmackveränderungen und vorheriger Aufklärung.

Die tendenziell, vorteilhaften Eradikationsraten der bismuthaltigen Quadrupeltherapie konnten durch die Metaanalyse von Venerito M, Krieger T, Ecker T et al. [81] untermauert werden. So kamen die Autoren unter Einschluss von 12 Arbeiten auf eine Eradikationsrate von 77,6% für die Bismut-haltige Quadrupeltherapie gegenüber 68,9% für die Clarithromycin-Triple-Therapie (Risiko-Differenz 0,06; CI -0,01-0,13). Aufgrund der großen Heterogenität der Arbeiten ergab sich nur gegenüber der 7-tägigen Clarithromycin-Triple-Therapie für nur für die 10-tägige Quadrupeltherapie eine statistische Relevanz (Risiko-Differenz 0,25; CI 0,18-0,32). Die Therapiedauer könnte unter Beachtung der von Sang-Gon Moon et al erhobenen Daten angepasst werden. So konnte in der Arbeit ein Eradikationserfolg von 81.1% (43/53) in der 7 Tage Kohorte gegenüber von 84.9% (62/73) in der 14 Tage Kohorte aufgezeigt werden ( $p = 0.572$ , intention-to-treat Analyse) [54]. Auch die Daten von Soo-Young et al. legen eine vergleichbare Eradikationsrate bei 7 gegenüber 14-tägiger Eradikation mit bismuthaltiger Quadrupeltherapie und klassischer Triple-Therapie nahe.

## **Kombinierte Quadrupeltherapie**

Bei der kombinierten Quadrupeltherapie handelt es sich um eine Kombination der Antibiotika, welche im Rahmen der Standard-Triple-Therapie eingesetzt werden. Es werden für einen siebentägigen Zeitraum Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol mit einem Protonenpumpeninhibitor täglich appliziert. Unter leicht geänderten Therapiedauern (Amoxicillin plus Protonenpumpeninhibitor Tag 1-14, plus Clarithromycin und Metronidazol Tag 8-14) konnten ohne vorherige Resistenztestung Eradikationsraten von 92% (CI 87-95%) erreicht werden [51].

## **Alternative Therapieregime**

Es haben sich im Laufe der Zeit auch andere Therapieregime ergeben. So wurde eine sequentielle Therapieoption entwickelt. Dabei erfolgt zunächst die Gabe von Amoxicillin plus PPI an Tag 1-5 und dann an Tag 6-10 Clarithromycin und Metronidazol plus PPI. Jedoch konnte im Rahmen aktueller Studien keine Überlegenheit der Therapie gegenüber einer Triple-Therapie nachgewiesen werden [13].

Eine alternative Levofloxacin-basierte Triple-Therapie konnte ebenfalls in mehreren Untersuchungen keine signifikanten Vorteile gegenüber der Standard-Triple-Therapie nachweisen. Zudem ist bei der Verwendung von Fluorchinolonen der Rote-Hand-Brief vom 08.04.2019 zu beachten.

## **2.5. Fragestellung**

Um eine Infektion zu behandeln ist zunächst der Erregernachweis zu führen. Hierbei ist die Wertigkeit der unterschiedlichen Verfahren unter anderem von der Prävalenz eines Erregers, sowie von der Sensitivität/Spezifität, der Verfügbarkeit und der Schnelligkeit der Diagnostik abhängig. In dieser Arbeit soll mittels eines „head-to-head“ Vergleichs der invasiven Testverfahren (HUT, PCR, Histologie, Kultur) die Wertigkeit der einzelnen Verfahren in Bezug auf die Leitliniendefinition unter Routinebedingungen im Krankenhaus geklärt werden. Anschließend soll anhand der Testcharakteristika (Methodik, Präanalytik, Verfügbarkeit), der Sensitivität/Spezifität und unter Beachtung der Limitationen ein Diagnostikpfad/Ablauf erarbeitet werden. Im Rahmen der Testcharakteristika ist insbesondere auch ein Zusatznutzen einzelner Verfahren in Bezug auf eine mögliche Therapiestratifizierung zu beachten.

## **3. Methoden**

### **3.1. Studienkollektiv**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Datenanalyse des Patientenkollektivs eines gastroenterologischen Schwerpunktkrankenhauses. Dieses Kollektiv erhielt eine erweiterte, invasive Standarddiagnostik von *Helicobacter pylori*. Die erweiterte Diagnostik musste folgende invasiven Untersuchungsverfahren umfassen: *Helicobacter*-Urease-Schnelltest (HUT), Polymerasekettenreaktion (PCR) mit genotypischer Clarithromycin-Resistenztestung, mikroaerophile Kultur und Histologie. Somit wurden Patient:innen mit Kontraindikationen zur Gewinnung des Probenmaterials (bspw. effektive orale Antikoagulation in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmung) ex ante ausgeschlossen. Die erweiterte Diagnostik wurde im Zeitraum von Juni bis einschließlich September 2019 durchgeführt.

### **3.2. Nachweis Methoden**

#### **3.2.1. Grundlage: Gastroskopie**

Zur Gewinnung der Proben für die weiteren *Helicobacter pylori* - Nachweisverfahren erfolgte die Gastroskopie lege artis. Als Vorbereitung wurde bei elektiven Eingriffen zunächst eine Aufklärung >24 h vor dem Eingriff durchgeführt; inklusive der Aufklärung über eine Indikationsbasierte Entnahme von Gewebeproben mittels Zange. Bei dringlichen oder Notfall-mäßigen Endoskopien wurde gegebenenfalls ein kürzeres Aufklärungsintervall akzeptiert. Vor der Untersuchung wurde, soweit dies unter Beachtung der Akuität der Untersuchung möglich war, eine Nüchternheit von >6 Stunden eingehalten. Im Rahmen von Notfalluntersuchungen konnten prokinetische Maßnahmen zur Magenentleerung erfolgen. Im Rahmen der direkten Untersuchungsvorbereitung wurde zunächst die Überwachung der Vitalparameter (Monitoring) der Patient:innen etabliert. Nach Linksseitenlagerung der Patient:innen erfolgte die Einleitung der Sedierung nach Empfehlungen der Fachgesellschaft für Gastroenterologie [66]. Dabei kam bei unseren Patient:innen primär Propofol als Sedativum zum Einsatz. Bei entsprechenden Kontraindikationen erfolgte eine Midazolamapplikation. Anschließend erfolgte das primär orale Einspiegeln mit dem Gastroskop, sowie das Vorspiegeln unter Sicht mit Passage des Pharynx und oberen Ösophagussphinkters. Im Weiteren wird unter Beurteilung der Schleimhäute durch den Ösophagus bis in den Magen vorgespiegelt. Hierbei wurde im Rahmen der Untersuchung unter anderem das Magenlumen komplett inklusive des Magenantrums (Abbildung 1: Nr. 1) und Magenkörper (Abbildung 1: Nr. 2), ebenso, soweit dies technisch möglich ist, das Duodenum bis in die Pars II duodeni dargestellt.

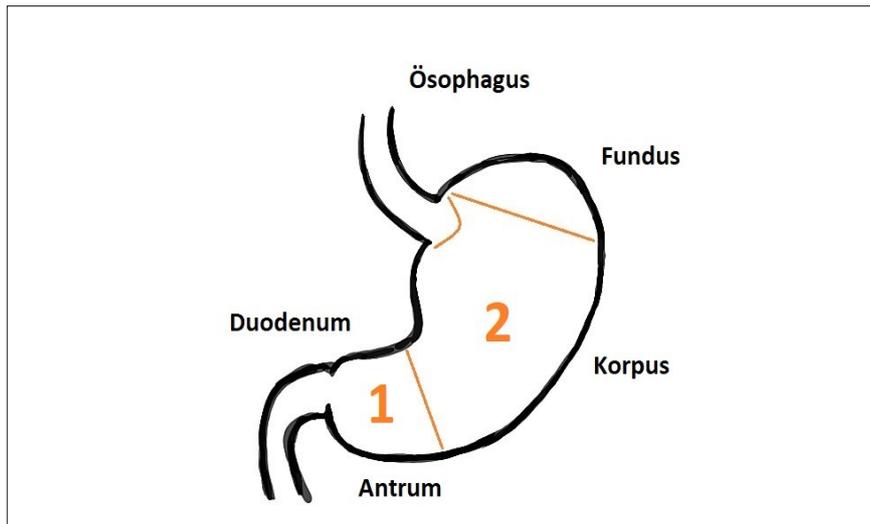


Abbildung 1: schematische Darstellung des Magens; Antrum = 1, Korpus = 2

Bei vorliegender Indikation zur Helicobacter Diagnostik führten wir mittels Standard-Biopsiezange mit ovalem Löffelmaul (Einmal-Biopsie-Zangen MTW, Durchmesser 2,3mm Länge 230 cm) die Probenentnahme durch.

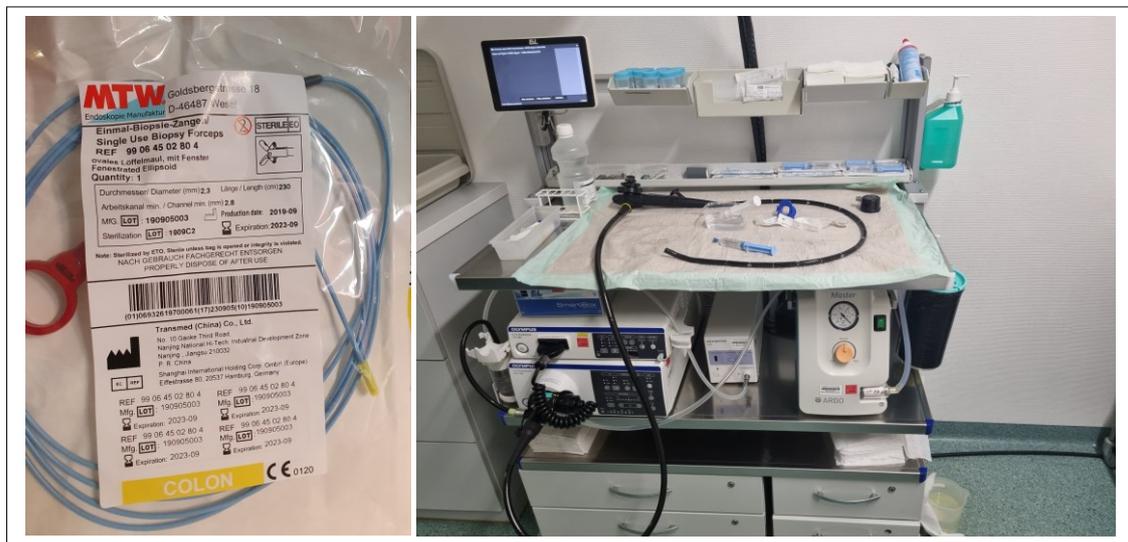


Abbildung 2: Biopsiezange und Gastroskop mit entsprechendem Equipment

Dabei wurden insgesamt vier Proben aus dem Magenantrum präpylorisch, sowie vier Proben aus dem mittleren Magencorpus, vornehmlich aus dem Bereich der großen Kurvatur, entnommen. Es wurde teilweise aufgrund der besseren Erreichbarkeit bei Blutungskomplikationen auf die, durch die Sydney-Klassifikation empfohlene, Magencorpus-Probe aus der kleinen Kurvatur verzichtet [18]. Die Proben wurden dann direkt in das für die

Untersuchungsmethode vorgesehene Transportmedium und -gefäß gegeben. Dabei wurden je eine Probe des Antrum und Korpus für den Helicobacter Urease-Schnelltest mit anschließender PCR inkl. Clarithromycinresistenztestung aus selbigem Material, je eine Probe aus Antrum und Korpus für die Helicobacter-Kultur und je zwei Proben aus Antrum und Korpus für die Histologie verwendet. Abbildung 3 verdeutlicht dies.

