



# Was tun bei Therapieversagen einer Eradikation des *Helicobacter pylori*?

## *What to do in Case of an Initial Failure of Helicobacter Pylori Eradication?*

### Frage

Gibt es Empfehlungen zur Therapie bei HP (*Helicobacter pylori*) positiven Patienten nach erfolglosem erstem Eradikationsversuch?

### Antwort

Es gibt mehrere Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie der HP-Eradikation, wobei keines der gefundenen Schemata eine Überlegenheit gegenüber den anderen zeigte. Mitentscheidend für den Therapieerfolg ist hierbei vor allem die Therapiedauer, Rauchstopp und Compliance. Probiotika können beim Auftreten von Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie (Durchfall) eingesetzt werden. Bei mehrmaligem Therapieversagen sollte eine Resistenztestung in vitro erwogen werden.

### Question

Are there any recommendations for the management of HP (*Helicobacter pylori*) positive patients after initial treatment failure?

### Answer

There are a number of therapeutic options for the management of persistent HP-infection after initial treatment failure, although none of the found treatment regimens shows to be superior compared to the others. Crucial for a successful treatment are duration of therapy, smoking cessation and compliance. Probiotic agents may be considered if adverse effects occur (diarrhea). If repeated treatment failure occurs, in-vitro assays for bacterial resistance may be considered.

### Hintergrund

Für die Eradikationstherapie des HP steht dem Arzt eine breite Palette von Arzneimitteln und deren Kombinationen zur Verfügung. Bei allen Therapieschemata liegt die Erfolgsquote bei ca. 80 % [1]. Es stellt sich jedoch die Frage, wie bei initialem Therapieversagen weiter therapeutisch vorgegangen werden sollte.

### Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

*Helicobacter pylori* AND eradication, management of *Helicobacter pylori* infection, dyspepsia, ulcer disease AND *Helicobacter pylori*

### Suchstrategie

Wir durchsuchten die internationalen hausärztlichen Leitliniendatenbanken und fanden verwertbare Aussagen zur Fragestellung in: SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, UK), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK), NZGG (New Zealand Guidelines Group, NZL), Finnische EbM-Guidelines (The Finnish Medical Society Duodecim, FIN). Mehrere Leitlinien von Fachgesellschaften wurden berücksichtigt. In Sekundärdatenbanken fanden sich verwertbare Aussagen in *UpToDate*. Die Primärliteratur wurde nicht systematisch durchsucht.

### Ergebnisse

Mögliche Ursachen des Scheiterns:

- Für die rund 20 % der Patienten, bei denen die Ersttherapie erfolglos bleibt, kann u.a. die **Resistenzlage des Erregers** verantwortlich sein [1]. So sind vor allem Resistenzen auf Clarithromycin und Metronidazol weit verbreitet [2]. Eine Resistenzbestimmung ist zwar grundsätzlich möglich, jedoch zum einen oft schwer verfügbar [3], zum anderen wird häufig eine Diskrepanz von In-vivo- und In-vitro-Wirksamkeit beobachtet [1]. Die Zweitlinientherapie kann daher also ohne vorherige Resistenzbestimmung erfolgen (Ia A) [1]. Bei mehrmaligem Therapieversagen sollte laut der meisten Autoren

eine Resistenzbestimmung erwogen werden (B) [1–5].

- **Mangelnde Compliance** kann den Therapieerfolg wesentlich beeinflussen. Viele der zur Verfügung stehenden Therapien sind kompliziert und bedingen eine große Zahl an Tabletten, welche täglich eingenommen werden müssen. Die Compliance muss bei Therapieversagen hinterfragt werden [1, 4]. Es ist essenziell, den Patienten zur Therapie zu ermutigen, auch falls leichte Nebenwirkungen auftreten sollten [6].
- **Rauchen** vermindert die Eradikationsraten und verzögert die Heilung von eventuell vorhandenen Ulzera [1, 7].
- Auch das **Ausmaß der Säurehemmung** bestimmt den Therapieerfolg wesentlich. Er wird vor allem beeinflusst von Einnahmefrequenz und Dosis des PPI (Protonenpumpeninhibitoren). Hierbei sollte man wissen, dass vor allem Esomeprazol (racematisches Omeprazol) und Lansoprazol in ihrer Wirkung stark vom genetisch determinierten Polymorphismus Cyp P-450 2C19 abhängig sind [1]. Somit sollten diese beiden PPIs in der Eradikation nicht verwendet werden. Die Einnahme von hochdosierten PPI (2-fache Standarddosis) erhöht hingegen den Eradikationserfolg und wird empfohlen (Ib A) [5]. Die Standarddosen (die in der Eradikation ja verdoppelt werden sollten) für PPI sind: Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, oder Rabeprazol 20 mg [6]. Diese Substanzen haben die gleiche Wirksamkeit und können nach Belieben äquivalent gegeneinander ausgetauscht werden (gilt auch für untenstehende Schemata) [1, 6].

