

Helicobacter (H.) pylori - Wann und Wie behandeln ?

DGVS Leitlinie 2009 - Fortschritt durch Evolution !

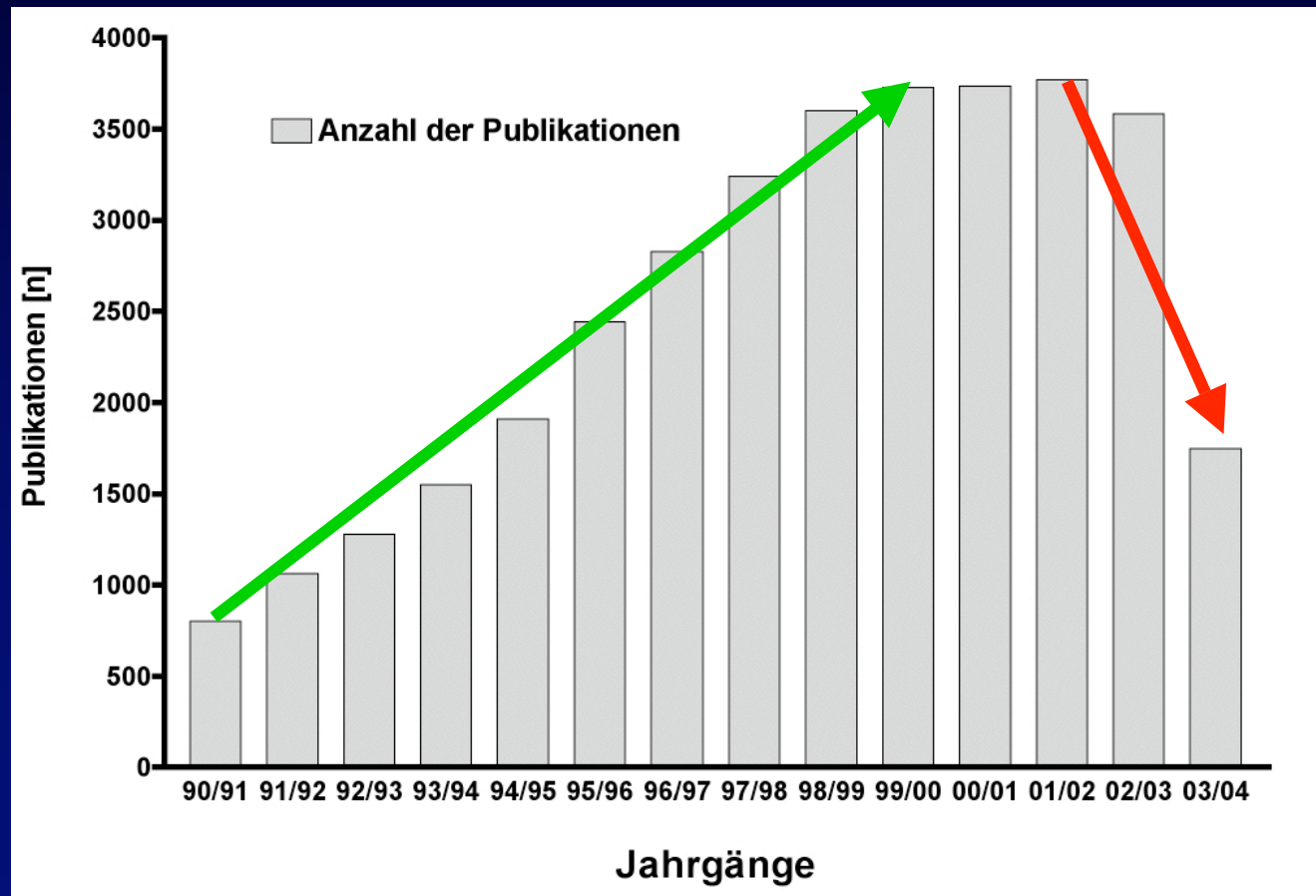
Für mich persönlich: 20 Jahre Helicobacterforschung (1989-2009)



Stellenwert der H.pylori Infektion :