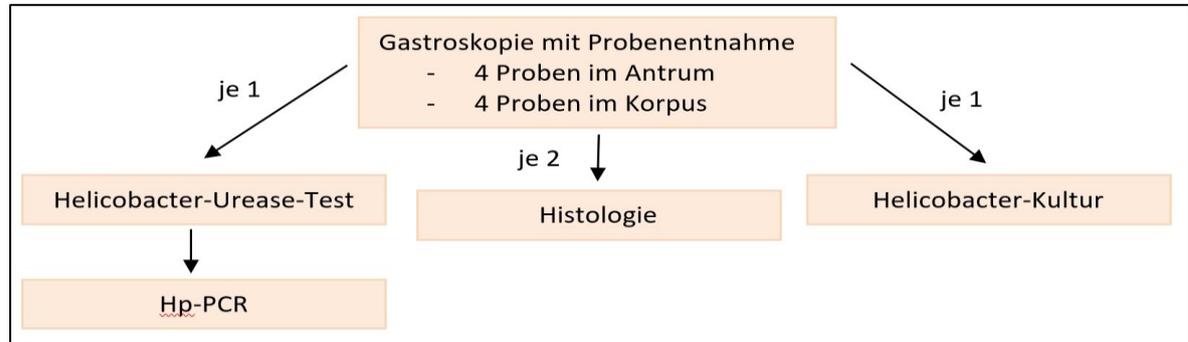


Abbildung 3: Verarbeitungspfad des Probenmaterials aus der Gastroskopie

### 3.2.2. Histologie

Es werden je zwei Proben des Magenantrums und des Magenkorpus zunächst in ein Transportgefäß mit Formalin gegeben. Im Weiteren erfolgt der innerhalb von weniger als 24 Stunden der Versand an die kooperierende Pathologie (Institut für Pathologie am Clemenshospital, Duesbergweg 128, Medical Center, 48153 Münster). Der Nachweis von Helicobacter pylori wird nach Aufarbeitung der Proben und Durchführung der gängigen Färbungen zum Keimnachweis im mikroskopischen Direktnachweis mikroskopisch geführt. Das beauftragte pathologische Institut verwendet neben der Hämatoxylin/Eosin-Färbung, primär die Giemsa-Färbung aufgrund ihrer einfachen Durchführung und Zuverlässigkeit im Alltag, wie Lee et al. [39] zeigten. Es wird das Präparat mit einer Methanol-Glycerin-Lösung und den Farbstoffen Azur, Methylenblau und Eosin in Verbindung gebracht. Hierbei kommt es zu einer Komplexreaktion von Azur und Eosin mit der Zell-DNA. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Einwirkdauer, pH-Wert und Pufferlösung. In der dann folgenden mikroskopischen Beurteilung stellt sich Helicobacter pylori blau-grau, Zellkerne blau und der Hintergrund pink-leicht bläulich dar. Zur genaueren Beurteilung bzgl. des Vorliegens von Helicobacter pylori erfolgt die Durchführung einer Giemsa-Färbung an den Präparaten. Dazu werden folgende Schritte durchgeführt:

1. Wässern (Schnittpräparate)
2. Giemsa-Gebrauchslösung für ca. 30 min
3. Waschen in Aqua dest.
4. Dehydrieren, Xylol und Eindecken

Danach erfolgt die Beurteilung durch den Pathologen unter dem Mikroskop. Dabei wird neben dem direkten Erregernachweis die Magenschleimhaut beurteilt und nach Veränderungen passend zu einer Gastritis gesucht. Es kann der Grad (Chronizität) der Gastritis anhand der Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen, die Aktivität anhand der Infiltration von neutrophilen Granulozyten und die Dichte der Kolonisation mit *Helicobacter pylori* beurteilt werden. Anschließend wird der schriftliche Befund erstellt und per Datenübertragung (EDV und FAX) an die Klinik für Gastroenterologie übermittelt.

### 3.2.3. *Helicobacter pylori* Urease-Schnelltest

Es wird der *Helicobacter*-Nachweis Farbumschlagreaktion unter Verwendung des Standard-Kit der Firma Takeda (Pantoprazol Hp Test, Abbildung 4). Dabei erfolgt unter Anwesenheit von Urease bei *Helicobacter*-Besiedlung in der untersuchten Probe die Verstoffwechslung von Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid bzw. zu Ammonium- und Carbonationen. Die damit verbundene pH-Wertänderung führt zu einem Farbumschlag, welcher dann ein positives Ergebnis darstellt.



Abbildung 4: Verwendeter *Helicobacter* Urease Schnelltest

Die beiden Reaktionsgefäße werden mit der mitgelieferten Pufferflüssigkeit bis zur Markierung gefüllt. Anschließend lösen sich die in den Reaktionsgefäßen befindlichen Substrattabletten auf. Es wird im Weiteren eine Probe des Magenantrums in das erste und eine des Magencorpus in das zweite Töpfchen gegeben. Danach wird das System verschlossen. Der entsprechend beschriftete Test wird dann in das hauseigene Labor gebracht. Nach 30 Minuten und ggf. nach 24 Stunden wird die Farbumschlagreaktion (gelb über orange nach rosa/rot)

durch das geschulte Laborpersonal abgelesen, dokumentiert und in das Laborprogramm übertragen.

#### **3.2.4. Helicobacter pylori PCR**

Im Rahmen der Polymerasekettenreaktion (PCR) können Teile der DNA von *Helicobacter pylori* (16S rRNA) und parallel auch das genotypische Korrelat einer Clarithromycin-Resistenz (23S rRNA) untersucht werden. Dabei reichen kleinste Mengen zum Nachweis aus [79]. Die entsprechenden DNA-Fragmente werden durch die PCR amplifiziert. Dabei erfolgt der Nachweis unabhängig von der Intaktheit/Vitalität des Erregers und damit von der Vermehrungsfähigkeit des Erregers. Somit kann ein positives Ergebnis auch abgestorbene bzw. ruhende Erreger nachweisen.

Das Biopsiematerial des *Helicobacter*-Urease-Schnelltests kann, nach ablesen der Urease-Reaktion, für die Nukleinsäure-Extraktion und die anschließende PCR-Testung weiterverwendet werden. Zunächst werden die Biopsien aus Antrum und Korpus gemeinsam homogenisiert und anschließend entsprechend der Herstelleranweisungen weiterverarbeitet. Es erfolgt eine Inkubation des Probenmaterials mit Proteinase K bei 55° C über Nacht. Anschließend wird ein MasterMix erstellt. Seitens des Labors werden das Maxwell® 16 Buccal Swab LEV DNA Purification Kit (Art. Nr AS1295, Promega) und RIDA®GENE *Helicobacter pylori* (Art. Nr. PG2305, r-biopharm) angewendet. Eine parallele Positiv- und Negativkontrolle wird mit angesetzt. Der MasterMix wird aus dem Reaction Mix, der Taq- Polymerase, Internal Control DNA und dem PCR Water nach auftauen erstellt. Ebenso werden die Positiv-Control aufgetaut und angesetzt (5µl+ MasterMix), als Negativkontrolle werden dem MasterMix 5 µl PCR Water hinzugegeben. Dabei werden die Materialien unter Kühlung bei 2-8°C verarbeitet. Von jedem Probenmaterial werden nun 5 µl zum vorgelegten MaterMix pipettiert. Nach Verschluss der Reaktionsgefäße erfolgt ein kurzes Abzentrifugieren bei niedriger Geschwindigkeit. Anschließend werden die Reaktionsgefäße in das real-time PCR-Gerät gegeben, hier ABI 7500, mit der Einstellung: initiale Denaturierung: 1 min, 95 °C; 45 Zyklen, Denaturierung 15 sec bei 95 °C und Annealing 30 sec. Bei 60°C, Ramp Rate maximum. Die Auswertung erfolgt nach der Tabelle 3.

Tabelle 3: Auswertung der PCR RIDA®GENE *Helicobacter pylori*

<b>Helicobacter pylori</b>	<b>Clarithromycin-Resistenz</b>	<b>Interne Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>positiv</b>	negativ	<b>positiv/negativ</b>	Helicobacter pylori nachgewiesen (Wildtyp)
<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv/negativ</b>	Helicobacter pylori mit genotypischer Clarithromycin-Resistenz nachgewiesen
negativ	negativ	<b>positiv</b>	Helicobacter pylori nicht nachweisbar
negativ	<b>positiv</b>	<b>positiv/negativ</b>	ungültig
negativ	negativ	negativ	ungültig

### 3.2.5. *Helicobacter pylori* Kultur

Bei der Kultur erfolgt ein *Helicobacter pylori*-Nachweis mittels Anzucht. Dabei werden aufgrund der besonderen Eigenschaften des Bakteriums spezielle Nährböden und Bebrütungen verwendet. Bei kultureller Anzucht bilden sich 1-2 mm große glänzende transparente Kolonien aus [58]. Diese präsentieren sich geruchslos. *Helicobacter pylori*-Kolonien zeigen in der weiteren Differenzierung jeweils eine positive Urease-, Katalase- und Oxidasereaktion. Es lassen sich keine Nitratreduktase und Hippurat-Hydrolyse nachweisen. Im Weiteren ist die Resistenz gegen Nalixidinsäure und die Sensibilität gegenüber Cefalotin charakteristisch [74]. In der Gramfärbung können typischerweise spiralförmige oder gebogene Bakterien nachgehalten werden. Je eine Probe des Magenantrums und des Magenkorpus werden direkt nach Entnahme in einem Transportgefäß mit NaCl 0,9% innerhalb einer Stunde in die Abteilung für Mikrobiologie in domo transportiert. Anschließend wird die Biopsie mit einem Skalpell im Deckel der Petrischale zerkleinert und die zerkleinerte Probe über die *Helicobacter pylori*-selektive Kulturplatte (Biomerieux *Helicobacter pylori* Agar) mit einer Öse gezogen. Die Biopsien verbleiben auf der Platte. Anschließend erfolgt die Bebrütung im mikroaerophilen Klima bei 37°C für mindestens 48 Stunden. Bei zunächst fehlendem Wachstum wird für weitere 2-5(-10) Tage bebrütet. Während der Brutphase erfolgt eine Kontrolle durch das Laborpersonal im 2-Tages-Zyklus. Bei einem positiven Ergebnis schließt sich im Weiteren die Resistenztestung an. Hierbei werden Gradienten-Fluss-Teste (E-Test) für die Resistenztestung auf Rifampicin (RMP), Metronidazol (MTZ), Amoxicillin (AMX), Clarithromycin (CLR), Levofloxacin (LEV) und Tetrazyklin (TE) verwendet. Zunächst werden

2-3 ml Bakteriensuspension McFarland 3-4 auf MH-Blutplatten verteilt. Nach 48 Std. erfolgt die MHK-Bestimmung und Übermittlung an das hausinterne EDV-System. Die Interpretation erfolgt entsprechend den Breakpoint-Kriterien des EUCAST.

