

## Katayoun Tonninger-Bahadori

Fachärztin für Chirurgie, Wien Floridsdorf, leitet das Referat Endoskopie in der ÖÄK

# Muss die Eradikations-Therapie verbessert werden?

**1989 entdeckten Barry Marshall und John Robin Warren die Eradikation des *H. pylori* mit Wismut und Antibiotika, 1994 verbesserten deutsche Gastroenterologen das Schema für mehr Verträglichkeit. Heute sehen wir zunehmende Antibiotika-Resistenzen. Doch der Therapieerfolg könnte mit einem probiotischen Arzneimittel verbessert werden.**

## Wir werden mit Antibiotika überflutet

Die AGES warnt und publiziert den Resistenzanteil aller humanen Salmonella-Ersts isolate als Beispiele.

| Antibiotikum   | 2000-2006 | 2016   |
|----------------|-----------|--------|
| Ampicillin     | 5,0 %     | 12,6 % |
| Sulfonamide    | 3,9 %     | 14,8 % |
| Tetracyclin    | 4,6 %     | 14,9 % |
| Nalidixinsäure | 5,6 %     | 13,2 % |

Ein zunehmendes Problem sieht die AGES durch – vor allem aus dem Masthühner-Bereich stammende – mehrfach resistente *Salmonella infantis*-Isolate. Während der Anteil vor einigen Jahren noch bei 10% lag, wiesen 2016 nahezu 70% aller humanen *Salmonella infantis*-Isolate eine Mehrfachresistenz auf.

Im europäischen Vergleich zeigen sich, je nach der langjährigen Verschreibungs-Intensität, Unterschiede bei den Hp-Resistenzen. Clarithromycin erreicht in Österreich 37%, Levofloxacin auch besorgniserregende 23%.

Die Cochrane-Library postulierte 2016 in einem Review, dass in den Jahren 2002-2015 eine lineare Abnahme der Eradikationsraten stattfand. Bei der sequentiellen Therapie verschlechtern sich die Eradikationsraten pro Jahr um 1,72% und bei der Triple-Therapie pro Jahr um 0,9%. Extrapoliert man die Da-

ten bis ins Jahr 2017, so muss man einen weiteren Abfall der Wirkung erwarten, der nur noch bei ungefähr 70% liegt. Verständlich wird, dass in den letzten Jahren in keiner einzigen Studie eine Eradikationsrate von über 90% erreicht wurde – die unter Barry Marshall noch Standard war. Dieses Dilemma verdanken wir höchstwahrscheinlich auch der Massentierhaltung, bei der häufig Antibiotika als „Leistungsverstärker“ eingesetzt werden.

## Rätselhafte Pathogenese

Etwa die Hälfte aller Erdenbürger ist mit Hp infiziert. Über mögliche Vektoren wurde immer wieder spekuliert. Das „Busserl“ des Babys durch die Eltern oder tiefe Küsse bei Erwachsenen könnten in Frage kommen. Allerdings hat die Autorin mehrfach feststellen müssen, dass bei einem Ehepaar nur einer der Partner infiziert war. Verdächtig werden auch die Schmeißfliegen, die zahllose Pathogene transportieren. An ihnen finden sich auch, aber nicht immer, Bakterien der Spezies *Helicobacter pylori*.

Wir wissen jedenfalls noch nicht genau, wie wir uns vor der Infektion mit Hp schützen können. Bislang steht auch noch keine Impfung zur Verfügung.

Die säure-empfindlichen Erreger nisten sich in der Schleimhaut ein und erhöhen den pH-Wert in unmittelbarer Umgebung durch eine Urease-katalysierte Produktion von Ammoniak und Kohlendioxid.

Es entsteht eine chronische Gastritis, die für die Mehrzahl der Patienten symptomfrei bleibt. Bei den anderen entwickeln sich eine peptische Ulcus-Krankheit oder Magen-Neoplasien. Die Hp-assoziierte Gastritis ist oft auch ein Co-Faktor für NSAR-induzierte Läsionen.