**Auswahl des Antibiotikums bei der Zweittherapie**

Grundsätzlich kann man sagen, dass Antibiotika, welche in der Erstlinientherapie verwendet wurden, nicht nochmals zum Einsatz kommen sollten [2, 3]. Insbesondere gilt dies, falls Makrolide (Wahrscheinlichkeit einer Resistenz bei Therapieversagen > 50 %) und Imidazole (Metronidazol, Tinidazol) verwendet wurden. Laut der Leitlinien gilt dies nicht für Amoxicillin. Aufgrund der Tatsache, dass dieses praktisch nie Resistenzen induziert, kann es auch in der Zweitlinientherapie

Bismuth enthaltende Schemata	Quadrupel-Therapie mit Omeprazol 20 mg 1-0-1 + Clarithromycin 500 mg 1-0-1 + Colloidalen Bismuth 120 mg (1-1-1-1) + Amoxicillin 1000 mg 1-0-1 (oder Metronidazol 400 mg 1-0-1). Bei Patienten mit Penicillin-Allergie sollte anstelle von Amoxicillin Metronidazol verwendet werden (A). Eine Therapiedauer von 14 Tagen sollte erwogen werden (C) [4].
oder	Quadrupel-Therapie mit Omeprazol 20 mg 1-0-1, Metronidazol 500 mg 1-0-1, Tetracyclin 500 mg 1-0-1, Bismuthsalz 240 mg 1-0-1 für 10-14 Tage, ist eine mögliche Alternative falls initial bereits ein Makrolid verwendet wurde [2, 3]
oder	Omeprazol 20 mg 1-0-1 plus 2 der folgenden Substanzen (Clarithromycin 500 mg 1-0-1, Amoxicillin 1000 mg 1-0-1, Metronidazol 400 mg 1-0-1, Tinidazol 500 mg 1-0-1, Tetracyclin 500mg 1-1-1-1, Colloidales Bismuth 120 mg 1-1-1-1) (A) [4]
Schemata ohne Bismuth	In Deutschland ist Bismuth nicht mehr erhältlich und so kann/muss hier auf die Quadrupeltherapie verzichtet werden. Mögliche Zweitlinientherapien sind hier [1]: Omeprazol 20 mg 1-0-1, Levofloxacin 500 mg 1-0-0, Amoxicillin 1000 mg 1-0-1 für 10 Tage (laut einer weiteren Leitlinie besser in Verträglichkeit und Effizienz als Quadrupeltherapie mit Bismuth) [3,5]
oder	Omeprazol 20 mg 1-0-1, Levofloxacin 500 mg 1-0-0, Rifabutin 150 mg 1-0-1 für 10 Tage (z.B. bei Penicillinallergie)
oder	Omeprazol 20 mg 1-0-1, Metronidazol 400 mg 1-1-1, Amoxicillin 1000 mg 1-0-1 für 14 Tage
oder	Omeprazol 40 mg 1-1-1, Amoxicillin 750 mg-1000 mg 1-1-1 für 14 Tage [1]

**Tabelle** Empfohlene Antibiotikakombinationen

wieder eingesetzt werden [1, 6]. Mögliche Antibiotika der zweiten Linie (vor allem in Ländern, wo Bismuth nicht mehr erhältlich ist) sind Kombinationen mit Quinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin) oder Rifabutin, welche mit allen genannten Antibiotika kombiniert werden können. Rifabutin ist in der Zweitlinientherapie auch Mittel der Wahl bei bestehender Penicillinallergie [1, 2]. Trotz der guten Wirksamkeit sollte berücksichtigt werden, dass Quinolon-Resistenzen weltweit im Steigen begriffen sind (Iib B) [5].