*Tabelle 4: Breakpoint Kriterien für Helicobacter pylori, EUCAST*

Antibiotikum	Minimale Hemmkonzentration (mg/L)	
	S ≤	R >
Amoxicillin	0,125	0,125
Levofloxacin	1	1
Clarithromycin	0,25	0,25
Tetracyclin	1	1
Metronidazol	8	8
Rifampicin	1	1

### 3.3. Datenerhebung

Es erfolgte die retrospektive Datenerhebung mittels hausinternem Laborprogramm (LabCentre I.i.c, I-Solutions Health GmbH). Hierbei wurden Patient:innen im Rahmen einer reversen-Suche ermittelt, bei denen in dem Zeitraum der 4 Monaten ein HUT durchgeführt wurde. Anschließend wurden alle Patient:innen, bei denen die komplette Diagnostik (HUT, Hp-PCR, Hp-Kultur und Histologie) durchgeführt wurde, herausgefiltert und in die Studie eingeschlossen. Die Erhebung der Patientencharakteristika erfolgte nach Aktenlage. Die erhobenen Patientencharakteristika umfassten neben Alter und Geschlecht der Patient:innen, die PPI-Therapie, Antibiose (inkl. Vortherapie) und den primären makroskopischen Befund (Indikation zur Helicobacter pylori-Diagnostik). Die entsprechende Dokumentation erfolgte mit einem eigens entwickeltem Datenerhebungsbogen (Abbildung 5).

**Helicobacter-Testung-Begleitschein**



**Christophorus**  
COESFELD · DÜLKEN · NOTTLUN **Kliniken**  
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT MÜNSTER

Patientenaufkleber

Untersuchungsdatum \_\_\_\_\_

Endoskopie-  
Arzt

**Makroskopie:** Gastritis / Ul. duodeni / Ul. ventriculi / MALT-Lymph. /sonstiges

**Geburtsland:** Deutschland / \_\_\_\_\_ (Land)

**Antibiotika:** keine / nicht bekannt / ja (in den letzten 3 Monaten)

**PPI-Therapie:** ja / nein ; ( wenige Tage / Wochen / länger )

**Ergebnisse:**

Helicobacter Urease Test	Antrum	positiv / negativ
	Korpus	positiv / negativ
Helicobacter PCR		positiv / negativ
→ Clarithromycin-Resistenz-Gen		positiv / negativ
Helicobacter-Kultur		positiv / negativ
→ Clarithromycin-Resistenz		positiv / negativ

Histologiebefund: \_\_\_\_\_

**Nachuntersuchung (telefonische Abklärung):**

Eradikation erfolgt: ja / nein      Abbruch: ja / nein

Therapie regime und –dauer: \_\_\_\_\_

Hp-Antigen im Stuhl	positiv / negativ
H2-Atemtest	positiv / negativ
Erneute Gastroskopie	positiv / negativ

---

Medizinische Klinik 1 – Chefarzt Dr. R. U. Steimann  
 Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Hygiene – Chefarzt Prof. Dr. L. v. Müller

Abbildung 5: Patienten-/Falldokumentationsbogen

Hierbei wurde anhand der Aufnahmedokumentation bzw. dem Ordnungsverlauf im Rahmen des Aufenthaltes und dem endoskopischen Untersuchungsbefund eine entsprechende Kategorisierung der jeweiligen Patient:innen vorgenommen:

- Makroskopischer Befund in der Gastroskopie: (V.a.) Gastritis / Ulcus duodeni / Ulcus ventriculi / (V.a.) MALT-Lymphom / sonstiges
- PPI-Therapie (Dauer): keine / Tage-Wochen / länger
- stattgehabte Antibiose: ja / keine / unbekannt

Zudem wurden die histologischen Ergebnisse in Bezug auf den direkten Helicobacter pylori-Nachweis ausgewertet. Der schriftliche, histologische Befund wurde vereinfacht und den folgenden Kategorien zugeordnet:

- Mikroskopie: Gastritis / Fibrose / keine Entzündung / sonstiges

Hierbei wurde eine weitere Differenzierung im Bereich der Kategorie Gastritis nach folgendem Schema vorgenommen: unspezifische Gastritis / Entzündung / A-Gastritis / C-Gastritis / Typ B-Gastritis / post-Typ B-Gastritis

Die weitere Datenauswertung wurde mit Microsoft Excel 2021 auf Windows durchgeführt. In der Datenauswertung wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert für die einzelnen diagnostischen Verfahren berechnet. Dabei werden die Diagnosekriterien aus der Leitlinie „S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ [94] von 02/2016 Statement 2.10 angewendet zur Definition eines positiven Helicobacter-Nachweises. Daher zählen als positiv-getestete Patient:innen alle mit zwei positiv-gefallenen Testverfahren, mit einer positiven Helicobacter pylori-Kultur, dem histologischen Nachweis von H. pylori in Kombination mit einer chronisch-aktiven Gastritis, sowie Patient:innen mit einem Ulcus duodeni und einem positiven Testverfahren.

### 3.4. Statistische Methoden

#### Vier-Felder-Tafel

Bei der Vier-Felder-Tafel handelt es sich um eine Kontingenztafel zur Darstellung eines Testergebnisses (hier binär)

Tabelle 5: Beispiel einer Vier-Felder-Tafel

Testergebnis	Erkrankte	Nicht-Erkrankte	Summe
positiv	a	b	a + b
negativ	c	d	c + d
Summe	a + c	b + d	n = a + b + c + d

#### Sensitivität

Die Sensitivität beschreibt für ein Diagnostikverfahren die Empfindlichkeit und somit den Anteil der Erkrankten mit positivem Testergebnis an allen Erkrankten in einem untersuchten Kollektiv.

$$\text{Sensitivität} = a / (a+c)$$

#### Spezifität

Die Spezifität eines medizinischen Testverfahrens beschreibt den Anteil der Untersuchten ohne Erkrankung/Infektion mit zeitgleich negativem Testergebnis an allen Personen ohne Erkrankung

$$\text{Spezifität} = d / (b+d)$$

#### Prädiktiver Werte

Die prädiktiven Werte dienen zur Einschätzung der Aussagekraft von Testergebnissen. Der positiv-prädiktive Wert (PPV) beschreibt den Anteil der Personen mit Erkrankung und zeitgleich positivem Testresultat. Der negativ-prädiktive Wert (NPV) gibt den Anteil der nicht-erkrankten Personen mit negativem Testergebnis wieder.

$$\text{PPV} = a / (a+b)$$

$$\text{NPV} = d / (c+d)$$

#### Signifikanz

Ein Testergebnis ist statistisch signifikant, wenn sich die Ergebnisse nach vorher festgelegten Regeln von der Nullhypothese unterscheiden, dass diese verworfen werden muss. Somit ist

die Signifikanz ein Maß dafür, wie wahrscheinlich das Ergebnis auf dem Zufall basiert. Dabei wird mittels festgelegtem Signifikanzniveau bestimmt wie hoch der Anteil fälschlicherweise als verworfener Nullhypothesen sein darf (Fehler erster Art). Das Signifikanzniveau ist in dieser Arbeit, wie in der Medizin üblich, bei fünf Prozent festgesetzt ( $p= 0,05$ ). Zur Bestimmung der Signifikanz werden unterschiedliche Testverfahren verwendet

### **Exakter-Fisher-Test**

Test zur Bestimmung der Signifikanz in Kontingenztafel (s.o.). Es kann damit festgestellt werden, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein statistischer Zusammenhang besteht oder nicht.

Einseitiger p-Wert =  $(a + b)! (c + d)! (a + c)! (b + d)! / (a! b! c! d! n!)$

Es wird im Weiteren auf die Darstellung der Berechnung des zweiseitigen p-Wertes verzichtet.

### **Varianzanalyse**

Die Varianzanalyse dient dem Vergleich von Gruppen. Dabei wird in dieser Arbeit vor allem der Gruppenvergleich mittels t-test geführt (zum Beispiel: Altersverteilung)

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Es konnten im untersuchten Viermonatszeitraum insgesamt 142 Patient:innen identifiziert werden, bei denen im Rahmen einer gastrokopischen Abklärung alle vier invasiven Testverfahren zur *Helicobacter pylori*-Diagnostik durchgeführt wurden. Die Studienpopulation hatte eine Altersspanne von 15 bis 93 Jahren bei einem Altersdurchschnitt von 62,4 Jahren, sowie Median von 63 Jahren. In der untersuchten Gruppe befinden sich 63 (44,37%) männliche Patienten und 79 (55,63%) weibliche Patientinnen

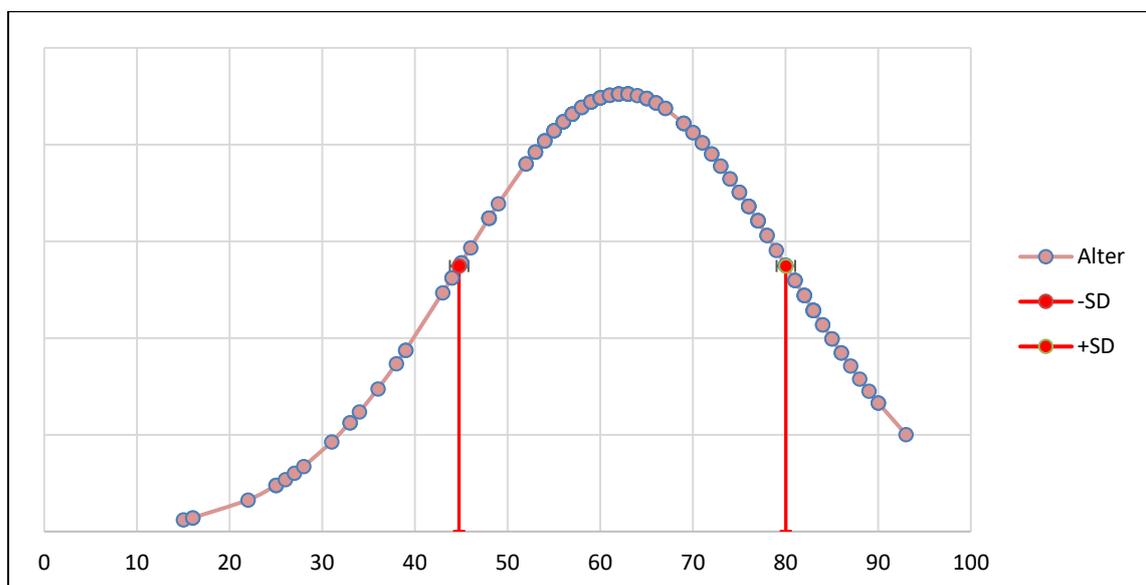


Abbildung 6: Altersverteilung der Gesamtkohorte

### Patient:innen mit *Helicobacter pylori*-Infektion

Unter Beachtung der im Abschnitt 2.4.1. genannten Kriterien der deutschen S2k Leitlinie [86,94] für den positiven Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion, erfüllen insgesamt 30 Patient:innen diese Kriterien. Dies entspricht 21,1% aller untersuchten Patient:innen. Dabei findet sich im Vergleich zur Gesamtkohorte eine ähnliche Altersstruktur mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren und einem Median von 64 Jahren. Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv. In dieser Gruppe machen die männlichen Patienten mit einem Anteil von 53,33% (n=16) den größeren Anteil gegenüber den weiblichen Patientinnen mit 46,67% (n=14) aus.

