

Moderne Ulkustherapie – Eradikations-Indikationen

Die Wiederentdeckung des Bakteriums Helicobacter pylori (H.p.) im menschlichen Magen durch Warren und Marshall im Jahre 1983 (1) und die sich daran anschließenden wissenschaftlichen Erkenntnisse haben zu einem Umdenken sowohl im Hinblick auf die Pathogenese chronisch-rezidivierender Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre als auch deren Behandlung geführt.

von Burkard May*

Es ist heute gesichert, daß die H.p.-Infektion, von der in unseren Breiten etwa 30 % der Bevölkerung betroffen sind, zu einer chronischen Gastritis führt, welche der früheren Typ B-Gastritis vom pylorokardialen Expansions-typ entspricht. Hierdurch sowie über eine H.p.-Besiedlung gastraler Metaplasien im Bulbus duodeni mit Entwicklung einer erosiven Bulbitis sind bei entsprechender genetischer Disposition wesentliche Voraussetzungen geschaffen, die zur Entstehung rezidivierender gastroduodenaler Ulcera führen. Man schätzt, daß 70 - 95 % der Geschwüre im oberen Gastrointestinaltrakt diese infektiöse Genese haben.

Eradikation des Keimes, d. h. die definitive Vertreibung von H.p. aus dem oberen Magen-Darm-Kanal, führt bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Betroffenen zu einer Heilung des Ulcusleidens; Metaanalysen zeigen nach erfolgreicher Therapie bei H.p.-negativ gewordenen Patienten nunmehr Rezidiv-raten zwischen 2,6 - 6 % (2,3). Demgegenüber liegen die Rezidiv-raten bei Langzeitbehandlung mit Säurehemmern bei 13 - 20 % pro Jahr (4). Eradikation von Helicobacter pylori bei Ulkuspatienten führt darüber hinaus zu einer drastischen Reduktion der Komplikationen, z.B. der Ulcus-Blutungsrezidive (Übersicht bei 5). Die jährliche

Helicobacter pylori-Rezidivrate nach Eradikation liegt bei etwa 1%.

In Kenntnis der hier kurz skizzierten Fakten sollte eine moderne Ulkustherapie nicht nur auf die Beherrschung des akuten Krankheits-schubes gerichtet sein, sondern die Heilung der chronischen rezidivierenden Erkrankung durch H.p.-Eradikation zum Ziel haben. Daß ein solches Vorgehen auch ökonomisch Sinn macht, ist in neueren Publikationen verschiedentlich gezeigt worden (6, 7), wenn auch nicht ganz unbestritten geblieben.

Welche Voraussetzungen hierfür müssen erfüllt sein? Im folgenden sollen Indikationsstellung und effektive Therapiemodalitäten be-

sprochen werden. Zur Indikationsstellung gehören Nachweis von H.p.-Infektion und der gastroduodenalen Ulkusläsion. Aufgrund der 90% übersteigenden Assoziation von H.p.-Besiedlung und Entwicklung gastroduodenaler Ulcera trifft dies für die ganz überwiegende Zahl derartiger Läsionen zu. Der Nachweis von H.p. ist derzeit mittels Urease-Biopsietest oder (wo vorhanden) durch den ¹³C-Urease-Atemtest leicht zu führen. Auch wenn die Zusammenhänge zwischen der Wirkungsweise nicht-steroidaler Antirheumatika, H.p.-Infektion und der Entstehung ulceröser Veränderungen in der Magen- und Duodenalschleimhaut teils

Indikationen für eine Eradikationstherapie der Helicobacter pylori-Infektion

Krankheit	Indikation
Erstes Ulcus ventrikuli	sinnvoll
Rezidivierendes Ulcus ventriculi	gesichert
Ulcus ventriculi, H.p.-positiv, NSAR-Therapie	sinnvoll*
Erstes Ulcus duodeni	sinnvoll
Rezidivierendes Ulcus duodeni	gesichert
Blutendes Ulcus duodeni/ventriculi	gesichert
Anastomosenulcus im operierten Magen	nicht gesichert
Riesenfaltengastritis	sinnvoll (möglichst nur in Studien)
MALT-Lymphom (niedrig-maligne)	sinnvoll (nur in Studien)
Erosive H.p.-positive Gastritis	nicht gesichert
Funktionelle Dyspepsie	nicht gesichert
Prophylaxe des Magenkarzinoms	nicht gesichert
Vor Langzeitsäuresuppression	nicht gesichert

* Sanierungsbehandlung schützt aber nicht vor persistierender NSAR-Schädigung

Quelle: DGVS-Leitlinien 1: Diagnostik und Therapie der Helicobacter pylori-Infektion. Hrsq. Caspary, W. et al.: Z. Gastroenterol. 34 (1996), 392-401

*Prof. Dr. med. Burkard May ist leitender Arzt der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der BG-Kliniken Bergmannsheil in Bochum

kontrovers diskutiert werden, wird vielfach auch für diese Patientengruppe überwiegend älterer Menschen die Durchführung einer Eradikationsbehandlung empfohlen, wenn H.p. nachweisbar ist.

Seit eine Konsensus-Konferenz des National Institutes of Health in den USA (8) 1994 die Empfehlung aussprach, alle Patienten mit gastroduodenalen Ulcera und nachgewiesener H.p.-Infektion antimikrobiell mit dem Ziel der Keim-Eradikation zu therapieren, hat sich an der Indikationsstellung, welche auch Patienten ohne aktuelles Ulcus, jedoch mit Hinweisen auf vorangegangene Läsionen mit einschließt, nichts geändert. Auch die deutsche Gastro-Liga (9) und die deutschen Fachgesellschaften (10) haben sich dieser Empfehlung angeschlossen (siehe Kasten Seite 29). Anforderungen, die an eine Eradikationstherapie gestellt werden müssen, sind

- 1. hohe Effektivität,
- 2. gute Verträglichkeit bzw. niedrige Quote unerwünschter Arzneimittelwirkungen,
- 3. Compliance der Patienten,
- 4. möglichst geringe Erzeugung von Resistenzen.

Die Erfüllung aller dieser Voraussetzungen hat sich in der Vergangenheit als äußerst schwierig erwiesen, was sich zum Teil mit den Besonderheiten des Kleinwachstums im menschlichen Organismus (Mucosa-Oberfläche, Schleimschicht) erklären läßt. Weit über 1.000 Veröffentlichungen zur Behandlung der H.p.-Infektion mit den unterschiedlichsten Substanzen legen hiervon Zeugnis ab. Schon rasch stellte sich heraus, daß Monotherapien mit Wismutsalzen oder Antibiotika bei Eradikationsraten von nur 15-30% und nicht unbeträchtlicher Resistenzentwicklung ungeeignet sind und daher als kontraindiziert angesehen werden müssen.

Auch die früher geübte „klassische“ Tripeltherapie mit Wismut und zwei Antibiotika (Metronidazol, Tetracyclin, Amoxicillin) über 14 Tage, die in manchen Untersuchungen zu Eradikationserfolgen

von 90% führte, ist heute weitgehend verlassen: Komplizierte Einnahmeschemata, unakzeptabel hohe Nebenwirkungsraten von bis zu 60%, Therapieabbrüche sowie erhebliche Compliance-Probleme seitens der Patienten sind hierfür verantwortlich. Immerhin stellte sich anhand dieser Studien unter anderem heraus, welche überragende Bedeutung die Patienten-Compliance für das Eradikationsergebnis hat. Hierdurch wurde jedoch die Suche nach unkomplizierten weiteren Therapieformen beflügelt, als deren Ergebnis sich schließlich duale Behandlungsmethoden sowie die „moderne“ Kurzzeit-Tripeltherapie darstellen.

Diesen Therapieformen ist gemeinsam, daß jeweils ein stark wirksamer Säuresekretehemmer (in der Mehrzahl der Studien: Omeprazol) mit einem oder zwei Antibiotika (Metronidazol, Amoxicillin, Clarithromycin) kombiniert wird. Die Therapiedauer liegt bei dualen Therapien zwischen 0 - 14 Tagen, bei der Tripeltherapie beträgt sie 7 Tage. Omeprazol wird bei dualer Therapie mit 2 x 20 bis 2 x 40 mg

präprandial dosiert, bei Tripeltherapie mit 2 x 20 mg/die. Die Dosierung der Antibiotika beträgt für Amoxicillin bei 2 x 1000 mg/die, für Clarithromycin bei 2 x 250 - 2 x 500 mg/die und für Metronidazol bei 2 x 400 mg/die präprandial. In aller Regel liegen die (international breit gestreuten) Eradikationsraten bei dualer Therapie etwas unter denen der Tripeltherapie.

Letztere ist in der sogenannten MACH 1-Studie (11, 12) mit 6 verschiedenen Therapie-Armen sehr sorgfältig und an genügend großen Patienten-Kollektiven untersucht worden; folgende Kombinationen erwiesen sich mit 95-96%igen Eradikationserfolgen als besonders wirkungsvoll: a) Omeprazol 2 x 20 mg/die, Amoxicillin 2 x 1000 mg/die, Clarithromycin 2 x 500 mg/die; b) Omeprazol 2 x 20 mg/die, Metronidazol 2 x 400 mg/die, Clarithromycin 2 x 250 mg/die. Die Nebenwirkungsraten liegen bei etwa 10-15%. Die Kosten belaufen sich für das Schema a) auf etwa 300,00 DM, für das Schema b) auf etwas mehr als 200,00 DM.

Therapieschemata zur Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektion bei chronisch-rezidivierender Ulkuskrankheit

Modifizierte Tripel-Therapie (»Italienische-Tripel-Therapie«):

- Protonenpumpenhemmer (2x1 Standarddosis*/Tag)	7 Tage
- Clarithromycin (2x250 mg/Tag)	7 Tage
- Metronidazol (2x400 mg/Tag)	7 Tage
Kosten: ca. DM 210,00, Nebenwirkungen: ca. 15 %	
Therapieabbrüche: < 5 %	

Alternativ: Modifizierte Tripel-Therapie (»Französische-Tripel-Therapie«):

- Protonenpumpenhemmer (2x1 Standarddosis*/Tag)	7 Tage
- Clarithromycin (2x500 mg/Tag)	7 Tage
- Amoxicillin (2x1 g/Tag)	7 Tage
Kosten ca. DM 330,00, Nebenwirkungen: ca. 30 %	
Therapieabbrüche: < 5 %	

Reserveschema: Quadrupel-Therapie:

- Protonenpumpenhemmer (2x1 Standarddosis*/Tag)	Tag 1 - 10
- Wismutsalz (4x täglich)	Tag 4 - 10
- Tetracyclin (4x500 mg/Tag)	Tag 4 - 10
- Metronidazol (3x400 mg/Tag)	Tag 4 - 10
Kosten: ca. DM 280,00, Nebenwirkungen ca. 80 %	
Therapieabbrüche: 5 - 10 %	

* Standarddosen der Protonenpumpenhemmer:

- 20 mg Omeprazol
- 30 mg Lansoprazol
- 40 mg Pantoprazol

Quelle: DGVS-Leitlinien 1: Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. Hrsrg. Caspary, W. et al., Z. Gastroenterol. 34 (1996), 392 - 401

Beide Behandlungsformen sind durch das Bundesinstitut für Arzneimittel zur H.p.-Eradikation zugelassen und werden zusätzlich von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfohlen; neben Omeprazol 2 x 20 mg/die können auch Omeprazol 1 x 40 mg/die, Lansoprazol 2 x 30 mg/die und Pantoprazol 2 x 40 mg/die eingesetzt werden (siehe Kasten S. 20). Prätherapeutische Resistenzen gegen Metronidazol (20-30 %) senken den Eradikationserfolg um ca. 15 %. Bei der Verwendung von Amoxicillin ist immer an die Möglichkeit einer Penicillin-Allergie zu denken. Ist somit für einen Großteil der Kranken mit rezidivierenden Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren eine Heilung ihrer Krankheit in greifbare Nähe gerückt, so läßt derzeit der Einsatz entsprechender Behandlungsmaßnahmen in Klinik und Praxis offenbar zu wünschen übrig (13).

Zweifelsohne muß eine derartige Therapie auch unter ökonomischen Gesichtspunkten diskutiert werden: Ihr sozio-ökonomischer Nutzen „à la longue“ scheint jedoch bewiesen (6, 7), so daß zu wünschen bleibt, daß in Würdigung aller genannten Gesichtspunkte die Anstrengungen mit dem Ziel einer Heilung der chronisch rezidivierenden Ulkuskrankheit intensiviert werden. Dem dienen z. Zt. sicherlich auch vielfältige Anstrengungen, die Therapie der H.p.-Infektion durch Beeinflussung einzelner Virulenzfaktoren des Keimes zu bereichern oder prophylaktische Maßnahmen durch Entwicklung von Impfstoffen zu ermöglichen.

*Prof. Dr. med. Burkard May
Ltd. Arzt der Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie der
BG-Kliniken Bergmannsheil
- Universitätsklinik der RUB -
Burkie-de-la-Camp-Platz 1
44788 Bochum*

Literatur:

1. Warren, J. L., B. J. Marshall: *Lancet* 1 (1983), 1273 - 75
2. Tytgat, G. N. J.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 8 (1994), 359 - 68
3. Hopkins, R.-J. L., L. S. Girardi, E. A. Turney: *Gut* 37, Suppl. 1 (1995), A 46
4. Armstrong, D., R. Arnold, M. Classen, M. Fischer, H. Goebell, W. Schepp, A.L. Blum and the RUDER Study Group: *Dig. Dis. Sci.* 3 (1994), 1425 - 33
5. Malfertheimer, P., E. Bayerdörffer, J. Labenz, W. Rösch: *Dt. Ärztebl.* 94 (1997), A 833 - 39
6. Vakil, N.B., B. Fennerty: *Gastro-enterology* 108 (1995), A 249
7. Oberender, P., W. Rösch: *Dt. Ärztebl.* 94 (1997), A 831 - 32
8. Yamada, T., D. Ahnen, D. H. Alpers et al.: *JAMA* 272 (1994), 65 - 69
9. Stadelmann, O.: *Dt. Ärztebl.* 92 (1995), A 2567 - 69
10. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin (Dt. Ges. Inn. Med. und BDD). Hrsg. M. Classen et al.: Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore (1997), Teil 2 A, S. 1 - 3
11. Lind, T., S. J. O. Veldhyzen van Zanten, P. Unge et al.: *Gut* 37, Suppl. 1 (1995), A 4
12. Lind, T., S. J. O. Veldhyzen van Zanten, P. Unge et al.: *Helicobacter* 1 (1996), 138 - 44
13. Stolte, M.: *Leber-Magen-Darm* 27 (1997), 63 - 66

Von Ärztekammerdiplomen und Fortbildungsbüchern

Expertendiskussion auf der „Medica“ über die Zukunft der ärztlichen Fortbildung – Stärkere Formalisierung erforderlich?

von Horst Schumacher

Bereits die Hochschullehrer müssen den Studenten die Bedeutung der Fortbildung beibringen.“ – Das sagte der Präsident der Ärztekammer Nordrhein, Prof. Dr. Jörg Hoppe, kürzlich in Düsseldorf bei einer Expertendiskussion zur Zukunft der ärztlichen Fortbildung in Deutschland. Veranstalter waren die Ärztekammer Nordrhein und die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung.

Hoppe stellte die wachsende Bedeutung der Fortbildung als „drittem Zweig des ärztlichen Bildungswesens“ neben Ausbildung und Weiterbildung heraus: Die Halbwertszeit des medizinischen Wissens werde derzeit mit rund fünf Jahren angegeben. Daraus folge, daß Fortbildung bereits während der rund sechs Jahre dauernden Ausbildung einzusetzen habe: „Studenten müssen sozusagen mit der Muttermilch einsaugen, daß Fortbil-

dung eine lebenslange Pflichtleistung ist.“

Der nordrheinische Kammerpräsident wies auch darauf hin, daß die Pflicht zur Fortbildung im ärztlichen Berufsrecht verankert ist (siehe Kasten Seite 32). Danach seien Ärztinnen und Ärzte verpflichtet, sich auf dem aktuellen Level ihres Fachs und der Notfallmedizin zu halten. Ziel sei es letztlich, eine ärztliche Versorgung von hoher Qualität zu garantieren.

Fortbildung stärker formalisieren?

Art und Umfang der Fortbildung sind bisher weitgehend in das Ermessen der einzelnen Ärztin und des einzelnen Arztes gestellt. Im Mittelpunkt der Veranstaltung stand nun die Frage, ob die Fortbildung künftig stärker formalisiert und kontrolliert werden muß oder nicht. Hoppe erinnerte daran, daß der Deutsche Ärztetag 1990 in Würzburg ein Konzept zur Strukturierung und Zertifizierung der Fortbildung verworfen hat.