3. Oktober 2005 Nobelpreis (Warren/Marshall)

----> **Alle Fragen bereits gelöst ?**



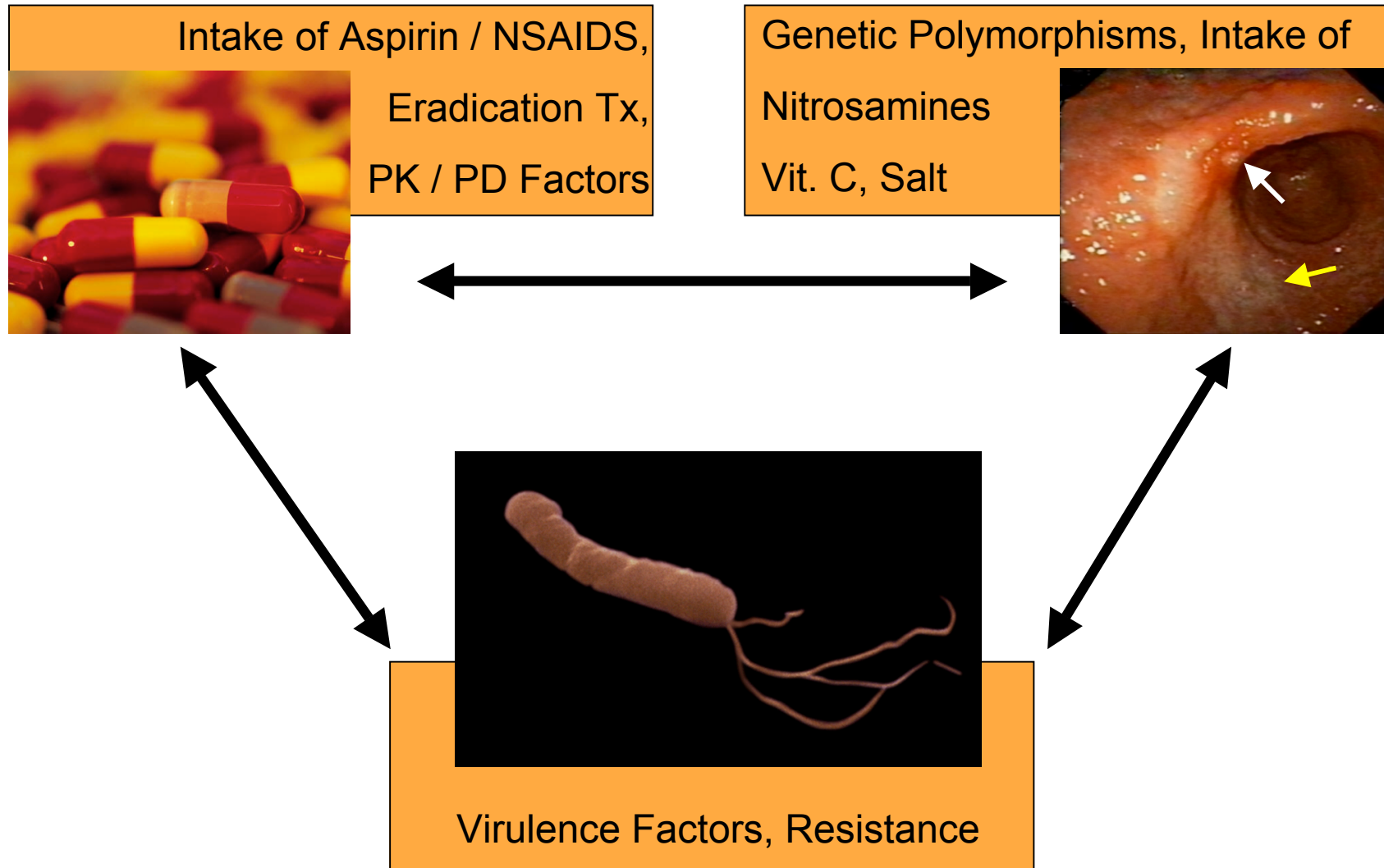
Helicobacter pylori Therapieaspekte

1. Vorüberlegungen

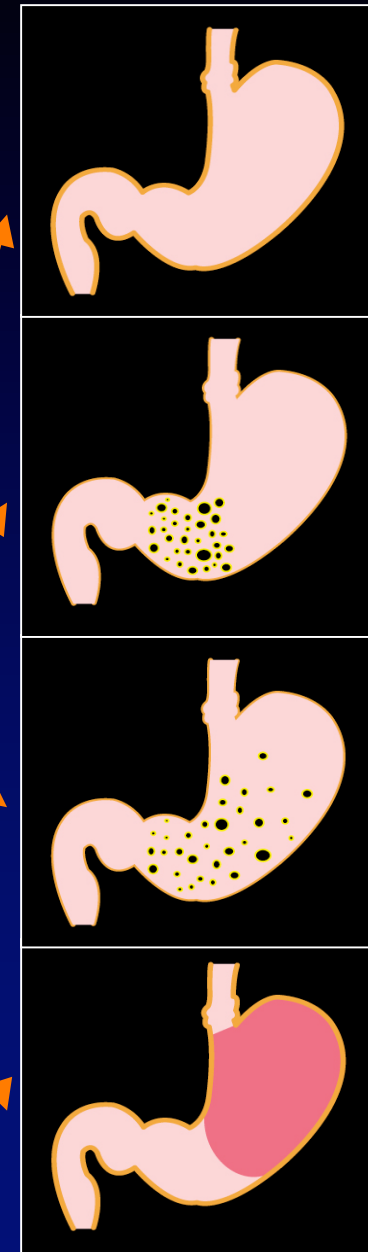
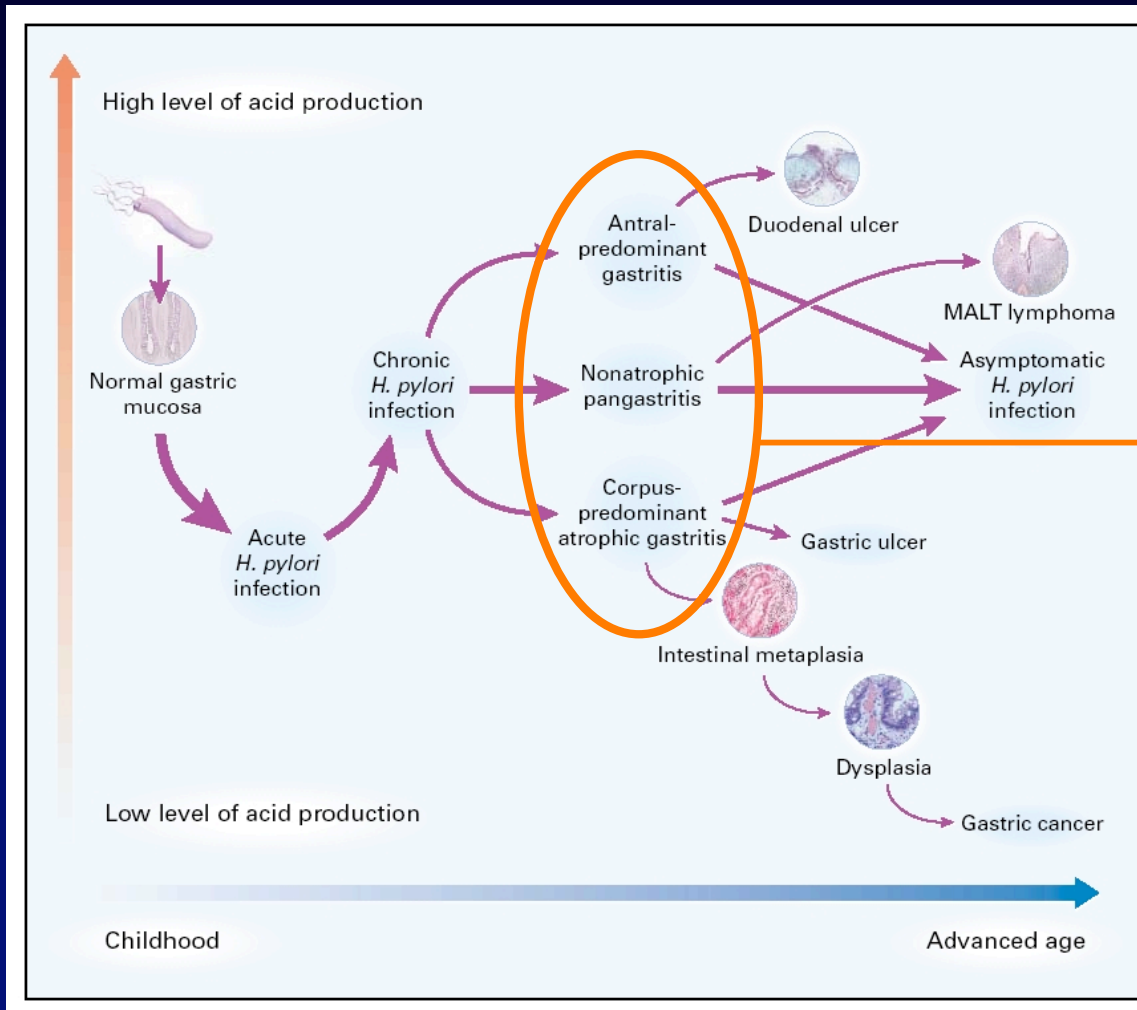
2. Wann behandeln ?

3. Wie behandeln ?

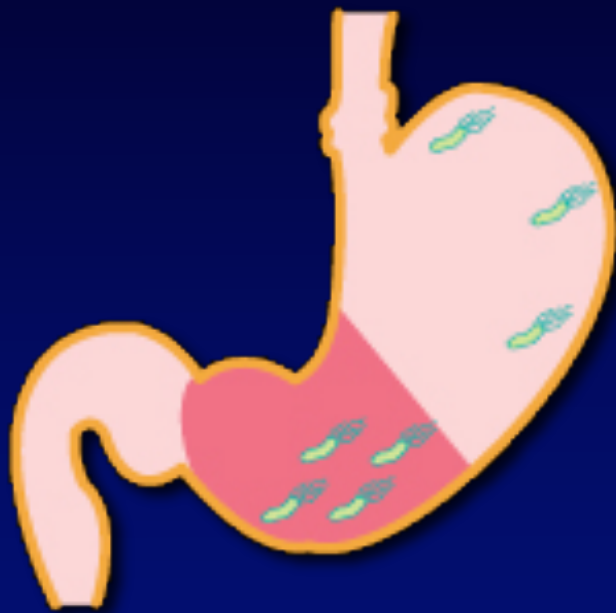
Das individuelle Risiko der H.pylori Infektion wird bestimmt durch die “Drug - Bacteria - Host Interaction“



Klinische Präsentationen der H.pylori Infektion (Bakterium - Wirt Interaktion)

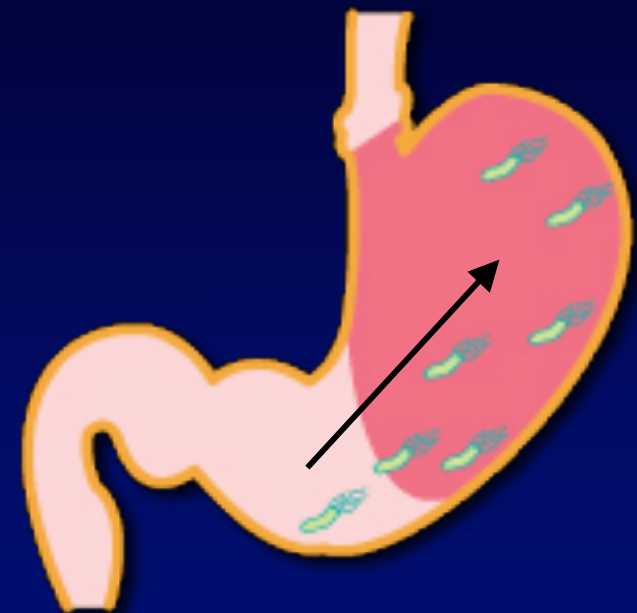


**Phänotyp der H.pylori Infektion -
Entzündungsshift durch PPI
(Medikamenten-Bakterium Interaktion)**



Antrum-prädominant

PPI



Corpus-prädominant

Helicobacter pylori Diagnostik (I)

Invasiv

Ureasetest (HUT)

plus Histologie

Mikrobiologie

(FISH, PCR)

Nicht-Invasiv

Serologie

¹³C-Atemtest

Antigen-Stuhltest

(Urintest)

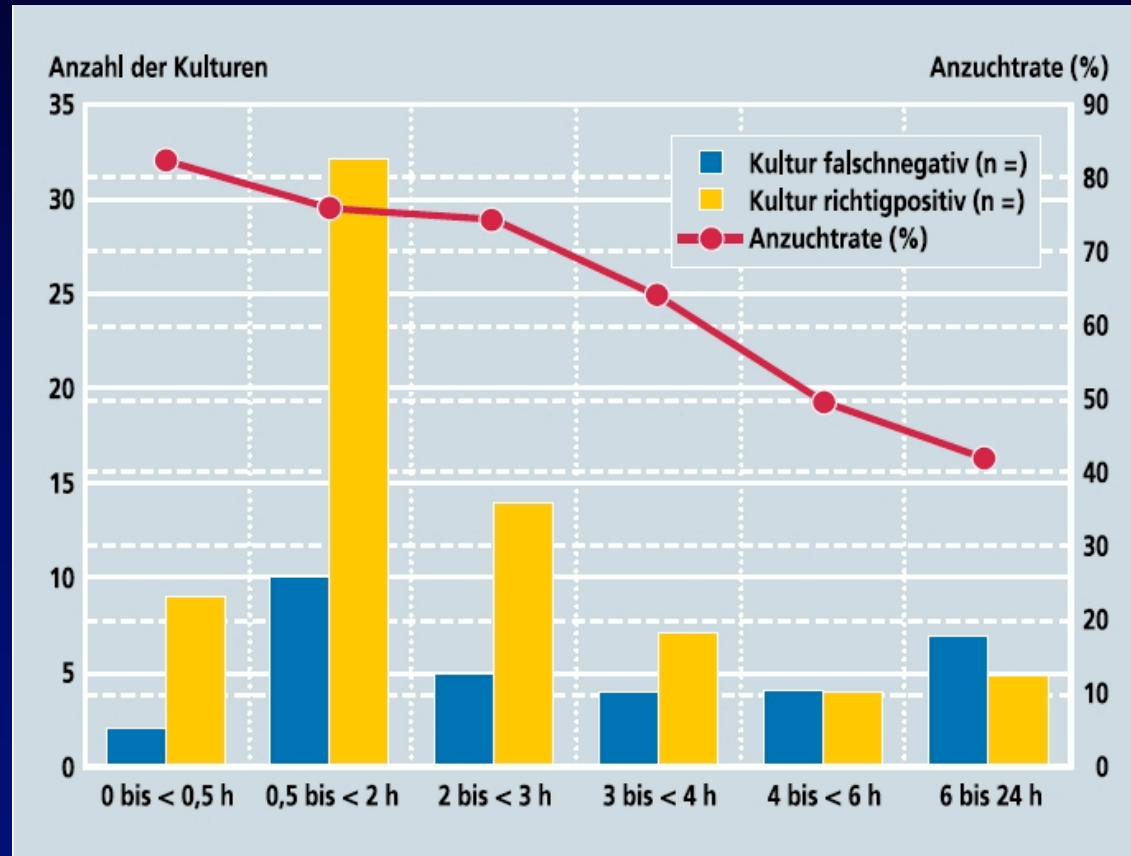
Falsch negative Ergebnisse bei

- gastrointestinaler Blutung
- nur HUT oder nur Histologie / nur Antrum oder nur Corpus Biopsie
- Z.n. Magen-OP
- PPI < 1 Woche, Antibiose < 2 Wo abgesetzt

Optimierte H.pylori Anzucht für Resistenz (d.h. 2-3 Wochen !)



Zur Anzeige wird der QuickTime-Formatkompressor benötigt.



Anzuchtrate von H. pylori aus dem Gel des Ureaseschnelltests in Abhängigkeit von Zeitintervall zwischen initialer Biopsieentnahme und positivem Farbumschlag

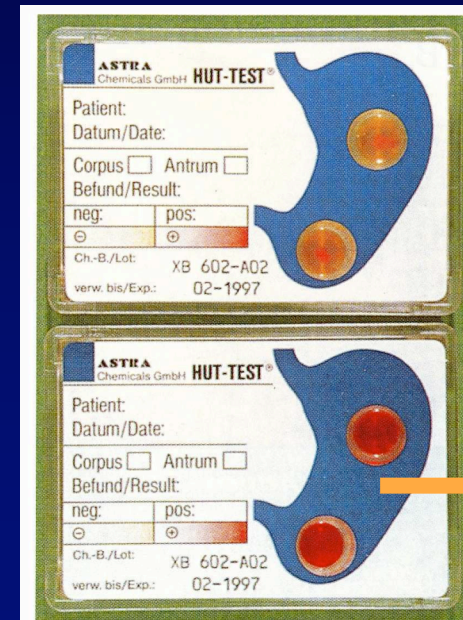


Abb. 4.1 Helicobacter Urease-Test (HUT). Oben: negative Biopsien, unten: positive Biopsien.