Im Rahmen der Testauswertung zeigte sich nur ein einziger Fall (n=1) mit einem solitären, positiven Testergebnis auf *Helicobacter pylori*, welcher nicht die o.g. Definition der Leitlinie

bzgl. einer Helicobacter Infektion erfüllt. Dies entspricht 0,7% aller getesteten Patient:innen. Hierbei handelt es sich um eine positive Helicobacter-PCR.

### **Patient:innen ohne Helicobacter pylori - Infektion**

Entsprechend der o. g. Ergebnisse ergibt sich eine Gruppe von n = 112 Patient:innen ohne Kriterien einer Helicobacter pylori-Infektion nach Leitlinie. In dieser Gruppe ist das Durchschnittsalter 62,4 Jahre mit einem Median von 63 Jahre bei einer Geschlechtsverteilung zwischen männlichen und weiblichen Patient:innen von 41,96 % zu 58,04 %.

*Tabelle 6: Alter- und Geschlechtsverteilung*

		alle	Hp-positiv	Hp-negativ	Anova
Alter	Mittelwert [a]	62,4	62,4	62,4	p = 0,99 n. s.
	Std.-Abweichung	17,6	16,9	18,0	
	Median [a]	63	62	63	
	Range Q1-Q3	54,0 - 76,8	55,3 – 76,8	53,8 – 76,3	
Geschlecht	männlich	63 (44,37%)	16 (53,33%)	47 (41,96%)	
	weiblich	79 (55,63%)	14 (46,67%)	65 (58,04%)	

## 4.2. Ergebnisse der Helicobacter pylori - Nachweisverfahren

### 4.2.1. Histologie

Bei der histologischen Beurteilung ist zwischen dem sicheren, direkten Helicobacter pylori-Nachweis und dem histologischen Bild passend zu einer Typ B-Gastritis/post-Typ B-Gastritis ohne Direktnachweis zu unterscheiden. Insgesamt konnten von 142 Patient:innen die notwendigen Befunde erhoben werden. Ein Ergebnis konnte aufgrund eines technischen Fehlers nicht nachgehalten werden. Bei insgesamt 19 Patient:innen des untersuchten Kollektivs konnte der direkte Nachweis erbracht werden. Zudem konnte zusätzlich dreimal das histologische Bild passend zu einer post-B-Gastritis und einmal das Bild einer Typ B-Gastritis jedoch ohne begleitenden, mikroskopischen Direktnachweis nachgehalten werden.

Aus den erhobenen Daten ergibt sich in Bezug auf die nach Definition der Leitlinie als Infektionen mit Helicobacter pylori eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität von 63,33%. Daraus resultiert ein positiver, prädiktiver Wert von 100% bei einem negativen, prädiktiven Wert von 91,1%.

*Tabelle 7: Vier-Felder-Tafel zum histologischen Helicobacter pylori-Nachweis*

		histologischer Helicobacter pylori-Nachweis		
		n = 142	positiv	negativ
Hp-Infektion lt. Leitlinie	positiv		19	11
	negativ		0	112
Histologie				
PPV	100 %	Sensitivität	63,3 %	
NPV	91,1 %	Spezifität	100 %	

### 4.2.2. Helicobacter-Urease-(Schnell-)Test

Im Rahmen der endoskopischen Diagnostik erfolgte die Entnahme von 284 Biopsien für den Nachweis mittels Urease Reaktion bei insgesamt 142 Patient:innen, da jeweils eine Probe des Antrum und eine im Korpusbereich gesondert ausgewertet wurden. Dabei konnten 35 positive Testergebnisse mit entsprechendem Farbumschlag, sowie 247 negative Ergebnisse dokumentiert werden. Bei 2 Proben war keine eindeutige Differenzierung möglich, so dass diese als grenzwertig eingestuft wurden. Bei dezidierter Betrachtung der zwei Fälle mit einem grenzwertigen Testergebnis, konnte in einem Fall in der Gesamtbetrachtung aller Diagnostikverfahren ein positiver Helicobacter pylori-Nachweis geführt werden. In dem anderen Fall ein negativer Nachweis. Für die statistische Auswertung wurden die

grenzwertigen Resultate als negativer Nachweis gewertet. Die 35 positiven Probenergebnisse entfielen auf 22 Patient:innen. Bei zwei weiteren kam es zu je einem grenzwertigen Ergebnis. 13 Patient:innen zeigten sowohl im Bereich des Antrum, als auch des Korpus, jeweils ein positives Testergebnis.

*Tabelle 8: Vier-Felder-Tafel zum Helicobacter-Urease-Schnelltest*

Helicobacter-Urease-Schnelltest			
Hp-Infektion lt. Leitlinie	n = 142	positiv	negativ
	positiv	22	8
	negativ	0	112
Helicobacter-Urease-Schnelltest			
PPV	100 %	Sensitivität	73,3 %
NPV	93,3 %	Spezifität	100 %

#### 4.2.3. Helicobacter-PCR

Bei zunächst getrennter Auswertung der Antrum- und Korpus-Proben für den Helicobacter pylori-Urease-Test (HUT) erfolgt die gemeinsame Untersuchung des Materials für die PCR-Diagnostik, somit liegen 142 Ergebnisse der PCR vor. Hierbei fielen in 27 Fällen das Ergebnis positiv aus. Hiervon wurde in einem Fall eine genotypische Clarithromycin-Resistenz nachgewiesen.

In Bezug auf die Leitliniendefinition einer Helicobacter pylori-Infektion unter Einbezug der übrigen Testverfahren ist ein positives Ergebnis als falsch-positiven und 4 negative Ergebnisse als falsch-negativen Resultate der PCR zu werten. Damit ergibt sich eine rechnerische Sensitivität von 86,67% und eine Spezifität von 99,11%.

*Tabelle 9: Vier-Felder-Tafel zur Helicobacter pylori-PCR*

Helicobacter pylori-PCR			
Hp-Infektion lt. Leitlinie	n = 142	positiv	negativ
	positiv	26	4
	negativ	1	111
Helicobacter pylori-PCR			
PPV	96,3 %	Sensitivität	86,7 %
NPV	96,5 %	Spezifität	99,1 %

#### 4.2.4. Helicobacter-Kultur

Eine kulturelle Anzucht wurde bei allen 142 Patient:innen angesetzt. Es gelang in 23 Fällen die kulturelle Anzucht von Helicobacter. Dabei gestaltete sich jedoch die erneute Anzucht zur Resistenztestung als bedingt erfolgreich. So konnte nur in 18 Fällen (78,2 % aller positiven Kulturen) eine Resistenztestung erfolgen. Dabei ergab sich in zwei Fällen ein positiver Resistenznachweis. Aufgrund der Resistenzkombinationen im Antibiogramm und technischen Problemen in der Anzucht ist die Reliabilität des Ergebnisses in Frage zu stellen. Da die Leitliniendefinition einer positiven Kultur die Spezifität von 100% zuteilt sind alle 23 Fälle als sichere Infektionsnachweise zu werten und somit liegen per Definition keine falsch positiven Ergebnisse vor. In der Datenauswertung konnten jedoch 7 Fälle in denen eine Hp-Infektion nach Leitlinien-Definition vorlag nicht kulturell nachgewiesen werden. Damit ergibt sich eine Sensitivität von 76,67% für die Helicobacter pylori Kultur.

*Tabelle 10: Vier-Felder-Tafel zur Helicobacter pylori-Kultur*

		Helicobacter pylori-Kultur		
		n = 142	positiv	negativ
Hp-Infektion lt. Leitlinie	positiv		23	7
	negativ		0	112
		Helicobacter pylori-Kultur		
PPV		100 %	Sensitivität	76,7 %
NPV		94,1 %	Spezifität	100 %

#### 4.2.5. Gesamtübersicht der invasiven Nachweisverfahren

Tabelle 11: Gesamtübersicht der invasiven Nachweisverfahren

Hp-Infektion lt. Leitlinie	Histologischer Nachweis		Helicobacter- Urease-ST		Helicobacter pylori- PCR		Helicobacter pylori- Kultur	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
	positiv	19	11	22	8	26	4	23
negativ	0	112	0	112	1	111	0	112
PPV	100,00%		100,00%		96,30%		100,00%	
NPV	91,06%		93,33%		96,52%		94,12%	
Sensitivität	63,33%		73,33%		86,67%		76,67%	
Spezifität	100,00%		100,00%		99,11%		100,00%	

### 4.3. Klinische Befunde

#### 4.3.1. Makroskopische Befunde

Im Rahmen der Studiendurchführung erfolgte die Registrierung der makroskopischen Befunde, welche zur Durchführung der invasiven Diagnostik bzgl. einer Helicobacter Infektion führten. Dabei wurden die Befunde in folgende Kategorien unterteilt: Gastritis, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, MALT-Lymphom, sonstiges.

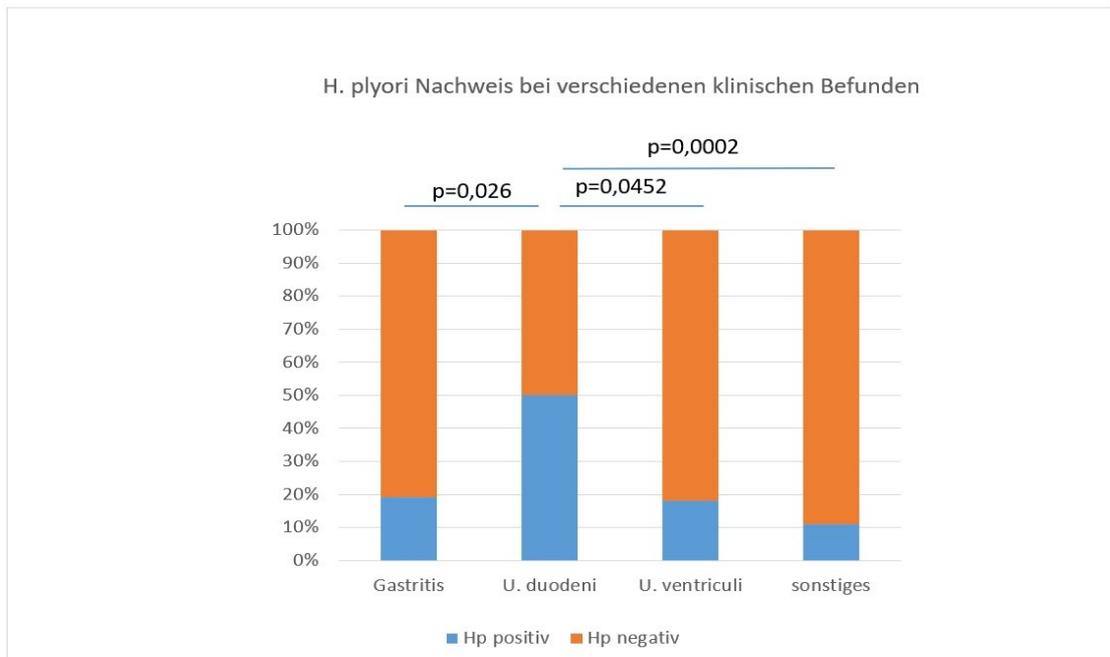


Abbildung 7: Helicobacter Nachweis bei verschiedenen klinischen Befunden

Hierbei zeigt sich eine vergleichbare prozentuale Verteilung der makroskopischen Befunde im Vergleich des Gesamtkollektivs zu den Patient:innen mit positivem HP-Nachweis und zur Gruppe der Patient:innen mit negativem Helicobacter pylori-Nachweis (Tabelle 10). Es konnte einzig ein signifikanter Unterschied beim Ulcus duodeni nachgehalten werden. Dies trat in der Gruppe mit positivem Helicobacter pylori-Nachweis signifikant häufiger auf ( $p=0,0162$ ). Ein Verdacht auf ein MALT-Lymphom wurde im Studienzeitraum nicht gestellt.