**Therapiedauer**

Die optimale Therapiedauer wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Eine Verlängerung der Therapie von 7 Tage auf 10-14 Tage erhöht die Eradikationsrate [2, 3] um 5 % (Ia A) [5] bzw. 10 % [8]. Die Verlängerung der Therapiedauer ist wegen mangelnder Kosteneffizienz nicht für die Erstlinientherapie empfohlen, sondern nur für persistente Infektionen bzw. in der Zweitlinientherapie (D) [8]. Eine Leitlinie sieht hingegen keinen Vorteil in einer verlängerten Therapiedauer [9].

**Empfohlene Kombinationen**

Siehe Tabelle.

**Probiotika**

Probiotika können Nebenwirkungen (Durchfall) einer erneuten Antibiose vermindern [1, 5].

**Kommentar**

Es gibt mehrere widersprechende Therapieoptionen bei persistenter HP-Infektion. Grundsätzlich gilt, dass Antibiotika – mit Ausnahme des Amoxicillins –, die primär zur Eradikation verwendet wurden, nicht wieder eingesetzt werden sollten. In Ländern, in denen Bismuthsalze erhältlich sind, kann sicher die Quadrupel-Therapie als Therapie der ersten Wahl gesehen werden. In Ländern, in denen Bismuth nicht mehr erhältlich ist, kann eine Levofloxacin-basierte Trippeltherapie eingesetzt werden. Studien zum Vergleich des Erfolges der unterschiedlichen Schemata bei Zweiteinsatz gibt es nicht. Generell gilt, dass die Therapiedauer auf 10-14 Tage verlängert werden und Faktoren, die

den Therapieerfolg negativ beeinflussen könnten, minimiert werden sollten (Rauchen, Non-compliance). Bei mehrmaligem Therapieversagen sollte eine Resistenztestung in vitro zumindest angedacht werden.

Februar 2013

Christoph Gögele für das EbM-Team  
Südtiroler Akademie für  
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

## Literatur

1. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, et al. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); 021/001. Düsseldorf, GER. Stand 12/2008, nächste Überarbeitung geplant 2013. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-001.html> (Stand 17.01.13)
2. Crowe ES. Treatment regimens for Helicobacter pylori. UpToDate. Literature review current through: Dec 2012. Last update Apr 2012. Online: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Stand 17.01.13)
3. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am. J. Gastroenterol. August 2007; 102: 1808–25
4. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of dyspepsia and heartburn; Evidence-based Best Practice Guideline. Wellington, NZL. Juni 2004. Online: <http://www.health.govt.nz/publication/management-dyspepsia-and-heartburn> (Stand 17.01.13)
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. Mai 2012; 61: 646–64
6. Pikkarainen P. Therapie bei Dyspepsie, Ulcus pepticum und Helicobacter-pylori-Infektion. EBM-Guidelines. 15.02.2010. Artikel ID ebd00162 (008.032). Online: [www.ebm-guidelines.at](http://www.ebm-guidelines.at) (Stand 17.01.13)
7. Crowe ES. Management of duodenal ulcers in patients infected with Helicobacter pylori. UpToDate. Literature review current through Dec 2012. Last update Jan 2012. Online: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Stand 17.01.13)
8. National Institute for health and clinical excellence (NICE). Clinical Guideline 17: Dyspepsia. London, UK. August 2004. [Internet]. [zitiert 17. Januar 2013]. Online: <http://guidance.nice.org.uk/CG17/NICEGuidance/pdf/English> (Stand 17.01.13)
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 68: Dyspepsia. Edinburgh, UK. März 2003. Online: <http://www.sign.ac.uk> (Stand 17.01.13)



## DEGAM-NEWSLETTER

### Immer gut informiert

Seit zwei Jahren verschickt die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet sowohl Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle als auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalia, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen. Die bisher versandten Ausgaben können im passwortgeschützten internen Bereich unter

**[www.degam.de](http://www.degam.de)**

eingesehen werden. Interessenten schicken bitte einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

**[geschaeftsstelle@degam.de](mailto:geschaeftsstelle@degam.de)**