H. pylori biopsiebasierte Resistenztestung (in 24 h; d.h. keine Anzucht notwendig !)



GenoType® Helico DR

Molekulargenetisches Testsystem zum Nachweis von *Helicobacter pylori* und seiner Resistenz gegen Fluorochinolone und/oder Clarithromycin auf Basis der DNA-Strip®-Technologie

- einfach
- sicher
- schnell
- optimale Kombinierbarkeit
- automatisierbar




CE-Kennzeichnung
Nach ISO 9001/13485 zertifiziertes Qualitätsmanagement



Links:
„PCR“

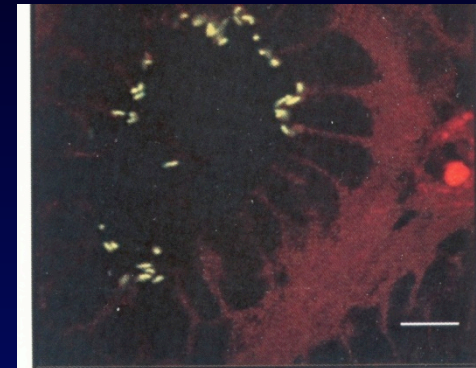
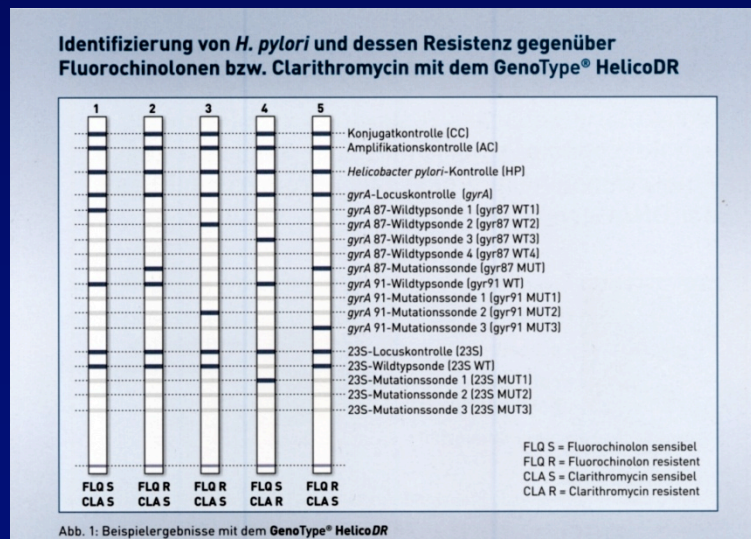


Abb. 4.4A Genotyp-basierende Methode zur gleichzeitigen Identifizierung von *H. pylori* mit Hpy-Fluos-Sonde und zur Erfassung seiner Clarithromycin-Resistenzlage mit ClaR-Cy3-Sonde durch In-situ-Hybridisierung: Clarithromycin-resistenter *H. pylori* Stamm leuchtet gelb (Mischfarbe aus grün und gelb).

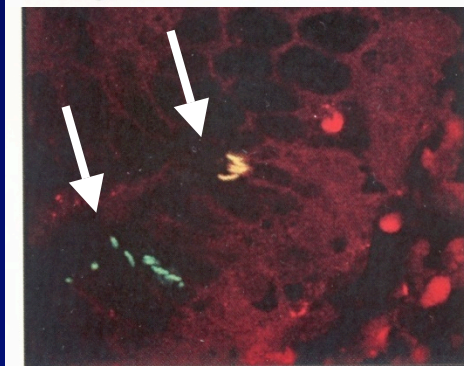


Abb. 4.4C Genotyp-basierende Methode zur gleichzeitigen Identifizierung von *H. pylori* mit Hpy-Fluos-Sonde und Erfassung seiner Clarithromycin-Resistenzlage mit ClaR-Cy3-Sonde durch In-situ-Hybridisierung: Mischpopulation aus Clarithromycin-resistenten (gelbe Fluoreszenz) und Clarithromycin-sensiblen (grüne Fluoreszenz) *H. pylori* Stämmen.

Rechts:
„FISH“

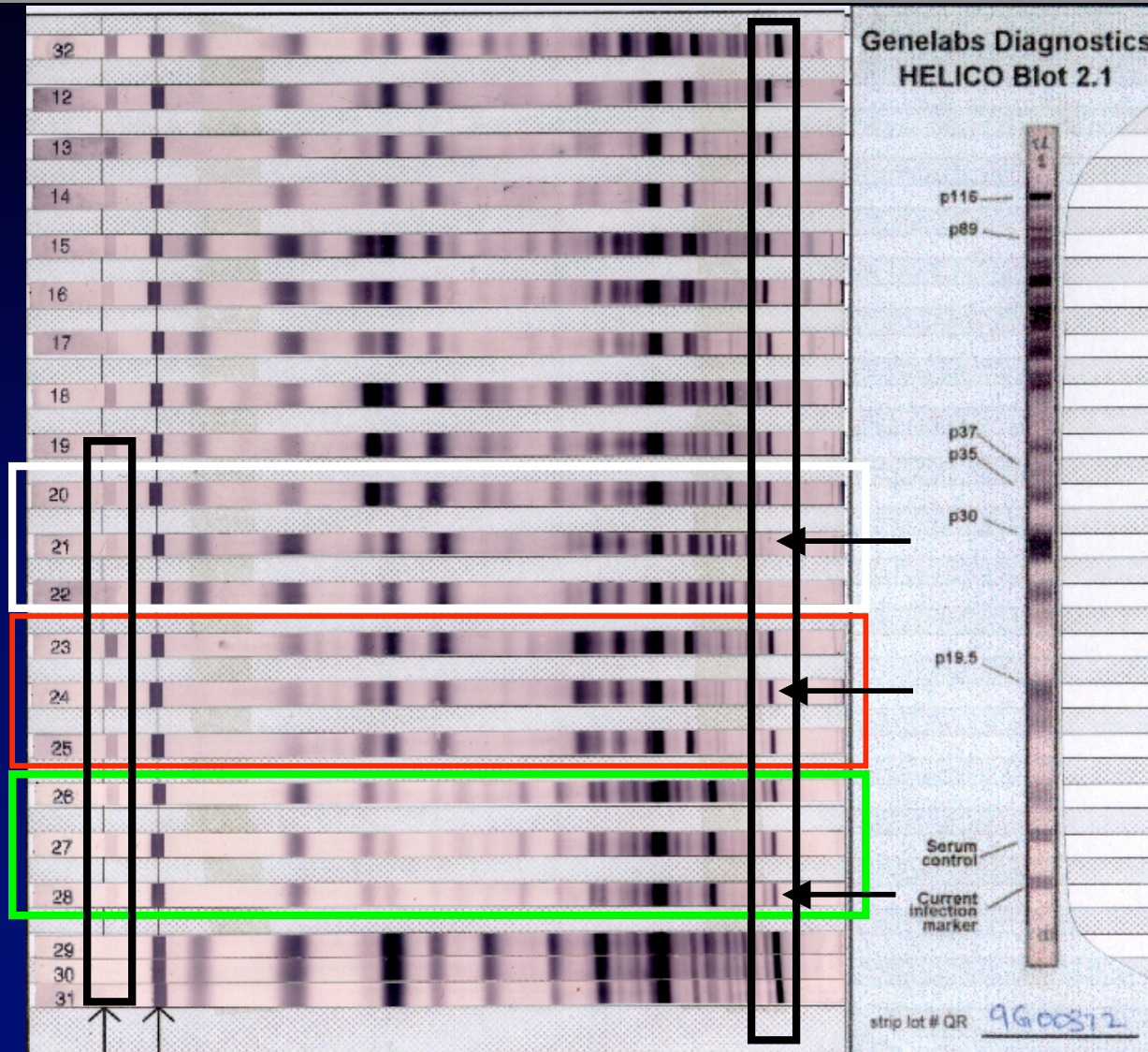
Rolle von Cytotoxinen: **Bsp. CagA**

= cytotoxin assoziiertes Gen A

Eradikation
erfolgreich,
Immunantwort
gegen CagA
verschwindet !

Eradikation
erfolglos

Eradikation
erfolgreich,
Immunantwort
gegen CagA
persistiert !



Immunoblotdiagnostik (Routineverfügbar)