Tabelle 12: Makroskopische Befunde

	Gesamtkollektiv	Hp-positive	Hp-negative	Statistik
Gastritis	99 (70 %)	19 (64 %)	80 (72 %)	n. s.
Ulcus duodeni	12 (8 %)	6 (20 %)	6 (5 %)	$p = 0,02$
Ulcus ventriculi	22 (16 %)	4 (13 %)	18 (16 %)	n. s.
MALT-Lymphom	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
sonstiges	9 (6 %)	1 (3 %)	8 (7%)	-

### 4.3.2. Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme

In Bezug auf die Anamnese für die Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme liegt eine Dokumentation für 140 Patienten vor. Für zwei *Helicobacter pylori*-Infizierte konnte die Vortherapie nicht nachvollzogen werden. Im Gesamtkollektiv konnte für 66 (47 %) Personen keine Vortherapie, für 41 (29 %) eine zwischen Tagen bis Wochen dauernde und für 33 (24 %) eine über mehrere Wochen laufende Therapie nachgehalten werden. Bei Patient:innen mit *Helicobacter pylori*-Infektion hatten 16 (57 %) keine, 9 (32 %) eine Tage bis Wochen dauernde und 3 (11 %) eine Dauertherapie mit Protonenpumpenhemmern.

Tabelle 13: Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme

	Gesamtkollektiv	Hp-positive	Hp-negative	Statistik
Keine	66 (47 %)	16 (57 %)	50 (45 %)	n. s.
Tage - Wochen	41 (29 %)	9 (32 %)	32 (28 %)	n. s.
Dauertherapie (>4 Wo.)	33 (24 %)	3 (11 %)	30 (27 %)	n. s. (p = 0,085)

### 4.3.3. Histologischer Befund

Bei der Datenerhebung wurden zudem die Informationen der histologischen Aufarbeitung der Antrum- und Corpus-Proben verarbeitet. Die entsprechende Einteilung erfolgte, wie im Abschnitt 3.3 des Methodenteils erläutert.

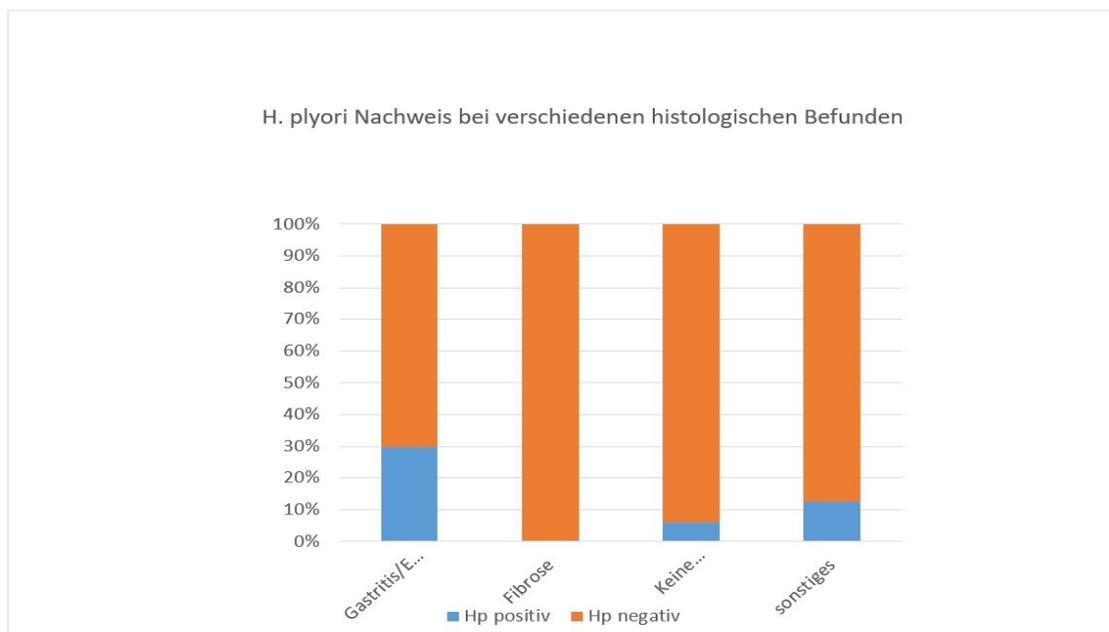


Abbildung 8: Helicobacter Nachweis bei verschiedenen histologischen Befunden

Man kann hier nachhalten, dass im Gesamtkollektiv in 87 Fällen (entspr. 62%) eine Entzündung nachgewiesen werden konnte. Hierbei ist der prozentuale Anteil der *Helicobacter pylori*-positiven Patient:innen mit nachgewiesener Entzündung mit 90 % höher, als in der *Helicobacter pylori*-negativen Kohorte mit 55 % ( $p=0,0004$ ). Entsprechend lassen sich nicht entzündliche/postentzündliche Veränderung bei 53 Patient:innen (38%) aller 142 Patient:innen nachhalten. Dabei ist die Verteilung in den beiden Gruppen bei nur 3 von 30 *Helicobacter pylori*-positiven und bei 51 von 112 *Helicobacter pylori*-negativen ohne histologische Entzündung.

*Tabelle 14: mikroskopischer Befund*

	Gesamtkollektiv	Hp-positive Patienten	Hp-negative Patienten	Statistik
Gastritis/Entzündung	87 (62 %)	26 (90 %)	61 (54 %)	$p = 0,0013$
Fibrose	12 (8 %)	0 (0 %)	12 (11 %)	n. s. ( $p = 0,07$ )
Keine Entzündung	33 (24 %)	2 (7 %)	32 (29 %)	$p = 0,0145$
Sonstiges	8 (6 %)	1 (3 %)	7 (6 %)	-

## 5. Diskussion

### 5.1. Sensitivität

Die Sensitivität war für die PCR mit 86,67% am höchsten gefolgt von Kultur, Urease Schnelltest und Histologie (63,33%). Als allgemeine Anforderungen an diagnostische Tests können die Kriterien des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Robert-Koch-Instituts (RKI) für Antigen-Schnelltests für den Nachweis einer Coronavirusinfektion herangezogen werden. Hier wird eine Sensitivität von >75% gefordert. Von den eingesetzten Tests erfüllen in unserer Untersuchung unter „state-of-the-art“ durchgeführten Routinebedingungen nur die PCR und Kultur dieses Kriterium. Insbesondere für die Angaben zur Sensitivität in der aktuellen Leitlinie [94] ergaben die unter Routinebedingungen erhobenen Daten dieser Untersuchung deutliche Unterschiede für den Urease-Schnelltest und die Histologie. Nur die *Helicobacter pylori*-Kultur zeigte eine zu den Literaturdaten vergleichbare Sensitivität. So gibt die Zusammenfassung der vorliegenden Literatur in der aktuellen Leitlinie höhere Sensitivitäten für die einzelnen Verfahren an, siehe Tabelle 13. Dabei ist in unserer Untersuchung die PCR das sensitivste Nachweisverfahren.

*Tabelle 15: Sensitivitäten der invasiven Helicobacter pylori-Nachweisverfahren*

Methode	Sensitivität lt. S2k Leitlinie	Sensitivität in der aktuellen Erhebung
<i>Helicobacter pylori</i> PCR	90-95 %	86,67 %
<i>Helicobacter pylori</i> -Kultur	70-90 %	76,67 %
<i>Helicobacter pylori</i> -Urease-Schnelltest	90-95 %	73,33 %
Histologie (Giemsa)	80-98 %	63,33 %

Durch die Etablierung der *Helicobacter* Kultur in unserem hausinternen Labor konnten in dem Studienzeitraum drei der vier untersuchten Diagnostikmethoden komplett in einer Einrichtung mit unmittelbarer Nähe zu den Räumlichkeiten der Klinik für Gastroenterologie und der entsprechenden Endoskopieabteilung durchgeführt werden. Es konnte aufgrund unseres Zeitablaufs eine Weiterverarbeitung des Probenmaterials innerhalb von < 12 Stunden in domo erfolgen. Hiermit lässt sich vor allem die vergleichsweise hohe Sensitivität im Bereich der *Helicobacter pylori*-Kultur erklären. Jedoch ist zu beachten, dass in einigen Fällen (5 Fälle von insgesamt 23 positiven Ergebnissen) keine erneute Anzucht zur Erstellung eines Antibiotogramms gelang.

Als einzige Untersuchungsmethode mit größerer Transportdistanz (Coesfeld-Münster, ca. 40km) und entsprechender längerer Transportdauer ist die Histologie zu nennen. Der Versand

der histologischen Proben ist im Allgemeinen jedoch ebenfalls auf deutlich < 24 Stunden begrenzt und hierbei wird die Probe bereits während der Untersuchung unverzüglich in Formalin fixiert. Damit können für die Histologie die Auswirkung der Transportdauer und der gesamten Aufarbeitung als Grund für die geringere Sensitivität minimiert, jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Aufgrund der retrospektiven Betrachtung in dieser Studie wurde eine vorherige Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder durchgeführte/laufende Antibiose nicht beendet. Ebenso wurden Patient:innen mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung eingeschlossen. Dies hat Einfluss auf die Bakteriendichte und somit auf die Ergebnisse der Nachweisverfahren, dies konnte insbesondere in Bezug auf die Histologie bereits in den 90iger Jahren nachgewiesen werden [14]. Jedoch ist die Beeinflussung unterschiedlich stark anzunehmen. So konnte für die PCR als Untersuchungsmethode bereits 1991 durch Valentine et al [79] eine gute Detektionsrate von *Helicobacter pylori* auch bei geringen DNA-Mengen nachgehalten werden.

Unter Beachtung dieser Informationen stellt sich die Frage, welche Fälle im Rahmen der Leitliniendefinition zwar als *Helicobacter pylori* positiv gewertet wurden, jedoch nicht von der PCR erfasst worden sind. Es handelt sich um 4 Fälle (13%). Dabei fällt auf, dass in allen Fällen auch der *Helicobacter*-Urease-Schnelltest negativ ausfiel. In 3 der 4 Fälle erfolgte die Diagnose einer *Helicobacter pylori*-Infektion alleine durch die Histologie, sowie begleitendem Nachweis einer chronischen, aktiven Gastritis. Diese Kombination spricht für einen falsch positiven Befund der Histologie und der Leitliniendefinition. Die negative PCR spiegelte in diesen Fällen nach interner Expertenmeinung den korrekten Befund wider. In einem Fall konnte sowohl histologisch, als auch kulturell ein *Helicobacter*-Nachweis erbracht werden. In diesem Fall war das PCR-Ergebnis nach Expertenmeinung falsch negativ.

