

# **Helicobacter pylori, MALT, GIST**

## **Aktueller Stand**

**Prof. Dr. med. Wolfgang FISCHBACH**  
Klinikum Aschaffenburg, Med. Klinik II

Die (Wieder)entdeckung des *Helicobacter pylori* 1983 durch Warren und Marshall hat die Gastroenterologie weltweit revolutioniert. Dabei wurde die Tragweite der Infektion erst nach und nach evident, als sich ihre ätiopathogenetische Bedeutung für die gastroduodenale Ulkuserkrankung und Magentumore herauskristallisierte. Zu Recht wurde im vergangenen Jahr den beiden australischen Forschern der Nobelpreis zuerkannt.

Die Frage, wann eine Eradikation der *Helicobacter pylori* Infektion indiziert ist, muß vor dem Hintergrund ihrer ätiopathogenetischen Bedeutung für eine bestimmte Erkrankung sowie dem präventiven und therapeutischen Potenzial dieser Maßnahme beantwortet werden. Eine differenzierte Betrachtung ist nicht zuletzt auch aus gesundheitsökonomischer Sicht und aus Sorge vor Resistenzentwicklungen bei breiter und unkritischer Anwendung der antibiotischen Therapie erforderlich.

### **Gastroduodenale Ulkuserkrankung**

Eine PPI-Therapie führt in einem hohen Prozentsatz zur Abheilung peptischer Ulzera des Magens und des Duodenums. Eine erfolgreiche *Helicobacter pylori* Eradikation tut dies auch. Der entscheidende Fortschritt ist, dass letztere zu einer Heilung der Ulkuserkrankung führt. Stellvertretend für die vielen Studien zu dieser Thematik möchte ich zwei Metaanalysen zitieren (1,2). 24 randomisierte Studien mit über 2000 Patienten und ausschließlich PPI basierten Eradikationsprotokollen wurden ausgewertet (1). Die Ulkuserheilungsraten lagen bei 87% für Magenerkrankungen und bei 92% für Duodenalerkrankungen. Nach 12 Monaten waren nach erfolgreicher Keimeradikation 97% der Patienten mit gastralen und 98% derer mit duodenalen Ulzera rezidivfrei. War die Eradikation erfolglos geblieben oder war nur mit einem PPI behandelt worden, betrugen die Remissionsraten nur 61% und 57%.

Die zweite Metaanalyse verglich die *Helicobacter pylori* Eradikation mit einer alleinigen Ulkustherapie bzw. einer Ulkustherapie mit nachfolgender Erhaltungstherapie im Hinblick auf die Vermeidung einer Rezidivulkerblutung und die Kosten (2). Die Behandlung der *Helicobacter pylori* Infektion reduzierte die Rezidivblutungsrate um 17% gegenüber der alleinigen Ulkustherapie; die number needed to treat (NNT) war 6. Im Vergleich zu einer Erhaltungstherapie war durch die Eradikationsbehandlung eine Risikoreduktion um 4% zu erreichen; die NNT betrug 25. Die Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion erwies sich als die billigste Therapie. Die Analyse zeigte ferner, dass die meisten Rezidivblutungen bei Patienten mit persistierender *Helicobacter pylori* Infektion oder bei Einnahme von ASS oder NSAR auftraten.

Bei Ulkus ventriculi und duodeni, sei es ein unkompliziertes oder kompliziertes Ulkus, muss eine Eradikationsbehandlung erfolgen!

Wie ist es aber bei Patienten mit gastroduodenalen Ulzera, die *H. pylori* infiziert sind, zugleich aber auch ASS/NSAR eingenommen haben? Es hat sich gezeigt, dass vor einer

NSAR-Langzeitmedikation zumindest bei Risikopersonen eine prophylaktische Eradikationsbehandlung empfehlenswert ist. Dagegen ist sie bei bereits vorbestehender NSAR-Einnahme ohne präventives Potenzial. Bei einer Ulkusblutung und fortgesetzter ASS/NSAR-Medikation ist die alleinige Eradikation nicht ausreichend; in dieser Situation ist eine PPI-Begleitmedikation erforderlich.