Helicobacter pylori Therapieaspekte

1. Vorüberlegungen
2. Wann behandeln ?
3. Wie behandeln ?

Therapieindikationen

Maastricht-II Kriterien für die *H. pylori* Eradikation

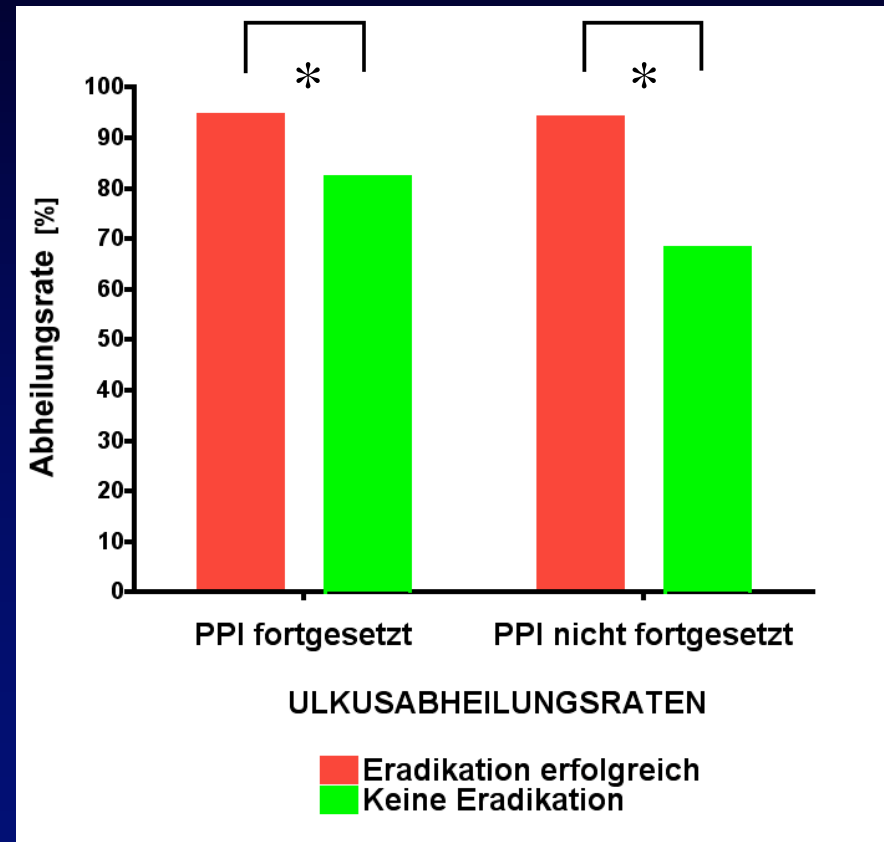
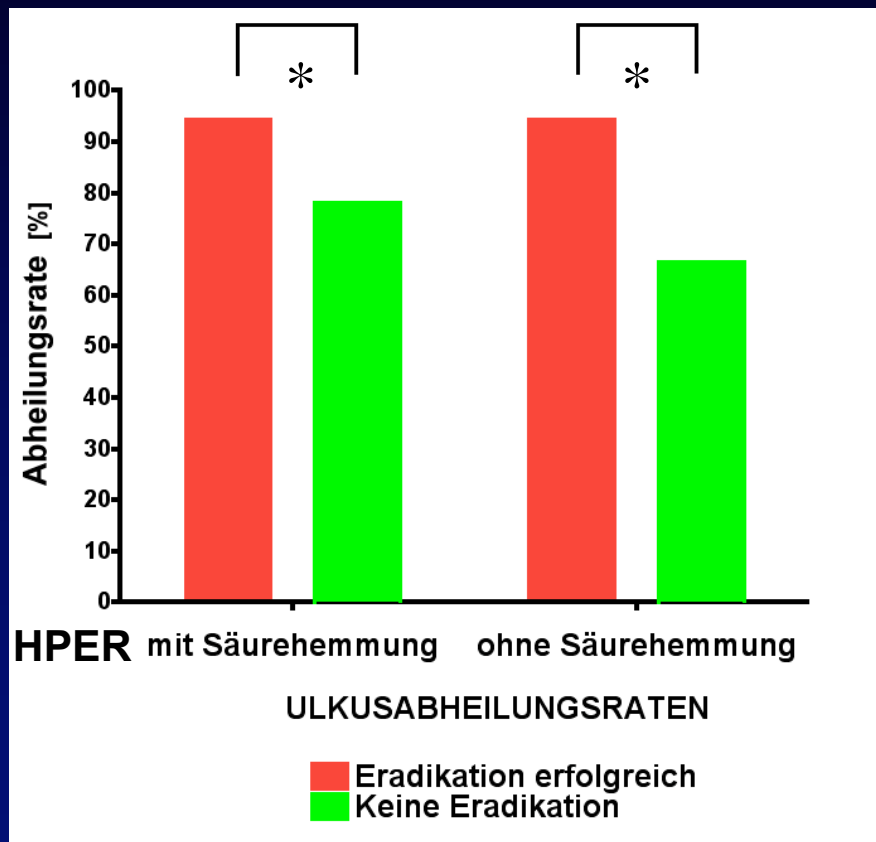
<u>Indikation</u> (gesichert / <u>umstritten</u>)	Graduierung der Evidenz (1= maximal, 4= minimal)
→ - Peptische Ulkuserkrankung	1
- MALT Lymphom	2
→ - Atrophische Gastritis	2
- Erfolgte Magen-OP wegen Carcinom	3
- Erstgradige Verwandte von Magencarcinompatienten	3
- Alleiniger Patientenwunsch (nach ausführlichster Beratung)	4
→ - assoziierte funktionelle Dyspepsie (NUD)	2
- gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)	3
→ - nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	2

Die H.pylori Eradikation - Ein Meilenstein zur Beschleunigung der Ulkusabheilung / zur Verminderung des Ulkusrezidivs

Rate an Patienten	GU-Abheilung	DU-Abheilung	GU-Rezidiv	DU-Rezidiv
HP negativ	87.5%	94.5%	12%	8%
HP positiv	72.5%	75.6%	47%	58%
Signifikanz	< 0.01	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Differenz	15 %	19 %	35 %	50 %
NNT	6	5	3	2
	Treiber G.		Penston G.	
	<i>Am J Gastroenterol 1998; 93: 1080-4</i>		<i>Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 469-86</i>	

Kleine bzw. unkomplizierte Ulzera:

Die erfolgreiche Eradikation ist wichtiger (!) als die begleitende oder nachgeschaltete Säuresuppression :



* p < 0.01

Treiber G

Am J Gastroenterol 1998; 93: 1080-4

Die H.pylori Eradikation verbessert Symptome bei funktioneller Dyspepsie ... aber für wen ?

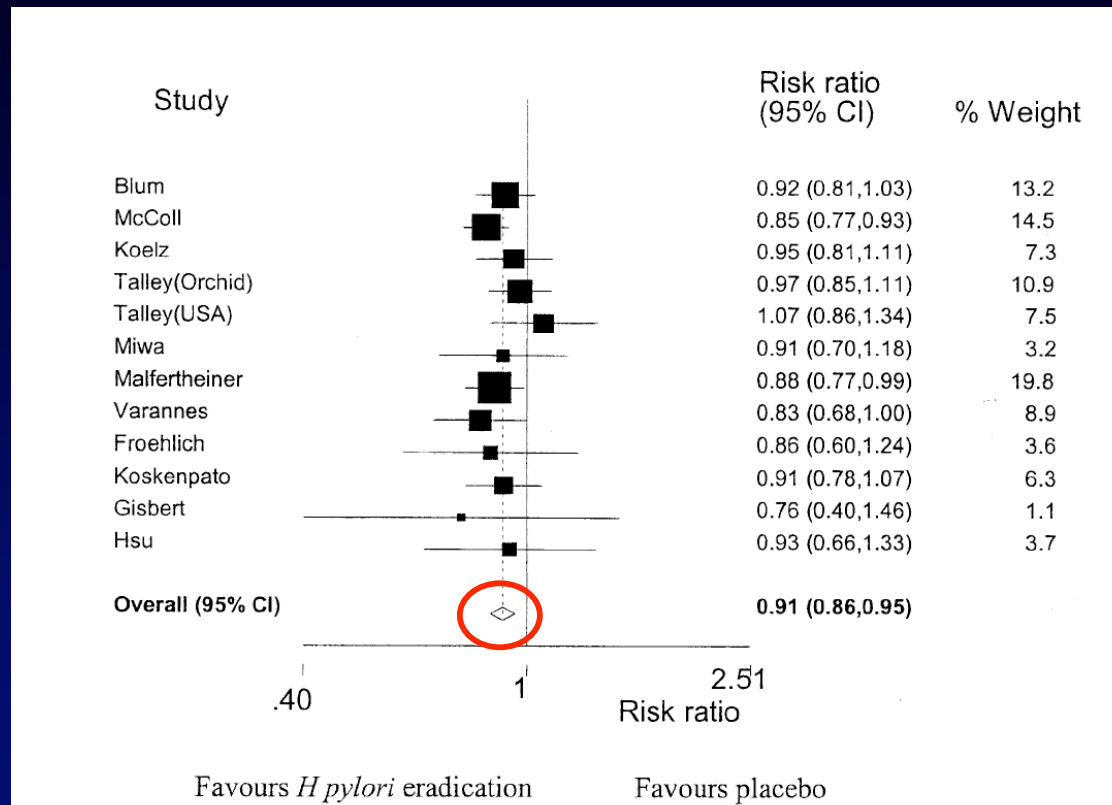
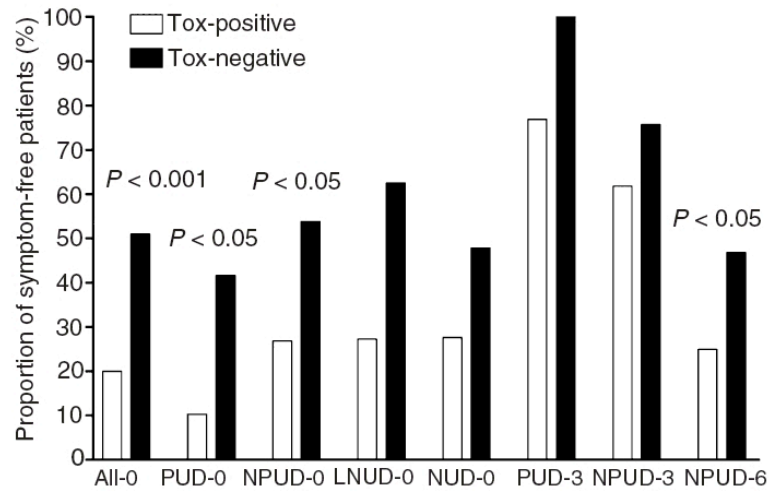


Figure 1. Results of updated Cochrane meta-analysis of randomized controlled trials of *H. pylori* eradication in nonulcer dyspepsia.