Als Ursache eines falsch negativen PCR-Ergebnisses muss, nach interner Expertenmeinung, ein Probenentnahme Bias angenommen werden. Da für die unterschiedlichen Untersuchungen gesonderte Proben im Rahmen derselben Endoskopie genommen wurden, ist bei jeder Probenentnahme eine mindestens geringgradig veränderte Lokalisation notwendig, um Knopflochbiopsien zu verhindern. Es ist bekannt, dass die Besiedlung der Magenschleimhaut durch *Helicobacter* inhomogen, fleckförmig ist [27]. In unserer Untersuchung konnte dies im Rahmen der Einzelfallbetrachtung nachgehalten werden. So konnte bei einem Patient:innen der o.g. 4 Patientenfälle sowohl histologisch als auch kulturell eine *Helicobacter* Infektion gesichert werden. Jedoch fielen die Testergebnisse des Urease-Schnelltests und die *Helicobacter*-PCR negativ aus. Es ist zu beachten, dass die beiden letztgenannten Verfahren aus demselben Probenmaterial gewonnen werden (siehe Abschnitt 3.2 Methodenteil). Somit ist das Vorliegen eines Entnahme-/Lokalisations-Bias bei unterschiedlicher Bakteriendichte in der Magenmukosa anzunehmen.

Des Weiteren ist zu diskutieren, ob im Rahmen der histologischen Beurteilung ohne Immunhistochemie ausreichend zwischen *Helicobacter pylori* und Non-*Helicobacter pylori* Bakterien des Magens unterschieden werden konnte. So konnte auch durch andere Erreger wie beispielsweise *Helicobacter heilmannii* s.l. eine Besiedlung des Magens bei Menschen nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich ebenfalls um Gram-negative, spiralförmige Bakterien aus der Gruppe der *Helicobacter* mit Urease-Positivität. In der Literatur sind in bis zu 1,7% der Fälle Non-*Helicobacter pylori* Spezies als Auslöser von Magenschleimhautentzündungen und Komplikationen beschrieben [6,33,78]. Bei diesem Erklärungsansatz für die drei Patientenfälle mit ausschließlich positivem histologischem *Helicobacter pylori*-Nachweis läge jedoch in dieser Studie die Rate an Non-*Helicobacter pylori* Spezies bei 10 % und damit deutlich über den Literaturwerten und ist damit als alleinige Erklärung wahrscheinlich nicht ausreichend.

Bei einem Vergleich mit den tabellarischen Daten aus der S2k Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ von 2016 [94], sowie der aktualisierten S2k Leitlinie von 2022 [86] wurden in den zugrundeliegenden Arbeiten verschiedene Definitionen eines positiven Nachweises einer *Helicobacter* Infektion gewählt. Ebenso ist dies bei vielen weiteren Arbeiten der Fall, wie einem Review von Ansari und Yamaoka zu entnehmen ist [3]. So ist bei genauer Betrachtung unterschiedlicher (Zulassung-)Studien festzustellen, dass die Referenzmethode in den verschiedenen Arbeiten häufig verschiedene Goldstandards/Referenzen anwenden. Somit sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Literaturquelle nur bedingt vergleichbar.

## 5.2. Spezifität

Bei der Analyse der erhobenen Daten zeigt sich insbesondere im Rahmen des Vergleiches der unterschiedlichen invasiven Testverfahren (HUT, Histologie, PCR und Kultur) bei allen vier Verfahren eine hohe Spezifität von > 99%. Dabei ist sowohl bei dem Helicobacter-Urease-Schnelltest, der Kultur, als auch der Histologie eine 100%ige Spezifität gegeben. Hierbei ist in Bezug auf die Helicobacter pylori-Kultur die in der Leitlinie ex ante vorgegebene Spezifität von 100 % zu beachten. Lediglich bei der Anwendung der PCR kam es zu einem „falsch“ positiven Testresultat, daher resultiert eine Spezifität von 99,1%. In diesem einen Fall ist jedoch bei genauer Betrachtung eine Gastritis in der Histologie gesichert worden, jedoch fehlt der in der Leitlinie geforderte zweite Helicobacter Nachweis. Unter Beachtung der Einschränkungen der anderen Testverfahren, insbesondere bei geringer Bakteriendichte in akuten Blutungssituationen, sowie bei fortgesetzter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, ist die Wertung als falsch positiv kritisch zu hinterfragen. Zudem ist bei der Bewertung dieses Falles das Ergebnis des Vergleichs der Sensitivitäten der einzelnen Nachweisverfahren zu beachten. Im Vergleich zu den Literaturangaben in der Leitlinie zeigt sich in dieser Untersuchung eine höhere Spezifität für die PCR, Kultur und Histologie.

*Tabelle 16: Spezifitäten der invasiven Helicobacter pylori-Nachweisverfahren*

Methode	Spezifität lt. S2k Leitlinie	Spezifität in der aktuellen Erhebung
Helicobacter pylori PCR	90-95 %	99,11 %
Helicobacter pylori-Kultur	100 %	100 %
Helicobacter pylori-Urease-Schnelltest	90-95 %	100 %
Histologie (Giemsa)	90-98 %	100 %

### 5.3. Zusatznutzen

Diese Arbeit beschäftigt sich primär mit der invasiven Diagnostik von *Helicobacter pylori*. Es wird bei gesichertem *Helicobacter pylori*-Nachweis die Eradikationsindikation bei Erwachsenen Patient:innen regelhaft gestellt. In die Indikation zur Einleitung einer *Helicobacter pylori*-Diagnostik wird somit die Indikation zur Eradikation impliziert und es gehen sowohl klinische Beschwerden/Symptome, laborchemische und endoskopische Befunde, als auch histologische Ergebnisse mit in die Entscheidungsfindung ein. In dieser Arbeit soll keine Diskussion über diese Indikation erfolgen, dennoch ist im Diagnostikablauf zu berücksichtigen, dass eine Eradikationsindikation in Teilen auf einen histologischen Befund angewiesen ist. Daraus ergibt sich unabhängig von der Sensitivität und Spezifität eine Grundlage zur histologischen Diagnostik unabhängig von der *Helicobacter*-Diagnostik.

Im Weiteren wurden im Vorangegangenen bereits die unterschiedlichen Therapieschemata zur Eradikation beschrieben. Hierbei konnte in Studien die Abhängigkeit des Eradikationserfolges bei einigen Antibiotikakombinationen unter Verwendung von Clarithromycin von dem Vorliegen einer entsprechenden Clarithromycinresistenz nachgewiesen werden. Diese Tatsache wird auch in der S2k Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“[94] und ihrer Aktualisierung [86] Rechnung getragen. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten wird eine Resistenztestung vor Einleitung der Eradikation vorausgesetzt. Zudem wird bei Erwachsenen Patient:innen eine Therapie entsprechend dem lokalen Resistenzspektrums und den Patienten-spezifischen Charakteristika empfohlen. Daher ist eine kombinierte Resistenztestung für die Therapieentscheidung im Vergleich zur reinen Betrachtung der lokalen Resistenzlage vorteilhaft. Somit sind invasive Nachweisverfahren, welche zusätzlich die Möglichkeit einer entsprechenden Resistenztestung bieten, interessant und insbesondere bei frustraner Eradikationsbehandlung zu berücksichtigen. In der aktuellen Untersuchung erfolgte mittels des verwendeten Kits zur *Helicobacter*-PCR-Testung zeitgleich die Testung auf das Clarithromycin-Resistenz-Gen. Es bleibt jedoch die Bakterienkultur die Referenzmethode zur Resistenztestung, insbesondere da auch andere Resistenzmechanismen bzgl. Clarithromycin als auch andere Antibiotikaresistenzen nur mittels ausführlichem Antibiogramm nachgewiesen werden können. Allerdings gelang in unserer Arbeit in mehreren Fällen die Bakterienanzucht im Rahmen der initialen *Helicobacter pylori*-Kultur, die erneute Anzucht zur Erstellung eines Antibiogramms nicht. Somit ist die Bakterienkultur zur Antibiogrammgewinnung als aufwendig und fehleranfällig zu betrachten.

In der Literatur konnte gezeigt werden, dass eine PCR-basierte Resistenztestung für Clarithromycin mit anschließender gezielter Therapie (tailored therapie TT), gegenüber einer non-Bismut Quadrupel-Therapie (concomitant therapy) ein gleichwertiger Eradikationserfolg

(TT vs concomitant therapy, 82.73% vs 82.24%,  $P = 0.95$ ) bei zeitgleich deutlich weniger Nebenwirkungen möglich war [12]. Hierbei wurde jedoch in der tailored therapie Gruppe bei Nachweis einer Clarithromycin-Resistenz eine bismuthaltige Quadrupel Therapie eingesetzt. Die guten Eradikationsraten einer tailored therapie konnte bereits 2019 Jun-Hyung Cho et al im Rahmen eines Vergleiches mit der Standard-Triple-Therapie nachhalten [11]. Auch hier erfolgte im Rahmen der gezielten Eradikationstherapie (TT) bei Resistenznachweis die Applikation einer bismuthaltigen Quadrupel-Therapie. Es zeigte sich ein Eradikationserfolg von 92.7% in der TT-Gruppe gegenüber von 76.5% in der Standard-Therapiegruppe ( $p < 0.001$ ).

#### 5.4. Polymerase-Kettenreaktion als Goldstandard

Aufgrund der hier gewonnenen Daten unter realen Alltagsbedingungen und den damit verbundenen Patientencharakteristika ist die PCR die sensitivste Nachweismethode. Zudem ist sie eine direkte Nachweismethode mit dem Zusatznutzen einer Resistenztestung. Eine Untersucher-unabhängige Interpretation der Ergebnisse ist gegeben und damit eine Reliabilität der Methode. Die Verfügbarkeit der entsprechenden Apparativen Ausstattung im Sinne von real-time PCR-Geräten ist nach der Corona-Pandemie deutlich angestiegen und wird in allen Laboren und vielen Kliniken vorgehalten.

Setzt man unter diesen Gesichtspunkten die PCR als Goldstandard für den *Helicobacter pylori*-Nachweis. So ergeben sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Werte für die Sensitivität und Spezifität der anderen invasiven Nachweismethoden.

Bei der Etablierung der PCR als Goldstandard sollte die unregelmäßige Verteilung von *H. pylori* und die damit verbundene Gefahr falsch negativer Einzelbestimmungen berücksichtigt werden. Das Risiko falsch negativer PCR-Untersuchungen kann vermieden werden, wenn die Nukleinsäure von 2 oder mehr unabhängige Biopsien gemeinsam aufgereinigt und in die PCR eingesetzt wird.