## **Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)**

Große randomisierte Studien und verschiedene Metaanalysen (3) zeichnen ein klares Bild. Der therapeutische Nutzen einer H. pylori Eradikation bei funktioneller Dyspepsie ist gering und liegt bei etwa 10%. Nur wenige Patienten werden langfristig von der Keimeradikation profitieren, Selektionskriterien gibt es nicht. Dennoch hat sich eine „H. pylori: Teste-und-behandle“-Strategie in weiten Teilen der Welt als empfohlenes Vorgehen in der Primärversorgung von jungen (<45-55 Jahre) Patienten mit Dyspepsie und ohne Alarmsymptome durchgesetzt. Ein weiterer Grund für eine Eradikation bei diesem Patientenkollektiv mögen der chronische Charakter der Beschwerden und die fehlenden therapeutischen Optionen sein.

## **Magenkarzinom**

Eine ganze Reihe experimenteller Befunde und klinischer Studien sprechen eindeutig dafür, dass eine H. pylori Infektion das Risiko für ein Nichtkardia-Magenkarzinom erhöht:

- Epidemiologische Daten
- Induktion einer chronischen Gastritis, Atrophie und intestinalen Metaplasie
- Erhöhung der Ascorbinsäurekonzentration im Magen
- Induktion einer Hyperproliferation
- Tierexperimentelle Daten
- Prospektive Beobachtungsstudie
- Interventionsstudien (4)

In letzter Zeit bemüht man sich verstärkt um die Aufklärung der pathogenetischen Zusammenhänge auf molekularer Ebene und die Genotypisierung des Wirts. Eine Indikation für eine H. pylori Eradikation sehe ich in folgenden Situationen:

- nach Magenteilresektion oder endoskopischer Resektion eines Magenkarzinoms (muss)
- bei Vorliegen einer Risikogastritis (dominante Korpusgastritis) (soll)
- bei familiärer Magenkarzinombelastung (soll)
- junger Patient oder Patientenwunsch (kann)

## **MALT-Lymphom**

Die H. pylori Infektion ist der entscheidende Faktor für die Entstehung und die Progression eines MALT-Lymphoms. Die H. pylori Eradikation ist die Therapie der Wahl im Stadium I und führt in ca. 80% zu einer kompletten Remission des Lymphoms. Jüngst wurde gezeigt, dass auch die langfristige Prognose dieser Lymphompatienten nach alleiniger H. pylori Eradikation sehr gut ist (5). Demnach muss bei einem MALT Lymphom des Magens im Stadium I eine H. pylori Eradikation durchgeführt werden. Bei der hochmalignen Variante der Magenlymphoms, dem grosszelligen diffusen B-Zell-Lymphom, das in Einzelfällen auch auf eine Keimeradikation reagiert, ist dieser Ansatz dagegen experimentell.

## Andere H. pylori assoziierte Erkrankungen

Zahlreiche extragastrale Erkrankungen sind mit einer H. pylori Infektion in Zusammenhang gebracht worden: koronare Herzkrankheit, Migräne, Urtikaria, Autoimmunthyreoiditis, Hepatische Enzephalopathie. Für keine konnte jedoch ein überzeugender Beweis für ein kausale Assoziation erbracht werden.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt die **GERD** ein. Insgesamt kann man davon ausgehen, dass eine GERD bei Hp infizierten Personen etwas seltener auftritt. Eine symptomatische oder endoskopische Verschlechterung einer vorbestehenden GERD durch eine Hp Eradikation kann, muss aber nicht. In ähnlicher Weise bleibt offen, ob eine erfolgreiche Behandlung der Infektion zu einem Neuaufreten einer GERD führt. Dies hängt nicht unwesentlich davon ab, welche Patienten (asymptomatisch, Dyspepsie, peptische Ulzera) eine Eradikationstherapie erhalten haben. Aus theoretischen Überlegungen heraus könnten Refluxsymptome nach Hp Eradikation in erster Linie bei Patienten mit einer atrophischen Korpusgastritis und verminderter Säuresekretion auftreten. Die Keimelimination bewirkt eine Restitution der Schleimhautveränderungen und einer Normalisierung der Säuresekretion. Bei entsprechender Prädisposition könnte dies dann zur Ausbildung einer GERD führen. Diese wird in der Regel gut zu behandeln sein. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit dominanter Antrumgastritis und Ulcus duodeni die gesteigerte Säuresekretion durch die Keimeradikation abnehmen und ein Reflux dadurch eher günstig beeinflusst werden. Bei den meisten Personen wird sich eine Eradikation auf Refluxsymptomatik oder Ösophagitis überhaupt nicht auswirken.