NNT = 15

[95%-CI: 10-35]

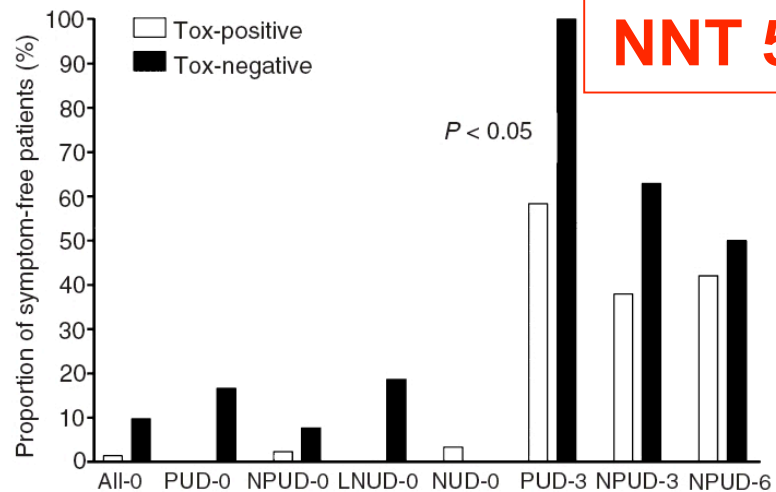
Symptomentwicklung vor / nach Eradikation ist abhängig vom Vorhandensein von Toxinen



Schmerzsymptom

Treiber G.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 219-31



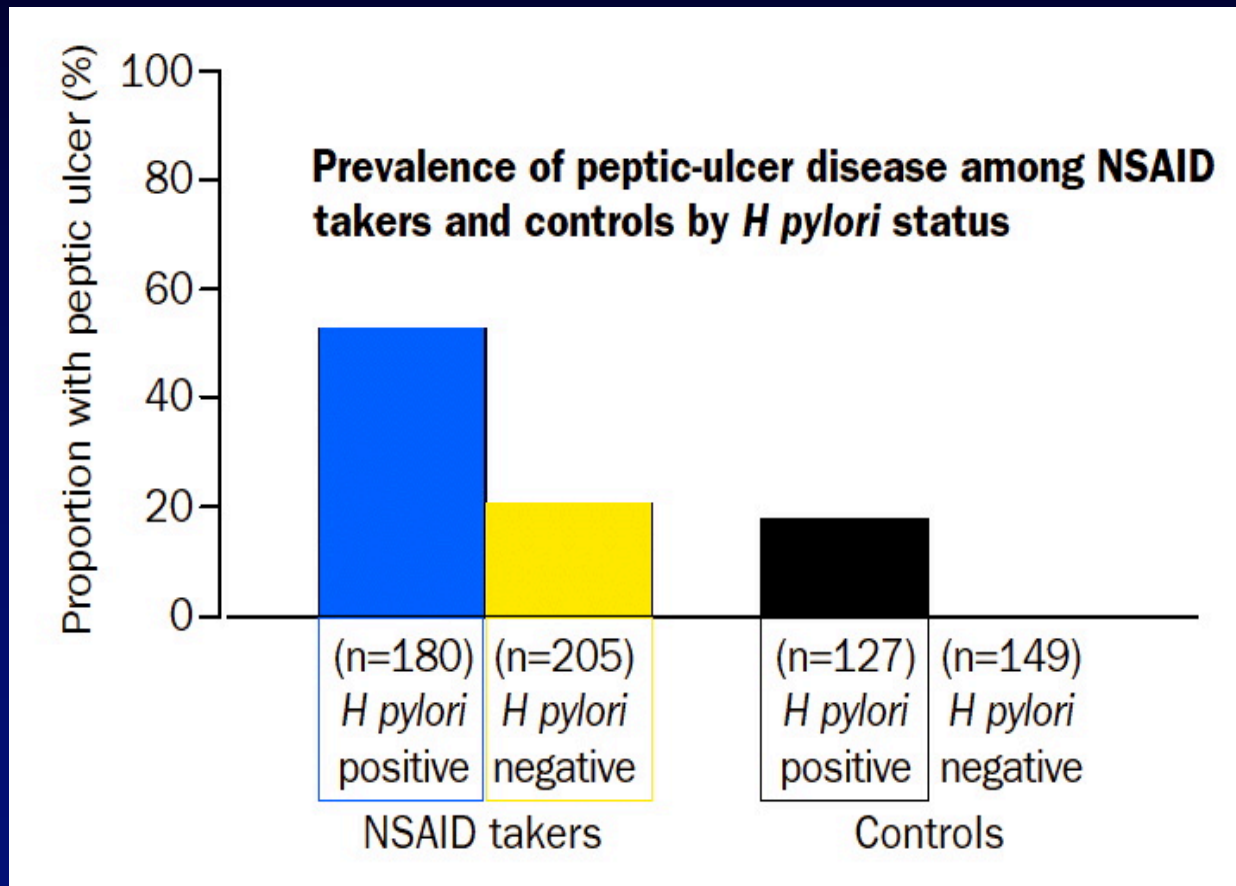
NNT 5

Alle Symptome

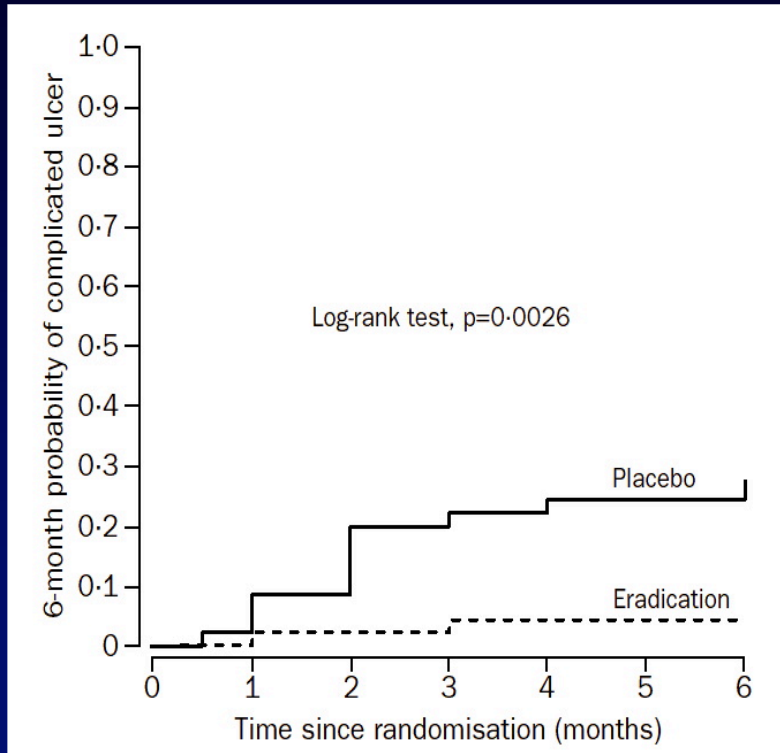
„Tox“pos = CagA / 35kDa pos

Die HP-Infektion und NSAR

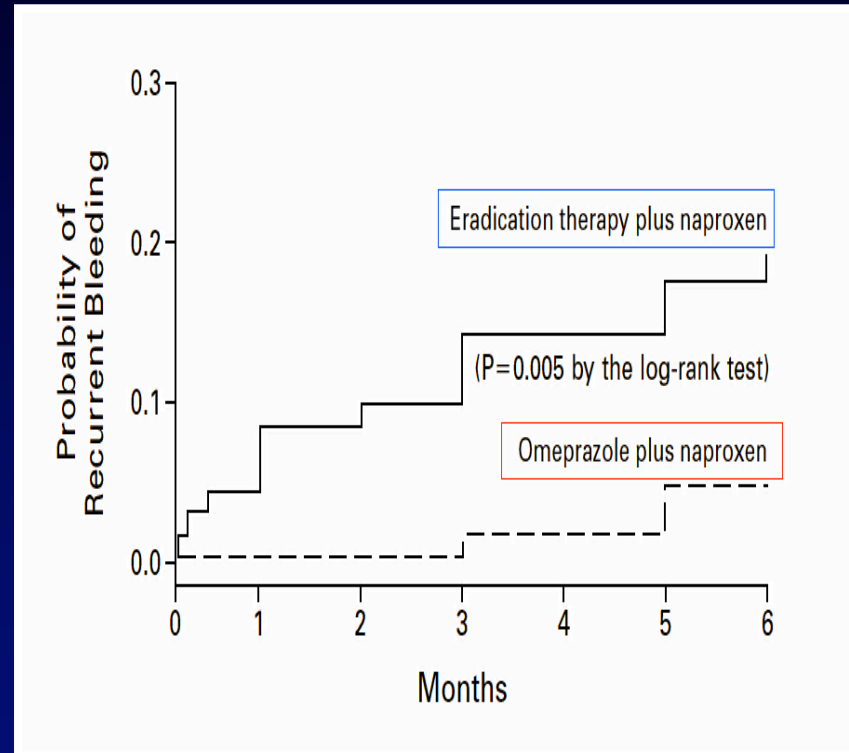
= additive unabhängige Faktoren der Mukosaschädigung, beide mit höherem Lebensalter ↑



H.pylori und NSAR und Ulkulentwicklung: PPI-Dauerprophylaxe > H.pylori Eradikation > Placebo



Chan F. *Lancet* 2002 ; 359: 9-13



Chan F. *NEJM* 2001 ; 344: 967-73

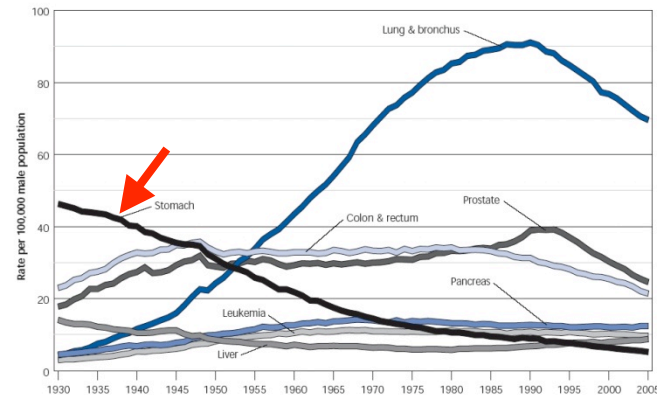
Schlüsselfakten des Magen-Ca in Deutschland:

Jährliche Inzidenz	~ 15,000
Männer > Frauen	5. häufigste Neoplasie
Mittleres Erkrankungsalter	~ 70 (M) - 74 (F) Jahre
Anteil der entdeckten Magenfrühcarcinome	~ 13 %
Mittleres 5-Jahresüberleben	~ 28 %

Tumor mit dem stärksten Rückgang der Inzidenz !

Abnahme des Magen-Ca parallel zur Helicobacter Neuinfektion

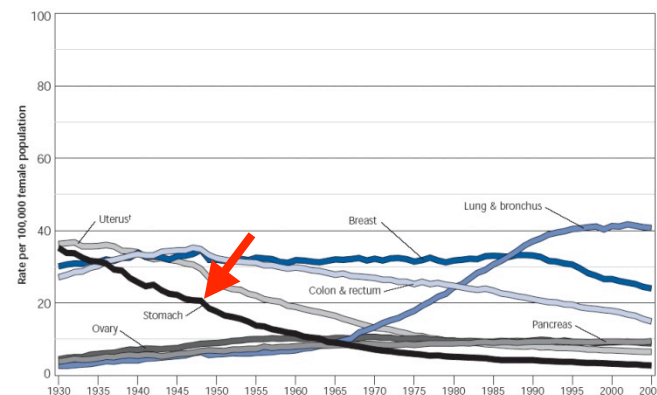
Age-adjusted Cancer Death Rates,* Males by Site, US, 1930-2005



*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.
 Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung and bronchus, and colon and rectum are affected by these coding changes.
 Source: US Mortality Data, 1960 to 2005, US Mortality Volumes, 1930 to 1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research, 2008

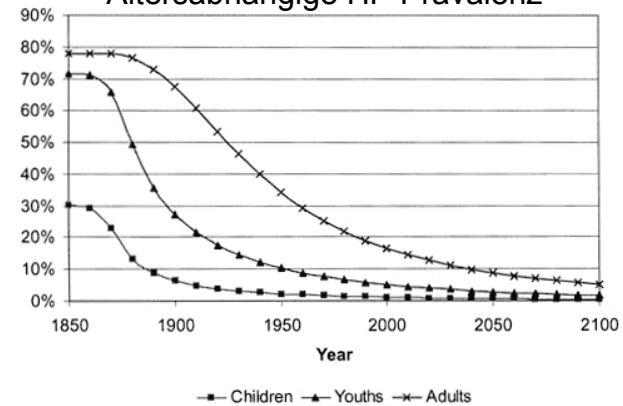
Age-adjusted Cancer Death Rates,* Females by Site, US, 1930-2005



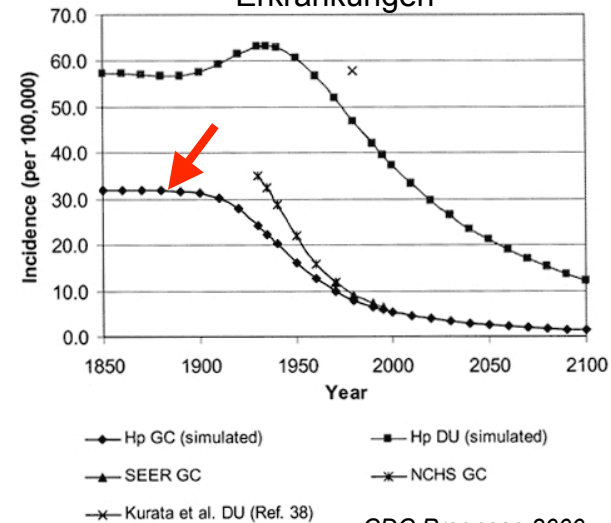
*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population. †Uterus cancer death rates are for uterine cervix and uterine corpus combined.
 Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the lung and bronchus, colon and rectum, and ovary are affected by these coding changes.
 Source: US Mortality Data, 1960 to 2005, US Mortality Volumes, 1930 to 1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research, 2008

(a) Altersabhängige HP Prävalenz

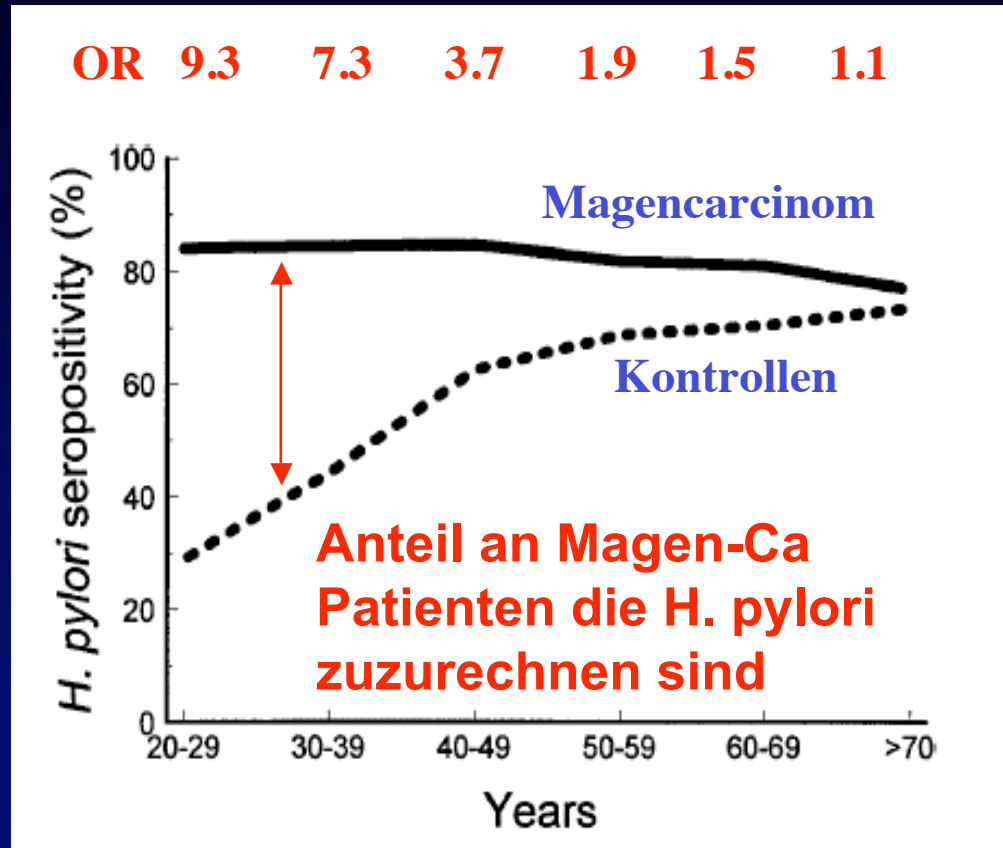


(b) Prävalenz HP-assoziierter Erkrankungen



CDC Prognose 2000

Die HP-Infektion stellt einen altersabhängigen Risikofaktor für das Magencarcinom dar:



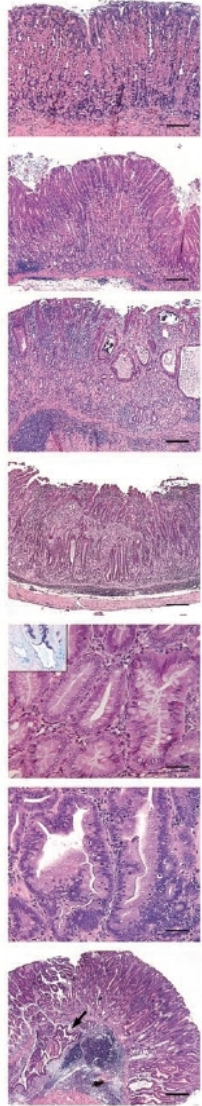
Die altersabhängige Angleichung kommt durch einen

„Kohorteneffekt“ der Infektionsprävalenz

und einen

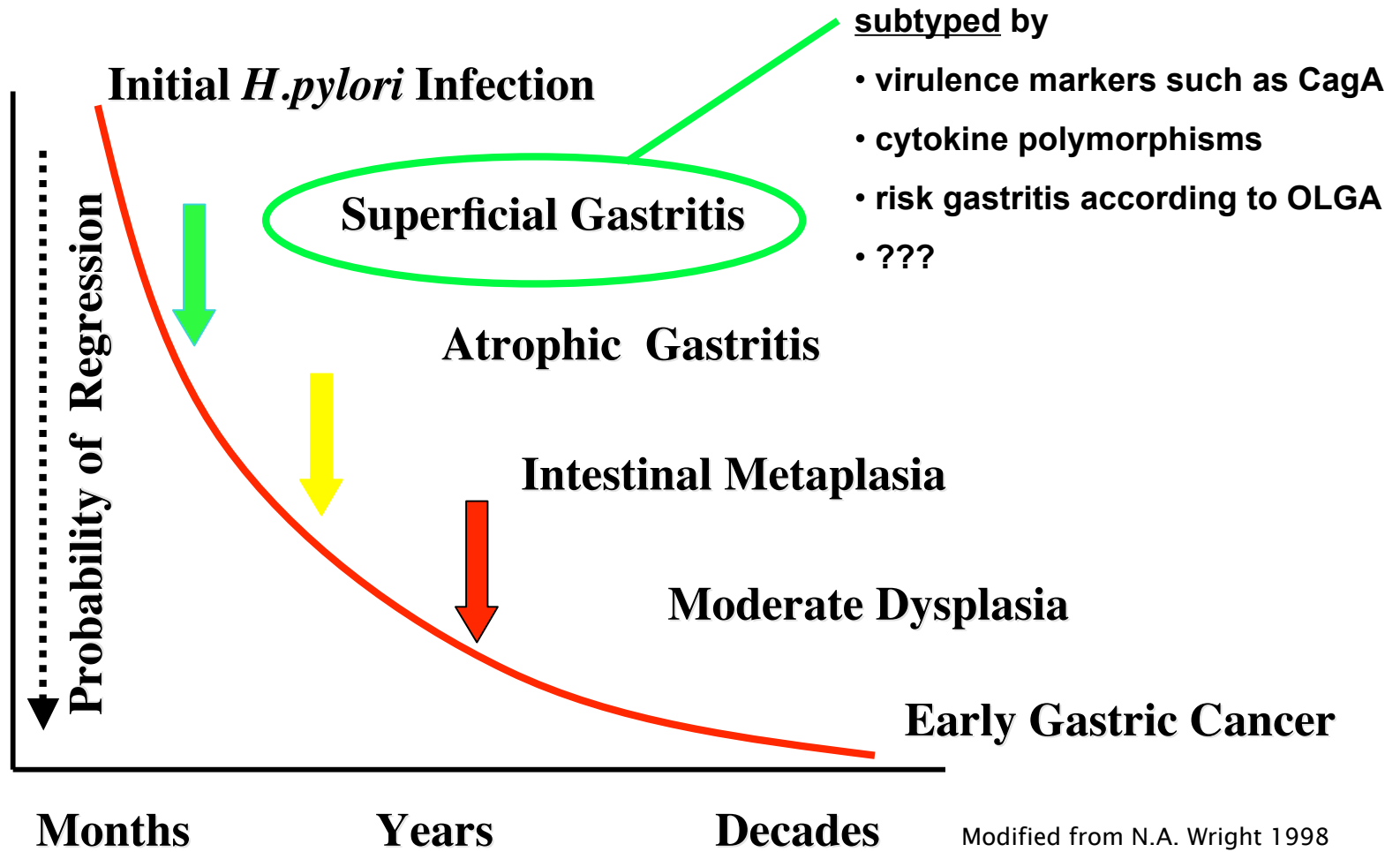
zunehmenden Einfluß exogener Faktoren (Nahrung)

zustande



Der Weg zur Entwicklung des Magencarcinoms

- Wann und Wie sollen wir eingreifen ?



Risikoassoziation zw. H.pylori Seropositivität, CagA Status und Magenkarzinom (GC)

Metaanalysis	All GC Types [OR, 95%-CI]	Non-Cardia GC [OR, 95%-CI]
Huang 1998	1.9 (1.3-2.8)	3.1 (1.8-5.3)
H.pylori and Cancer Collaborative Group 2001	2.4 (2.0-2.8)	3.0 (2.3-3.8)
Huang 2003, H.pylori positive	2.3 (1.7-3.1)	2.7 (1.7-4.2)
CagA positive	2.6 (2.3-3.0)	not given
Both positive	1.5 (1.3-1.8)	2.0 (1.2-3.3)

Assoziation von H.pylori Infection mit Non- Cardia GC, modifiziert durch Klinische Riskofaktoren

H.pylori Serostatus	Risk Factor	Family History of GC (OR; 95%CI)	Smoking (OR; 95%CI)
Negative	No	1.0 (Ref.)	1.0 (Ref.)
Negative	Yes	---	2.9 (0.7-11.4)
Positive, CagA negative	No	2.5 (1.0-6.3)	2.4 (0.8-6.9)
Positive, CagA positive	No	4.1 (1.7-10.3)	6.1 (2.3-16.5)
Positive, CagA positive	Yes	16.0 (3.9-66.4)	16.6 (4.3-64.2)

Helicobacter pylori Therapieaspekte

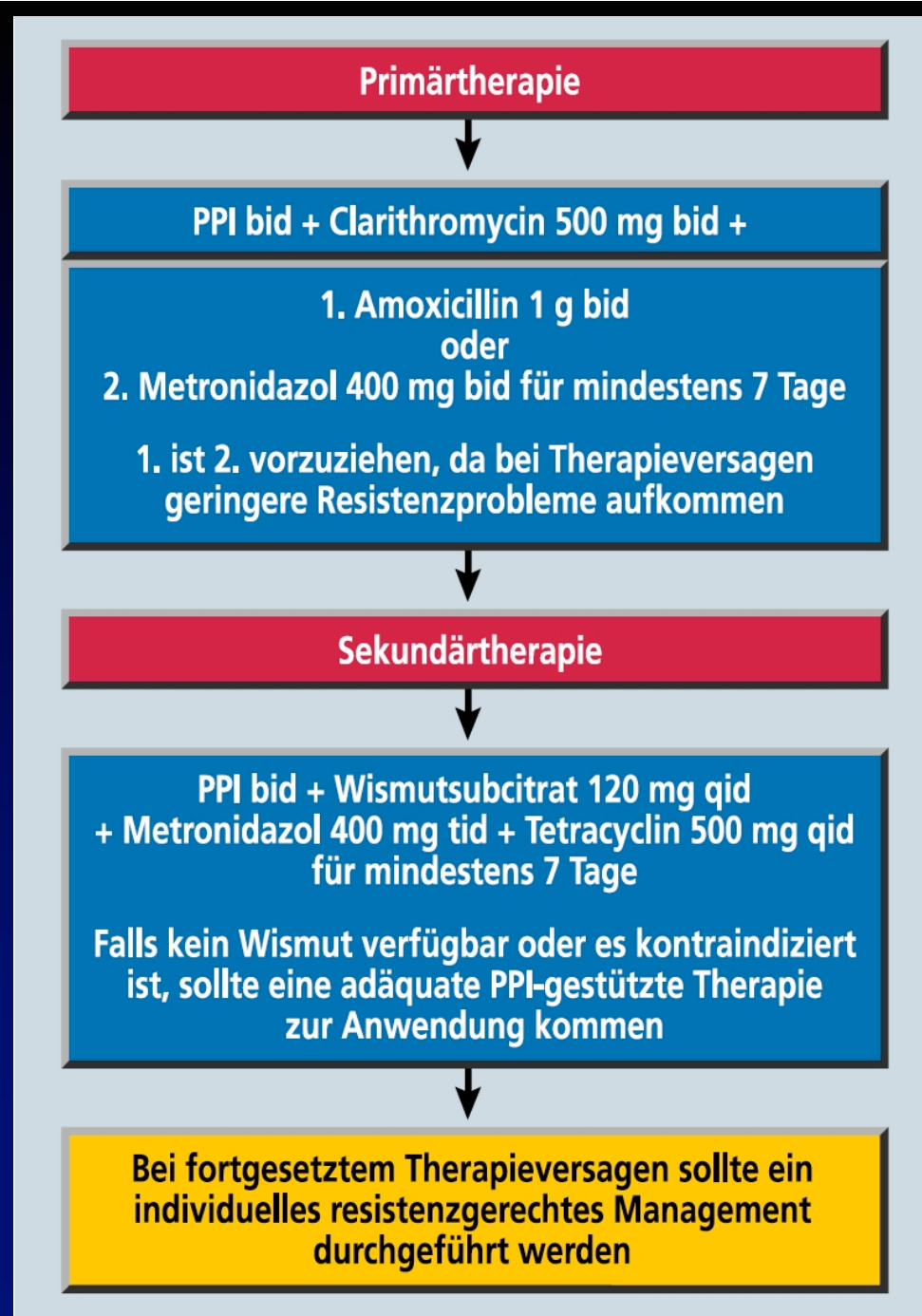
1. Vorüberlegungen
2. Wann behandeln ?
- 3. Wie behandeln ?**

Was Sie alle kennen

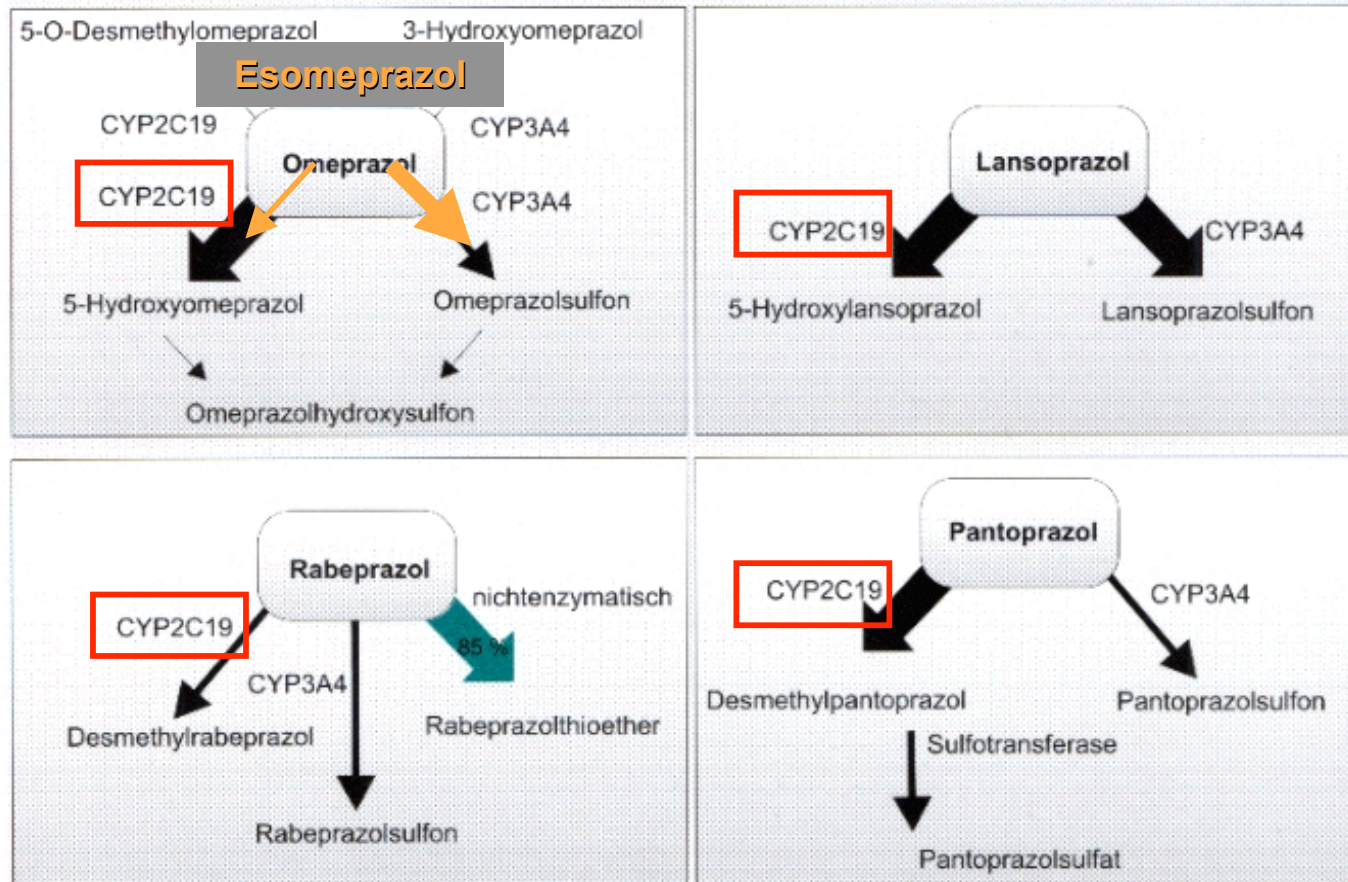
Therapiealgorithmus gemäß den Maastricht - II Konsensus Empfehlungen

Treiber G et al.

Deutsches Ärzteblatt 2005



Sind alle PPI's gleich ? - „Jein“, die Art des Arzneimittelmetabolismus bestimmt die Klinische Wirkung mit !