*Tabelle 17: Helicobacter pylori Nachweise bezogen auf die PCR als Referenzmethode*

		Histologie		Kultur		HUT	
		positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
PCR	positiv	15	12	22	5	22	5
	negativ	4	110	1	114	0	115
Sensitivität		55,5 %		81,5 %		81,5 %	
Spezifität		96,5 %		99,1 %		100 %	
PPV		78,9 %		95,7 %		100 %	
NPV		90,2 %		95,8 %		93,3 %	

## 5.5. Schlussfolgerung

Diagnostik-Algorithmen bestehen in der Regel aus einem empfindlichen, direkten Erregernachweis (ggf. als Suchtest), einer Resistenztestung und begleitenden Untersuchungen zur Feststellung der Auswirkung einer Infektion/Erkrankung (z. B. Entzündung, Malignität). Aufgrund der gewonnenen Daten bzgl. der Sensitivität und Spezifität der Testverfahren im Rahmen der regulären klinischen Anwendung entwickelten wir den folgenden rationalen Diagnostik-Algorithmus:

1. Genotypischer, direkter Erregernachweis (PCR): Die PCR ist in dieser Untersuchung das sensitivste diagnostische Verfahren. Der Genomnachweis von *H. pylori* ist ein direkter Erregernachweis. Zudem ist die PCR in der Ergebniserhebung und Interpretation Untersucher unabhängig. Darüber hinaus erlaubt die simultane genotypische Clarithromycin-Resistenztestung die rationale Stratifizierung zur Triple- oder Quadrupel-Therapie.
2. Histologie: Die Histologie erfolgt zum Nachweis der Inflammation und zum Ausschluss von Malignität. Im Vergleich zu allen anderen Methoden hat der mikroskopische Erregernachweis die geringste Sensitivität und Spezifität, sodass die Histologie gerade bei geringer Keimdichte nur in Verbindung mit anderen Erregernachweisen (PCR/Kultur) die Diagnose einer *H. pylori* Infektion beweist.
3. Mikroaerophile Kultur: Spezialuntersuchung mit der Möglichkeit einer umfassenden phänotypischen Resistenztestung. Aus diesem Grunde sollte sie immer zusätzlich bei V.a. therapierefraktäre *Helicobacter pylori*-Infektion angefordert werden. Als alleinige Standarduntersuchung sollte sie aufgrund mäßiger Sensitivität und eingeschränkter Standardisierbarkeit nicht eingesetzt werden.

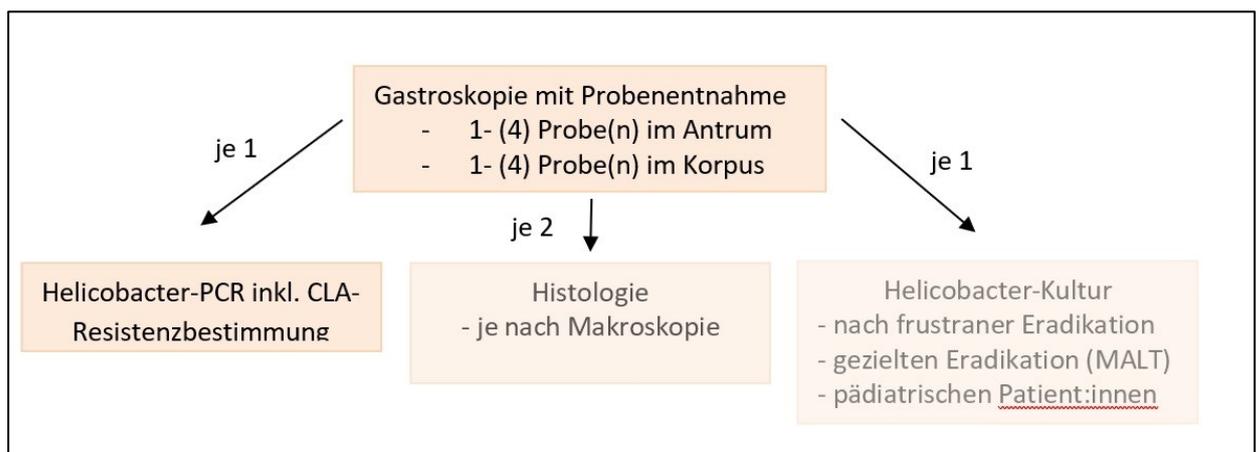


Abbildung 9: neuer Diagnostik-Algorithmus

Dieser neue Diagnostik Algorithmus (Abb. 8) soll die Definition der aktuellen Leitlinie für *Helicobacter pylori*-Infektionen für die Routinediagnostik weiterentwickeln. Durch Etablierung

der PCR als diagnostischer Standardtest soll die Definition der *Helicobacter pylori*-Infektion mit dem empfindlichsten direkten Erregernachweis assoziiert werden. Dieser wird kombiniert mit der Untersuchung von mindestens zwei unabhängigen Biopsien zur Vermeidung eines Probenentnahme-Bias. In Kliniken mit eigenem, diagnostischem Labor liegt der PCR-Befund innerhalb von 24 Stunden vor, sodass zeitnah eine Therapie zielgerichtet eingeleitet werden kann. Eine sofortige empirische Therapie ohne Erregernachweis ist bei dieser chronischen Infektion nicht indiziert und es sollte immer eine gezielte Therapie durchgeführt werden. Die simultane genotypische Resistenztestung ist ein weiterer Grund für die Überlegenheit der PCR und sie hat dabei unmittelbaren Einfluss auf die rationale Therapie. Es ist unter der Verwendung dieses Schemas die regelhafte Einführung der zielgerichteten Eradikation im Sinne einer *tailored therapy* möglich. Unter Verweis auf die Erfahrungen in der HIV-Therapie und die fünf Dimensionen der Adhärenz der WHO 2003 in Bezug auf die Therapietreue von Patienten, ist ein möglichst einfaches Therapiekonzept zu empfehlen. Dabei sind neben den Nebenwirkungen der einzelnen Regime auch die Anzahl der täglichen Tabletten, sowie der Einnahmezeitpunkte entscheidend. Hier ist ein Vorteil der klassischen Triple-Therapie, mit 2 x 3 Tabletten pro Tag, gegenüber der bismuthaltigen Quadrupeltherapie, mit insgesamt 14 Tabletten täglich auf 4 Einnahmen verteilt, zu erwarten.

## 5.6. Limitationen/Vorschläge weitere Forschung

In der Arbeit konnte das breite Spektrum an Patient:innen eines Akutkrankenhauses mit gastroenterologischem Schwerpunkt abgebildet werden. Der Zusammenhang zwischen Alter und Dauermedikation/Begleiterkrankungen konnte bereits in mehreren Arbeiten gezeigt werden [83]. Es fällt daher bei Betrachtung der Altersverteilung der Patient:innen mit Indikation zur Gastroskopie und invasiven *Helicobacter pylori*-Diagnostik, im Vergleich zum letzten Demographiebericht des Kreises Coesfeld aus dem Jahre 2007, ein deutlich höheres Durchschnittsalter der untersuchten Klientel mit 62,4 Jahren im Vergleich zur lokalen Bevölkerung mit 40 Jahren auf. Zudem zeigt sich eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses (männlich/weiblich in %) von 44,4/55,6 in der Studienpopulation im Vergleich zur Kreisbevölkerung von 49/51. Daher sind die hier gewonnenen Informationen immer unter diesem gesonderten Aspekt zu betrachten, da sich hieraus bereits ein Bias in der Patient:innen-Auswahl ergibt. Dies gilt insbesondere auch für die schwere und Anzahl der Begleiterkrankungen, sowie die entsprechende Dauermedikation, welche Auswirkungen auf die Sensitivität und Spezifität der untersuchten Testverfahren haben können.

Zudem ist zu beachten, dass sowohl die Herkunft der Patient:innen, sowie die Lebenssituation (Einkommen, Gesundheitsversorgung und so weiter) nachgewiesener Weise einen Einfluss auf die Rate an *Helicobacter*-assoziierten Erkrankungen und auf die Resistenzlage des Erregers haben. So konnte in unserer Population mittels PCR eine Resistenzrate von 3,2% (1/31) im Gegensatz zu den Ergebnissen in internationalen Arbeiten, wie z. B. im Iran eine Rate von knapp 30% resistenten und 30% intermediären *Helicobacter*-Isolaten in Bezug auf Clarithromycin nachgehalten werden [37]. Ebenso konnten Thung et al in einem Review steigende und deutlich höhere Resistenzraten nachhalten mit deutlichen lokalen Unterschieden [77]. So dokumentierten sie für Clarithromycinresistenzraten von etwa 30% in Japan und Italien, 50% in China und 40% in der Türkei, wohingegen die Raten in Schweden und Taiwan mit circa 15% deutlich niedriger waren. Bei Auswertung eigener Daten aus den Jahren 01/2017 bis 11/2018 konnte bei insgesamt 164 positiven *Helicobacter*-PCR-Untersuchungen auf *Helicobacter pylori* in 16 Fällen eine Clarithromycin-Resistenz nachgewiesen werden. Somit ergibt sich hier eine Resistenzrate 9,75 %. Daher ist auch ein Patientenselektions-Bias aufgrund des auf 4 Monate begrenzten Untersuchungszeitraums in dieser Arbeit anzunehmen.

Aufgrund der geringen Fallzahl von 141 Fällen mit einem Nachweis von nur 30 *Helicobacter*-Infektionen ist diese Arbeit in Ihrer statistischen Aussage zu limitieren. Außerdem ist wegen des monozentrischen Charakters mit speziellem ländlichem Einzugsgebiet die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Regionen kritisch zu sehen. Dabei gilt jedoch, dass in Populationen mit einer höheren *Helicobacter*-Durchseuchung und vermehrter Resistenzen

bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität zu einem deutlich besseren positiven und schlechteren negativen prädiktiven Wert führen würden. Zudem würde sich der Zusatznutzen einer begleitenden Resistenztestung mehr Geltung bekommen.

Es handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung. Daher erfolgte keine gesonderte Patientenauswahl oder Therapieanpassung vor Diagnostik. Somit ist die abweichende Sensitivität der unterschiedlichen Nachweisverfahren im Vergleich zu denen in der Literatur sicherlich auch auf unterschiedliche Grundvoraussetzungen der Patient:innen zurückzuführen. Hier könnte die Durchführung einer prospektiven, multizentrischen Studie mit helfen die Validierung diagnostischer Verfahren aus Magenbiopsien und die damit verbundenen Optimierung eines sensitiven und therapierelevanten Diagnostik-Algorithmus zu bestätigen. Diese monozentrische Arbeit mit begrenzter Fallzahl zeigt real-life-Daten. Somit sind die hier diskutierten Einschränkungen auch im klinischen Alltag zu erwarten und müssen so bei der täglichen Arbeit beachtet und in die Ergebnisdiskussion einfließen.

Ein weiterer wichtiger Punkt für die Routinediagnostik der *H. pylori* Infektion stellt die Verfügbarkeit der unterschiedlichen Methoden da. Einzig der Helicobacter Urease Schnelltest kann mit entsprechenden Test-Kits direkt in der Endoskopieeinheit durchgeführt und abgelesen werden. Material zur PCR (nativ) und Histologie (Formalin fixiert) können aus der Endoskopieeinheit heraus ohne Einschränkungen verschickt werden, im besten Fall in inhäusische Einrichtungen, alternativ an externe Dienstleister. Nur die Helicobacter-Kultur erfordert besondere Transportbedingungen.