Welche praktischen Konsequenzen sind zu ziehen?

Die Indikation für oder gegen eine Hp Eradikation sollte individuell ausgerichtet sein und das persönliche Nutzen-Risiko-Profil berücksichtigen. Bei einer Korpusatrophie würde ich bei fortbestehender Infektion und dauerhaften Säurehemmung das kanzerogene Potenzial mehr fürchten als das theoretische Risiko eine GERD auszulösen. Hierbei spielt aber sicher auch das Alter (Zeitfaktor bestimmt das Karzinomrisiko) eine Rolle. Ein Patient sollte umso eher eradiziert werden, je jünger er ist.

## **GIST (Gastrointestinale Stromatumoren)**

Innerhalb der mesenchymalen Magentumoren stellen die **gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)** die zahlenmässig grösste Gruppe dar. Sie sind durch die Expression einer aktivierenden Mutation des c-kit-Protoonkogens charakterisiert. Der Nachweis des CD 117 (c-kit) auf der Tumorzelloberfläche ist für die GIST pathognomonisch. Viele der früher als Leiomyosarkome klassifizierten Tumore werden heute den GIST zugeordnet

### **Epidemiologie und Wertung**

GIST sind mit 80% die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Magens. Bezogen auf alle malignen Magentumoren liegt ihr Anteil indessen nur bei etwa 1%. Da GIST bis in die jüngste Vergangenheit nicht als eigenständige Entität bekannt waren, existieren kaum Daten zu ihrer Häufigkeit. Geschlechtsunterschiede scheinen nicht zu bestehen. GIST treten von der Jugend bis ins hohe Alter auf, ihr Altersgipfel liegt in der siebten Lebensdekade. Mehr als die Hälfte aller GIST manifestieren sich im Magen; andere Lokalisationen sind Dünndarm (25%), Rektum (5%), Ösophagus (2%) und sehr selten weitere Organe.

### **Risikofaktoren und Pathologie**

Risikofaktoren, die zur Entstehung von GIST oder anderen mesenchymalen Magentumoren prädisponieren, sind nicht bekannt. Durch den immunhistochemischen Nachweis von CD117 können GIST heute sicher von einem CD117 negativen Leiomyom(sarkom) oder Schwannom differenziert werden.

### **Klinik und Diagnostik**

Die klinische Symptomatik der GIST ist vielfältig und unspezifisch. Sie können abdominelle Schmerzen verursachen, mit Gewichtsverlust und Blutungsanämie einhergehen, als palpable Tumormasse auffallen oder auch nur zufällig im Rahmen diagnostischer Massnahmen entdeckt werden. Gerade in frühen Stadien sind GIST häufig aysmptomatisch. Endoskopisch manifestieren sie sich oft als polypös-tumoröse Läsionen mit zentraler Erosion oder vulkankraterartiger Ulzeration, aus denen mitunter heftige Blutungen resultieren können. Endosonographisch imponieren die GIST als echoarme Tumoren der Muscularis propria oder mucosae. Eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion stellt eine diagnostische Option dar, wenn die oberflächlichen, bei der Gastroskopie entnommenen Biopsien nicht wegweisend sind. Maligne GIST metastasieren meist ins Peritoneum und in die Leber.

### **Verlauf und Prognose**

Eine Konsensuskonferenz des NIH und des National Cancer Institute 2001 hat Tumogrösse und Mitoseindex als die für eine Risikostratifikation wichtigsten prognostischen Parameter der GIST beschrieben. Bis zu 30% aller neu diagnostizierten GIST sind als maligne einzuschätzen, aber selbst unter den GIST mit niedrigem Risiko können durchaus Rezidive nach Resektion auftreten. Deshalb gelten alle GIST als potenziell maligne. GIST metastasieren bevorzugt in die Leber und das Peritoneum, Lymphknoten und andere Organe sind eher selten betroffen.

### **Therapie**

Vor dem Hintergrund des malignen Potenzials und der Fähigkeit zur Metastasierung ist die Entfernung eines GIST anzustreben. Das Standardverfahren in der Behandlung von lokalisierten GIST ist die komplette **chirurgische Resektion** des Tumors mit tumorfreien Schnitträndern. Wenn technisch möglich ist eine wedge-resection ausreichend. Da eine Metastasierung in regionale Lymphknoten selten vorkommt, sollte eine Lymphknoten-dissektion nur bei sichtlichem Befall der Lymphknoten vorgenommen werden. Dagegen

sollten intraoperativ das Peritoneum genau inspiziert und metastasen-verdächtige Herde entfernt werden. Eine laparoskopische Resektion, vorzugsweise endoskopisch endoluminal kontrolliert, wird nur bei Tumoren  $\leq 2\text{cm}$  wegen der möglichen größeren Gefahr der Tumorruptur und konsekutiven peritonealen Tumorzellausbreitung empfohlen. Eine **endoskopische Resektion** stellt bei kleinen von der Muskelschicht ausgehenden Tumoren eine Alternative dar. Abhängig vom prognostischen Index muss im Einzelfall über eine Nachresektion entschieden werden.

Selbst nach R0-Resektion rezidivieren Tumoren mit hohem Risiko regelmässig. Dennoch ist bislang eine adjuvante Therapie nicht etabliert. Eine Chemotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie ist bei GIST nicht erfolgversprechend. Grundlegend neue Behandlungsoptionen für metastasierende GIST haben sich jedoch durch die Entdeckung des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors **Imatinib**, erstmals eingesetzt zur Therapie der Philadelphia Chromosom positiven chronischen myeloischen Leukämie, ergeben. Partielle Remissionen werden damit in etwa 50% beobachtet, bei einem weiteren Drittel der Patienten kann eine stabile Erkrankung erreicht werden. Die übliche Tagesdosis liegt bei 400mg, bei Tumorprogression ist eine Steigerung auf 800mg möglich. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie keine Progression oder relevante Unverträglichkeiten auftreten, da nach einem Absetzen häufig eine Tumorprogression zu beobachten ist, die durch sekundäre Resistenzentwicklung ihrerseits refraktär auf die erneute Gabe von Imatinib sein kann. Gegenwärtig prüfen mehrere Phase II/III-Studien den adjuvanten und neoadjuvanten Einsatz von Imatinib sowie ein mögliches besseres Ansprechen auf höhere Dosierungen. Auch ist zu erwarten, dass zukünftig weitere Tyrosinkinaseinhibitoren wie z.B. **Sunitinib**, zur Verfügung stehen werden.

## Literatur

- 1 Leodolter A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1949-58
- 2 Sharma V et al. Aliment Pharmacol Ther 2001 ;15 :1939-47
- 3 Laine L et al. Ann intern Med 2001 ;134 :361-9
- 4 Wong BCY et al. JAMA 2004 ;291 :187-94
- 5 Fischbach W et al. Gut 2004 ;53 :34-7

## Weitere Literatur und Rückfragen beim Verfasser:

Prof. Dr. W. Fischbach  
Medizinische Klinik II  
Klinikum Aschaffenburg  
Tel. 06021-323010  
FAX: 06021-323031  
Email: wolfgang.fischbach@klinikum-aschaffenburg.de