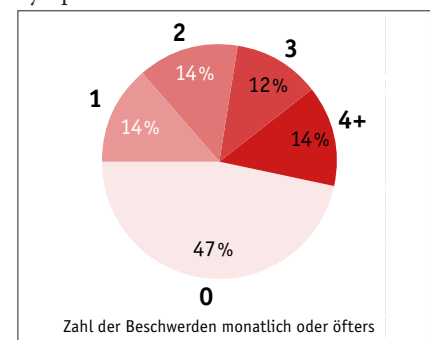
Bei symptomfreien Menschen muss man überlegen, ob eine Eradikation sinn-

voll ist. Bei einer Familien-Anamnese mit einem Karzinom ist die Therapie zu empfehlen.

## Die Eradikations-Schemata werden komplizierter

Nach der Entdeckung der Eradikations-Therapie wurden Konzepte angedacht, die auf eine Verbesserung der Verträglichkeit im Medikamenten-Mix abzielen. Die steigenden Resistenzen in den letzten Jahrzehnten führten zu Vorschlägen, wie man die Schemata durch MEHR und LÄNGER retten könnte. Quadrupel-Therapien mit und ohne Wismut und eine Therapiedauer von 14 Tagen sollten zumindest eine Eradikationsrate von 80% erreichen. Jeder praktisch tätige Arzt kann sich ausmalen, was dies für die Compliance der Patienten bedeutet.

Die Linzer Marktforscher von IMAS haben erhoben, wie viele Österreicher an einem vorgeschädigten Darm leiden: Blähungen, aufgeblähter Bauch, Bauchkrämpfe, Durchfall, Verstopfung, unkomplette Darmentleerung oder Darmgeräusche. So häufig treten die Symptome im Mix auf:



**Abb. 1:** Jeder Zweite ist Darm-sensibel, jeder Vierte leidet an einem Darm-Syndrom

Die Darmempfindlichkeit der Erwachsenen ist wahrscheinlich auch eine Folge von Ernährungsfehlern in einer Industriegesellschaft. Bestandteile von Fertig-

gerichten werden am Weltmarkt möglichst preisgünstig gekauft und durch Geschmacksverstärker überdeckt. Die quantitative Ausdehnung der Eradikations-Schemata – mehr Antibiotika für längere Zeit – erhöht deshalb bei vielen Menschen die Nebenwirkungsrate, z.B. Durchfälle auf 20%-30% oder mehr.

## Können Probiotika helfen?

Der Versuch, die Aggressivität der Eradikations-Schemata durch probiotische Arzneimittel zu dämpfen, ist naheliegend. Der Maastricht V-Florence Consensus Report stellt fest: „Certain probiotics may have a beneficial effect on H. pylori eradication.“ Die S2K-Leitlinie 2016 geht einen Schritt weiter: „Eine zusätzliche Probiotikagabe zu einer wirksamen H. pylori Therapie kann erfolgen, um die Verträglichkeit der Eradikations-Behandlung zu verbessern. [...] Probiotika können neben einer Verminderung der H. pylori-Kolonisation die Nebenwirkungsrate der Eradikations-Therapie senken und dadurch die Compliance verbessern.“ Eine Meta-Analyse aus 45 Studien mit 6997 Patienten kam schon 2015 zu dem Schluss: „The use of probiotics plus standard therapy was associated with an increase in the H. pylori eradication rate, and a reduction in adverse events resulting from treatment in the general population.“

Allerdings ist die Eignung bei Laktobazillen von Stamm zu Stamm sehr unterschiedlich. Die Grafik zeigt unterschiedliche Wachstumshemmung von *Helicobacter pylori* – als Voraussetzung um Kandidaten für die Therapie zu finden:

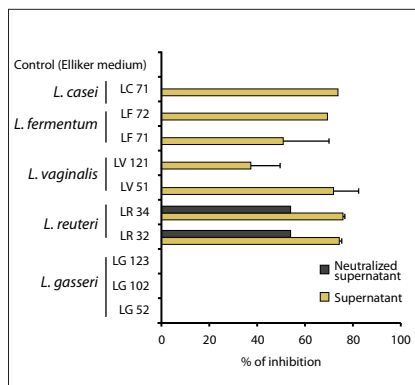


Abb. 2: Wachstumshemmung von *Helicobacter pylori*

Die wissenschaftlichen Daten zeigen bei Probiotika eine stark unterschiedliche Qualität. Nahrungsergänzungsmittel

werden wie Lebensmittel nur vom Marktamt kontrolliert; es gibt nur wenige probiotische Arzneimittel, die für eine Therapie in Frage kommen.