## 6. Quellenverzeichnis

1. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, Kim JJ, Uedo N, Grimm I, Othman MO (2018) The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 87:338–347
2. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp H-G, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 393:1948–1957
3. Ansari S, Yamaoka Y (2022) *Helicobacter pylori* Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clin Microbiol Rev* 35:
4. Arndt V, Dahm S, Kraywinkel K (2021) Krebsprävalenz in Deutschland 2017. *Der Onkologe* 27:717–723
5. Atherton JC (2006) The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 1:63–96
6. Bento-Miranda M, Figueiredo C (2014) *Helicobacter heilmannii sensu lato* : An overview of the infection in humans. *World J Gastroenterol* 20:17779–17787
7. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, Norman AD, Cerhan JR, Chiu BCH, Becker N, Cocco P, Dogan A, Nieters A, Holly EA, Kane E v., Smedby KE, Maynadie M, Spinelli JJ, Roman E, Glimelius B, Wang SS, Sampson JN, Morton LM, de Sanjose S (2014) Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Marginal Zone Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monographs* 2014:52–65
8. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, Blair A, Maso LD, Kane E v., Nieters A, Foran JM, Miligi L, Clavel J, Bernstein L, Rothman N, Slager SL, Sampson JN, Morton LM, Skibola CF (2014) Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monographs* 2014:15–25
9. Chan FKL, Ching JYL, Suen BY, Tse YK, Wu JCY, Sung JJY (2013) Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Long-term Risk of Peptic Ulcer Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. *Gastroenterology* 144:528–535

10. Chen Q, Zhou X, Tan W, Zhang M (2018) Association between *Helicobacter pylori* infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis. *Medicine* 97:e13528
11. Cho J-H, Jeon SR, Kim HG, Jin S-Y, Park S (2019) Cost-effectiveness of a tailored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 34:700–706
12. Choi YI, Chung J-W, Kim KO, Kwon KA, Kim YJ, Kim JH, Seo JY, Park DK (2021) Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment in Korean patients. *World J Gastroenterol* 27:5247–5258
13. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E, Keane C, O'Morain C (1987) *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers--a 12-month follow-up study. *Lancet* 2:1109–11
14. Cohen H, Laine L (1997) Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 11 Suppl 1:3–9
15. Correa P (2013) Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 42:211–217
16. Cover TL, Blanke SR (2005) *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 3:320–332
17. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Møller Hansen J, Wildner-Christensen M, Touborg Lassen A, Hallas J (2011) *Helicobacter pylori* and risk of upper gastrointestinal bleeding among users of selective serotonin reuptake inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 46:1039–1044
18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P (1996) Classification and Grading of Gastritis. *Am J Surg Pathol* 20:1161–1181
19. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ (1997) *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 10:720–41
20. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Wienecke A (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. RKI
21. Faller G, Steininger H, Kirchner T, Eck M, Hensen J, Hahn EG (1996) Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis: prevalence, in-situ binding sites and clues for clinical relevance. *Virchows Archiv* 427:
22. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI, Yamaoka Y, Mégraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S (2003) Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* (1979) 299:
23. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P (2014) *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 348:g3174–g3174

24. Fuchs CS, Mayer RJ (1995) Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 333:32–41
25. Gabriel SE (1991) Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med* 115:787
26. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L (2007) Risk of Upper Gastrointestinal Complications Among Users of Traditional NSAIDs and COXIBs in the General Population. *Gastroenterology* 132:498–506
27. Genta RM, Graham DY (1994) Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 40:342–345
28. Gisbert JP, Pajares JM (2003) *Helicobacter pylori* Infection and Perforated Peptic Ulcer Prevalence of the Infection and Role of Antimicrobial Treatment. *Helicobacter* 8:159–167
29. Gorrell RJ, Guan J, Xin Y, Tafreshi MA, Hutton ML, McGuckin MA, Ferrero RL, Kwok T (2013) A novel NOD1- and CagA-independent pathway of interleukin-8 induction mediated by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system. *Cell Microbiol* 15:554–570
30. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, Malaty HM (1992) Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 116:705–8
31. Grant SG, Jessee J, Bloom FR, Hanahan D (1990) Differential plasmid rescue from transgenic mouse DNAs into *Escherichia coli* methylation-restriction mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:4645–4649
32. Hacker J, Blum-Oehler G, Mühldorfer I, Tschäpe H (1997) Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol* 23:1089–1097
33. Heilmann KL, Borchard F (1991) Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 32:137–140
34. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL (2013) New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 145:105-112.e15
35. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB, Banerjee S, Cash BD, Fanelli RD, Gan S-I, Shen B, van Guilder T, Lee KK, Baron TH (2007) The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 66:1071–1075
36. Joo M (2017) Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review. *J Pathol Transl Med* 51:341–351
37. Keshavarz Azizi Raftar S, Moniri R, Saffari M, Razavi Zadeh M, Arj A, Mousavi SGA, Mirzaei Ghazi Kalayeh H, Dastehgoli K (2015) The *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Iran. *Microb Drug Resist* 21:69–73

38. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH (2018) *Helicobacter pylori* Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2018:1–8
39. Lee JY, Kim N (2015) Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 3:10
40. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, von Arnim U, Kahl S, Peitz U, Malfertheiner P (1999) Validity of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 94:2100–2104
41. Leying H, Suerbaum S, Geis G, Haas R (1992) Cloning and genetic characterization of a *Helicobacter pylori* flagellin gene. *Mol Microbiol* 6:2863–2874
42. Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J, Chen C-C, Chang C-Y, Fang Y-J, Lee J, Hsu S-J, Luo J-C, Chang W-H, Hsu Y-C, Tseng C-H, Tseng P-H, Wang H-P, Yang U-C, Shun C-T, Lin J-T, Lee Y-C, Wu M-S (2013) Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet* 381:205–213
43. Longstreth GF (1995) Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 90:206–10
44. Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, Levander K, Hatlebakk JG, Liedman B, Lamm M, Malm A, Walan A, Nordic Gerd Study Group (2006) Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 23:639–47
45. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F (2011) *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 377:905–913
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar E, Agreus L, Andersen LP, Coelho L, Delchier JC, di Mario F, Dinis-Ribeiro M, Fischbach W, Flahou B, Fock KM, Gasbarrini G, Gensini G, Goh KL, Herrero R, Kupcinskis L, Lanas A, Leja M, Machado JC, Mahachai V, Milosavljevic T, Niv Y, Ristimaki A, Tepes B, Vaira D, Vieth M, You W (2017) Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 66:6–30
47. Marshall B, Warren JR (1984) UNIDENTIFIED CURVED BACILLI IN THE STOMACH OF PATIENTS WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCERATION. *The Lancet* 323:1311–1315
48. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 2:1437–42

49. Moayyedi P, Axon AT (1999) The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 94:3122–3125
50. Möhler ProfDr med. M (2019) S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs.
51. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, Garcia-Abadia E, Vinagre-Rodriguez G, Martinez-Alcala C, Hernandez-Alonso M, Miranda A, Iovene MR, Pazos-Pacheco C, Gisbert JP (2013) Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 145:121–128.e1
52. Montano V, Didelot X, Foll M, Linz B, Reinhardt R, Suerbaum S, Moodley Y, Jensen JD (2015) Worldwide population structure, long-term demography, and local adaptation of *Helicobacter pylori*. *Genetics* 200:
53. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, Bernhöft S, Hale J, Suerbaum S, Mugisha L, van der Merwe SW, Achtman M (2012) Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog* 8:
54. Moon S-G, Lim C-H, Kang H-J, Choi A, Kim S, Oh J-H (2022) Seven Days of Bismuth-Based Quadruple Therapy Is as Effective for the First-Line Treatment of Clarithromycin-Resistant Confirmed *Helicobacter pylori* Infection as 14 Days of Bismuth-Based Quadruple Therapy. *J Clin Med* 11:
55. Na S-Y, Kim B-W, Kim MJ, Choe Y, Kim JS (2022) Effective Eradication Regimen and Duration According to the Clarithromycin Susceptibility of *Helicobacter pylori* Determined Using Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction. *Gut Liver*
56. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM (2013) Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:529–541
57. Oleastro M, Ménard A (2013) The Role of *Helicobacter pylori* Outer Membrane Proteins in Adherence and Pathogenesis. *Biology (Basel)* 2:1110
58. Owen RJ (1998) *Helicobacter* - species classification and identification. *Br Med Bull* 54:17–30
59. Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE (2018) Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)* 10:
60. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N (2014) Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 59:1698–1709
61. Petrovchich I, Ford JM (2016) Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 43:554–559
62. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C (2015) Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 136:487–490

63. Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akinci A, Bilgin Y, Klör H-U (2003) Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr* 45:203–208
64. Probst A, Schneider A, Schaller T, Anthuber M, Ebigbo A, Messmann H (2017) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? *Endoscopy* 49:855–865
65. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM (2016) Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin* 66:152–171
66. Riphaut A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In Der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I (2015) Update S3-Leitlinie Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie 2014 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z Gastroenterol* 53:
67. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 60:747–758
68. Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, Josenhans C, Suerbaum S (2004) The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5024–5029
69. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Cutsem E van, Siewert JR, Schlag PM (2010) Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *Journal of Clinical Oncology* 28:5210–5218
70. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, Heatley R v, Axon AT (1991) Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32:1415–1418
71. Song H, Zhu J, Lu D (2014) Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* CD010623
72. Song W, Qiao X, Gao X (2015) A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 13:309
73. Suceveanu A-I, Suceveanu A-P, Parepa I, Mazilu L, Pantea-Stoian A, Diaconu C, Botea F, Herlea V, Micu SI, Tuta LA, Costea DO, Voinea F (2020) Reducing upper digestive bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants and concomitant infection with *Helicobacter pylori*. *Exp Ther Med* 20:205

74. Suerbaum S, Friedrich S (1996) MicroCorrespondence. *Mol Microbiol* 20:1113–1114
75. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J (2012) IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 2
76. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016) WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:
77. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA (2016) Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 43:514–33
78. Trebesius K, Adler K, Vieth M, Stolte M, Haas R (2001) Specific detection and prevalence of *Helicobacter heilmannii*-like organisms in the human gastric mucosa by fluorescent in situ hybridization and partial 16S ribosomal DNA sequencing. *J Clin Microbiol* 39:1510–6
79. Valentine JL, Arthur RR, Mobley HL, Dick JD (1991) Detection of *Helicobacter pylori* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 29:689–695
80. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Chelcun Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MGEM, Bardram L, Benusiglio PR, Bisseling TM, Blair V, Bleiker E, Boussioutas A, Cats A, Coit D, DeGregorio L, Figueiredo J, Ford JM, Heijkoop E, Hermens R, Humar B, Kaurah P, Keller G, Lai J, Ligtenberg MJL, O'Donovan M, Oliveira C, Pinheiro H, Ragnath K, Rasenberg E, Richardson S, Roviello F, Schackert H, Seruca R, Taylor A, ter Huurne A, Tischkowitz M, Joe STA, van Dijck B, van Grieken NCT, van Hillegersberg R, van Sandick JW, Vehof R, van Krieken JH, Fitzgerald RC (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 52:361–374
81. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P (2013) Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 88:33–45
82. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl F-W, Malfertheiner P (2018) Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 47:1464–1471
83. Wahlich J, Orlu M, Mair A, Stegemann S, van Riet-Nales D (2019) Age-Related Medicine. *Pharmaceutics* 11:
84. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P (2011) Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clin Vaccine Immunol* 18:2109–2112

85. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H (2009) Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 104:182–189
86. Wolfgang Fischbach; Jan Bornschein; Jörg C. Hoffmann; Sibylle Koletzko; Alexander Link6 L, Sebastian MPMKSD-MS, Schulz SC (2022) Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/07/Leitlinie-LL-HP\\_final\\_22.07.22.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/07/Leitlinie-LL-HP_final_22.07.22.pdf)
87. Xiong L-J, Tong Y, Wang Z-L, Mao M (2012) Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children? a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics* 8:301–308
88. Yoshiyama H, Nakamura H, Kimoto M, Okita K, Nakazawa T (1999) Chemotaxis and motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. *J Gastroenterol* 34 Suppl 11:18–23
89. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, Tse F, Calvet X, Fallone C, Fischbach L, Oderda G, Bazzoli F, Moayyedi P (2013) Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* CD008337
90. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M (2013) Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:
91. Zucca E, Bertoni F (2016) The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 127:2082–2092
92. (1994) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 272:65–9
93. (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202–209
94. (2016) S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 54:327–363

## **7. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht