

## Helicobacter pylori – Resistenzlage und -entwicklung der Jahre 2019-2021

März 2022

Im Hinblick auf die in Kürze zu erwartende Neufassung der AWMF-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ sowie zur Sicherung einer wirksamen kalkuliert antibiotischen Therapie informieren wir Sie hiermit über die aktuelle Resistenzlage und -entwicklung der Jahre 2019 -2021 unserer *Helicobacter pylori* (**H. pylori**) Isolate.

Die Infektion mit *H. pylori* stellt nach wie vor ein weltweit großes Gesundheitsproblem dar<sup>[1]</sup>. *H. pylori* ist Auslöser der chronischen Typ-B-Gastritis und bedingt Folgeerkrankungen wie gastroduodenale peptische Ulzera, Magenkarzinome und MALT-Lymphome. Die Infektionsrate in der deutschen Bevölkerung liegt bei circa 30%<sup>[2]</sup>. Da der Erreger ohne entsprechende Therapie in der Regel ein Leben lang persistiert, ist eine Eradikationstherapie erforderlich.

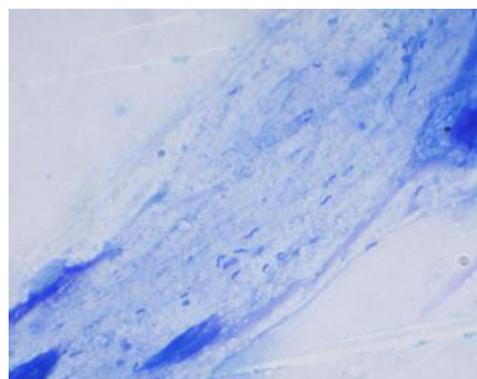


Abbildung 1 *H. pylori* in Magenbiopsat (Gram-Färbung)



Abbildung 2 Gradienten-Diffusionstest

Hinsichtlich der Therapieempfehlungen einer *H. pylori*-Infektion ergaben sich in den letzten Jahren aufgrund fortschreitender Entwicklung der antimikrobiellen Resistenzen einige Veränderungen. International evaluiert wurde als wichtigste Determinante für eine erfolgreiche Eradikation die **Clarithromycin-Empfindlichkeit** des Erregers<sup>[1]</sup>. Die derzeit in Überarbeitung befindliche AWMF-Leitlinie von 2016 empfiehlt bisher noch die Clarithromycin-basierte Tripeltherapie (italienisches oder französisches Schema) als Erstlinientherapie, *soweit keine Risikofaktoren für eine Clarithromycin-Resistenz vorhanden sind*. Alternativ sollte lediglich bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine Clarithromycin-Resistenz die Bismut-haltige Quadrupeltherapie oder die „konkomittierende“ Vierfachtherapie eingesetzt werden<sup>[2]</sup>. Allerdings ist zu erwarten, dass bei bekannter zunehmender Resistenzlage gegenüber Clarithromycin sowie Levofloxacin diese antibiotischen Substanzen nicht mehr empfohlen werden können<sup>[3,4]</sup>.

Um die Resistenzen zu erfassen, erfolgte eine Resistenzanalyse unserer *H. pylori*-Isolate aus Magenbiopsaten in einem Beobachtungszeitraum von 2019 – 2021 (Abb.1). Bei den Proben handelt es sich um Isolate aus bundesweiten Einsendungen, die in unserem Labor kulturell angezüchtet und mittels Gradientendiffusion (E-Test) untersucht wurden (Abb.2). Informationen zur stattgehabten Makrolidbehandlung oder Herkunft des Patienten aus Gebieten mit hoher Rate an Clarithromycin-Resistenz (z.B. Süd-/Osteuropa) liegen uns nicht vor.

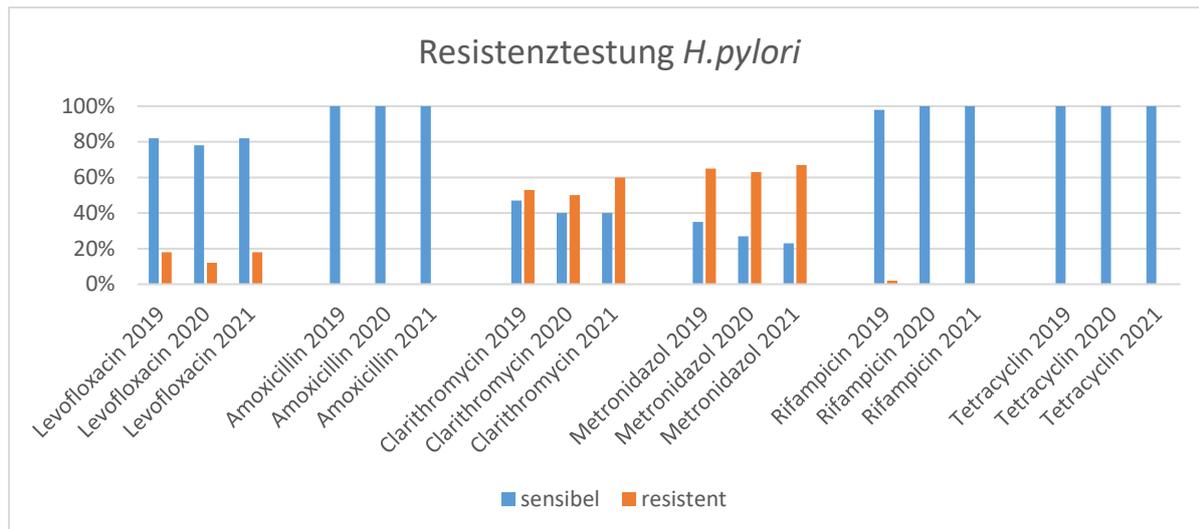


Abbildung 3 Erregersensibilität *H. pylori*, Bewertung nach jeweils gültiger EUCAST (Version 9.0, 10.0, 11.0)

Die Resistenzraten (R) von Amoxicillin (0%), Tetracyclin (0%) und Levofloxacin (Anstieg von 12% auf 18%) entsprechen den allgemein bekannten Prävalenzdaten in Europa <sup>[5]</sup>. Auffallend sind die insgesamt **hohen Resistenzraten für Clarithromycin (53% bis 60%)** und Metronidazol (63% bis 67%) (Abb.3).

In Gebieten mit einer primären Clarythromycin-Resistenzrate von > 15% empfiehlt die aktuelle internationale Leitlinie der World Gastroenterology Organisation für Westeuropa die Quadrupeltherapie als First-Line Behandlung. Daten einer 2020 veröffentlichten internationalen Multicenter-Studie belegten bei Primärresistenzen von 23% bei Clarithromycin (32% bei Metronidazol) eine Eradikationsrate von lediglich 81%. Im Vergleich dazu erreichten die Bismut-haltige oder auch die „konkomittierende“ Quadrupeltherapie Heilungsraten von über 90% <sup>[6]</sup>. Eine Netzwerk-Metaanalyse zur Wirksamkeit verschiedener Erstlinientherapie-Regime aus dem Jahr 2021 zeigte, dass die Standard Triple-Therapie das am wenigsten effizienteste Regime darstellt. Im Gegensatz dazu erzielte die Triple-Therapie mit dem neuen hocheffektiven Säureblocker „Vonoprazan“ (ein Kalium-kompetitiver Säureblocker) Eradikationsraten von über 90% <sup>[7]</sup>. Vonoprazan, welches bisher nur in Japan zugelassen ist, könnte aufgrund seiner Überlegenheit gegenüber den herkömmlichen PPI-basierten Regimen zukünftig eine Therapieoption zu gegenwärtigen oralen Säureblockern darstellen <sup>[8]</sup>. Auch die Weiterentwicklung alternativer Substanzen, wie das in einer aktuellen Studie vorgestellte „Antimotilin“, könnte zur Ergänzung der konventionellen Antibiotikatherapie und somit zum Erhalt des intestinalen Mikrobioms sowie zur Reduzierung von Antibiotikaresistenzen führen <sup>[9]</sup>.

In Anbetracht der derzeitigen Diagnostik- und Therapieoptionen der *H. pylori*-Infektion sollte im Sinne eines „Antibiotic Stewardship“ die empirische Therapie grundsätzlich in Anlehnung an lokale antimikrobielle Empfindlichkeitsprofile erfolgen, um eine hochwirksame Behandlung sicherstellen zu können <sup>[10,11]</sup>.

### Ihre Ansprechpartner

Für weitere Informationen oder Fragen stehen Ihnen folgende Ansprechpartner zur Verfügung:

- Herr PD Dr. Michael Probst-Kepper (Tel: 05205/7299-2112)
- Frau Dr. Stefanie Witzke (Tel: 05205/7299-2109)



## Literatur

- [1] World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines, *Helicobacter pylori*, May 2021.
- [2] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.; verantwortlich für die DGVS. S2k- Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkus Krankheit. *Z Gastroenterol.* 2016; 54:327– 63
- [3] Bluemel B, Goelz H, Goldmann B, Gröger J, Hamel H, Loley K, Ludolph T, Meyer J, Miehke S, Mohr A, Tüffers K, Usadel H, Wagner S, Wenzel H, Wiemer L, Vorreiter J, Eisele B, Hofreuter D, Glocker EO. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany, 2015 to 2018. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Feb;26(2):235-239.
- [4] Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, Wex T, Tammer I, Schlüter D, Malfertheiner P. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov; 25 (11):1257-60.
- [5] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018 Nov;155(5):1372-1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [6] Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, Bujanda L, Castro-Fernandez M, Lerang F, Leja M, Rodrigo L, Rokkas T, Kupcinkas L, Pérez-Lasala J, Jonaitis L, Shvets O, Gasbarrini A, Simsek H, Axon ATR, Buzás G, Machado JC, Niv Y, Boyanova L, Goldis A, Lamy V, Tonkic A, Przytulski K, Beglinger C, Venerito M, Bytzer P, Capelle L, Milosavljević T, Milivojevic V, Vejjola L, Molina-Infante J, Vologzhanina L, Fadeenko G, Ariño I, Fiorini G, Garre A, Garrido J, F Pérez C, Puig I, Heluwaert F, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021 Jan;70(1):40-54.
- [7] Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, Niv Y, Gasbarrini A, Leja M, Megraud F, O'Morain C, Graham DY. Comparative Effectiveness of Multiple Different First-Line Treatment Regimens for *Helicobacter pylori* Infection: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2021 Aug;161(2):495-507.
- [8] Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion.* 2021;102(3):319-325.
- [9] Suerbaum S, Coombs N, Patel L, et al. Identification of Antimotilins, Novel Inhibitors of *Helicobacter pylori* Flagellar Motility That Inhibit Stomach Colonization in a Mouse Model. *Mbio.* 2022 Mar: e0375521.
- [10] Shiotani A, Roy P, Lu H, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Dec 21; 14:17562848211064080.
- [11] Graham DY, El-Serag HB. European Registry on *Helicobacter pylori* management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners. *Gut* 2021; 70:1-2.