## Das Profil des *L. casei rhamnosus*

In Österreich ist der *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR 35) das am häufigsten verschriebene Arzneimittel unter den Milchsäurebakterien. Lange wurde der LCR 35 (Antibiophilus®) vor allem wegen seiner Sicherheit und Verträglichkeit geschätzt. In den letzten Jahren zeigten Studien, dass dieser Keim die Wirksamkeit vieler Antibiotika um durchschnittlich 21% erhöht. Der LCR 35 dürfte eine beachtenswerte antibakterielle Wirkung besitzen, wie eine in-vitro-Studie zeigt:

Hemmung des Wachstums von pathogenen Keimen in vitro:

- *E. coli* H 10407 – 95 %
- *E. coli* 2348/69 – 72 %
- *Shigella flexneri* } – 92 %
- *Salmonella typhimurium* }
- *Enterobacter cloacae* }
- *Pseudomonas aeruginosa* – 83 %
- *Enterococcus faecalis* – 66 %
- *Clostridium difficile* – 99 %

Abb. 3: Die Daten legen nahe: Der LCR 35 wirkt bei vielen Erregern multipotent und bakteriostatisch.

## Erste klinische Daten

Der LCR 35 scheint ein geeigneter Kandidat zur Unterstützung der Hp-Eradikation zu sein. In drei niedergelassenen Praxen (Mariazell, Wien, Schladming) wurde deshalb eine Nicht-interventionelle Studie (NiS) mit insgesamt 112 Patienten durchgeführt. Diese Patienten mit klinisch relevanter und histologisch gesicherter Hp-Infektion wurden mit verschiedenen Schemata behandelt.

Sequential Standard Triple Therapie: PPI, Amoxicillin, Levofloxacin, Metronidazol, Antibiophilus 1-2 Beutel.

Standard Triple Therapie: PPI, Clarithromycin, Levofloxacin, Amoxicillin 2x1 g, Antibiophilus 2 Beutel.

Nach 7-14 Tagen erfolgte die Zwischenkontrolle für Compliance und UAWs. Nach 28 Tagen kam die Endkontrolle und ein Hp-Stuhl-Antigentest durch ein externes Labor.

Die Ergebnisse dieser Pilot-Study haben uns alle überrascht:

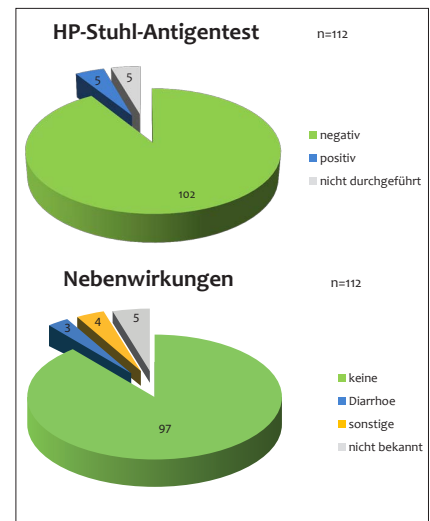


Abb. 4: Von 112 Patienten kamen 107 zur Endkontrolle. 3 berichteten über eine Diarrhoe, 4 über andere gastro-intestinale Nebenwirkungen. 102 Patienten hatten einen negativen und nur 5 Patienten einen positiven Hp-Stuhl-Antigentest.

## Diskussion

Eine NIS ist nur deskriptiv, noch ohne Vergleichsgruppe. Die Angaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Angaben vom Patienten. Die Einschlussdiagnose und die Eradikationsraten fußen dagegen auf harten Daten eines externen Labors.

Die Forderung der Cochrane Reviews und der S2K-Leitlinien wurden mit einem Erfolg über 90% erfüllt. Die von den Cochrane Reviews postulierte Nebenwirkungsrate von 20% wurde in der NIS klar unterschritten.

Die zusätzliche Gabe des LCR 35 bedeutet für Patienten kein zusätzliches Risiko.

Die Therapiekosten erhöhen sich lediglich um weniger als € 1,- pro Tag.

Die Pilot-Studie legt nahe, Antibiophilus-Pulver (Beutel) als Add-On bei der Hp-Eradikationstherapie zu verordnen entsprechend der Fachinformation zur Behandlung der AAD und aktueller S2K-Richtlinien.

Literatur beim Verfasser.