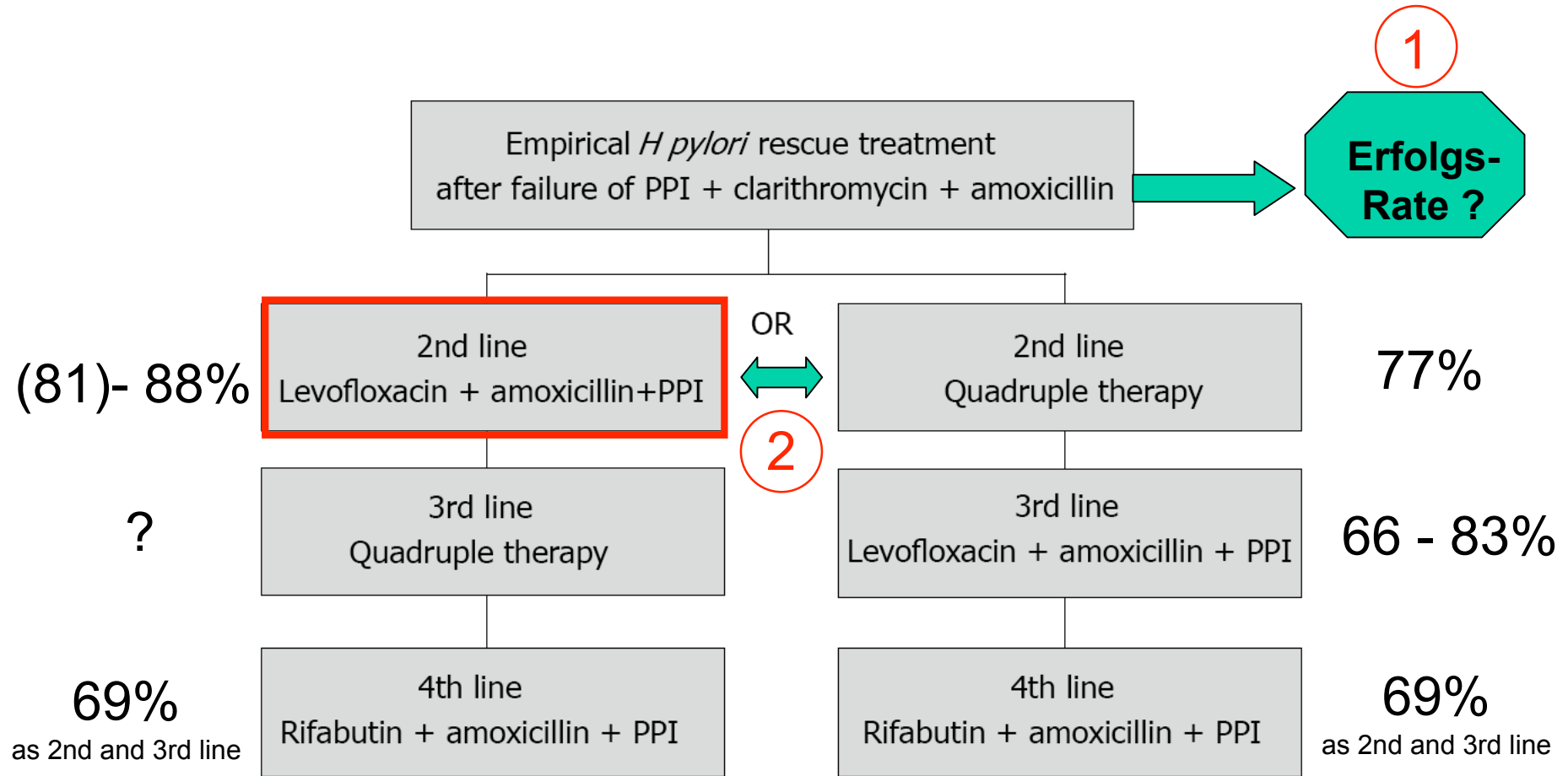


Metabolismus der Protonenpumpenblocker. Die Dicke der Pfeile zeigt den Anteil des jeweiligen Stoffwechselweges an (nach Ishizaki et al., 1999).

Klotz U *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243-70

Schwab M *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 201-9

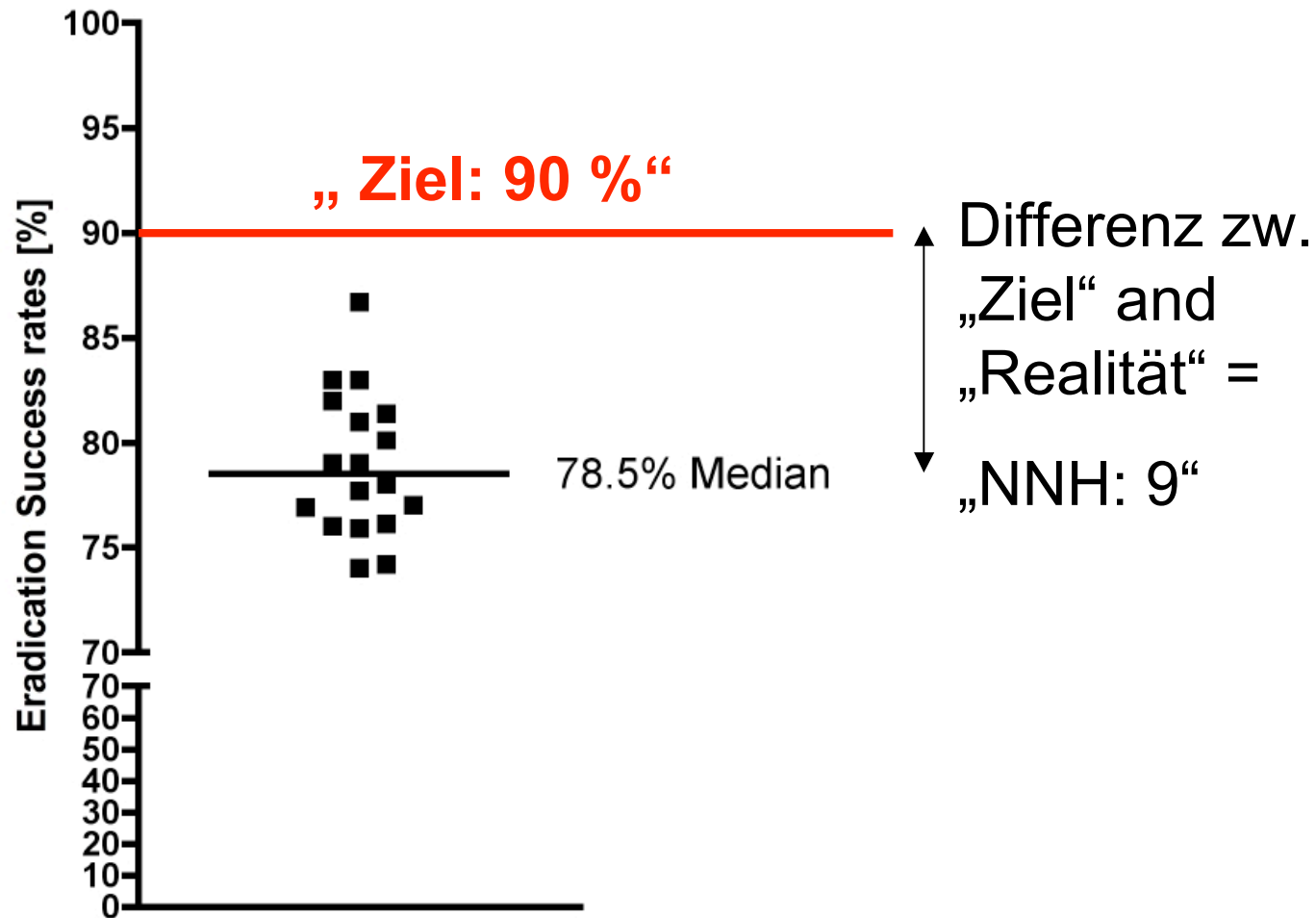
Neue Therapieempfehlungen in Anlehnung an die europäischen Maastricht-III Consensus Konferenz Empfehlungen



Alternatives: Furazolidone based Regimens: 65-76%; High-Dose PPI-Amoxicillin: 76%

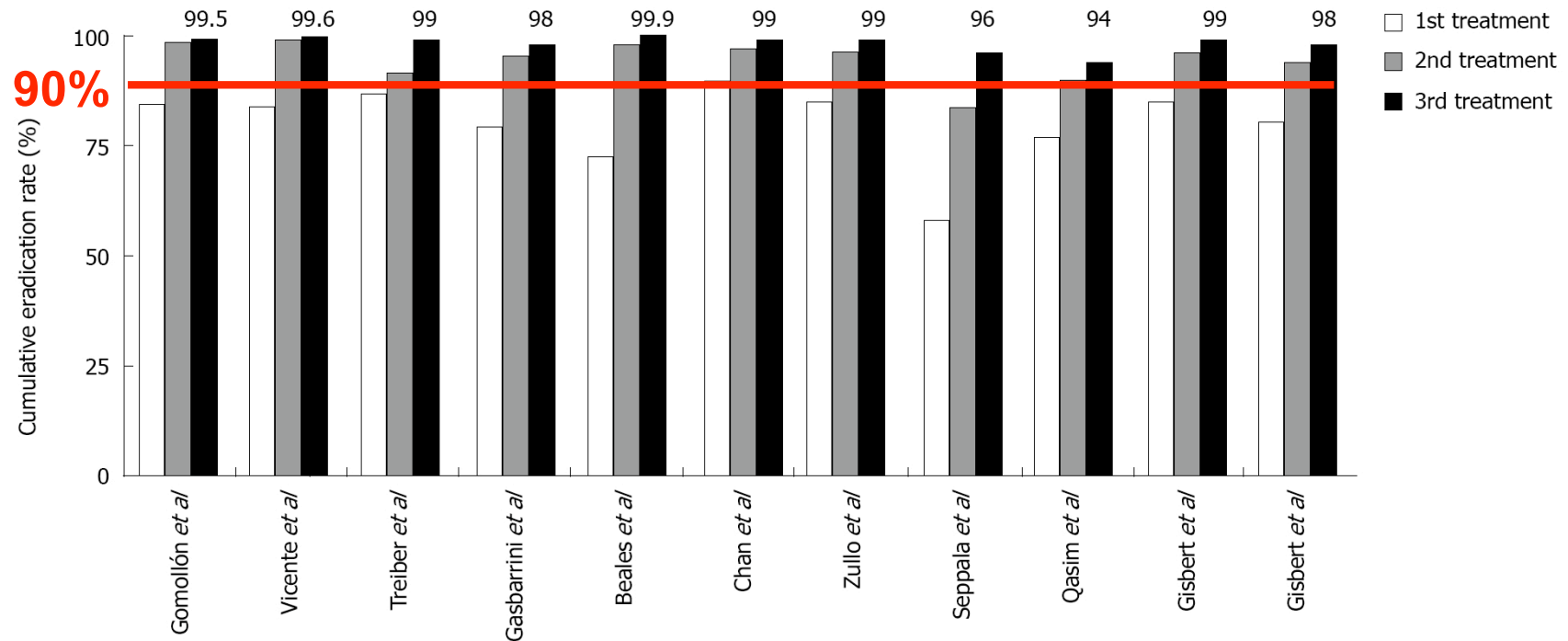
Streitfrage 1 (leistet die Tripletherapie das, was sie soll ?)

Erfolgsraten der einwöchigen Standard - Triple Therapie in publizierten Meta-Analysen ($n > 10.000$) zwischen 1999-2009



---> Lösung 1: „Behandle sooft Du kannst“

Kumulative Ergebnisse von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Therapien unter optimalen Studienbedingungen



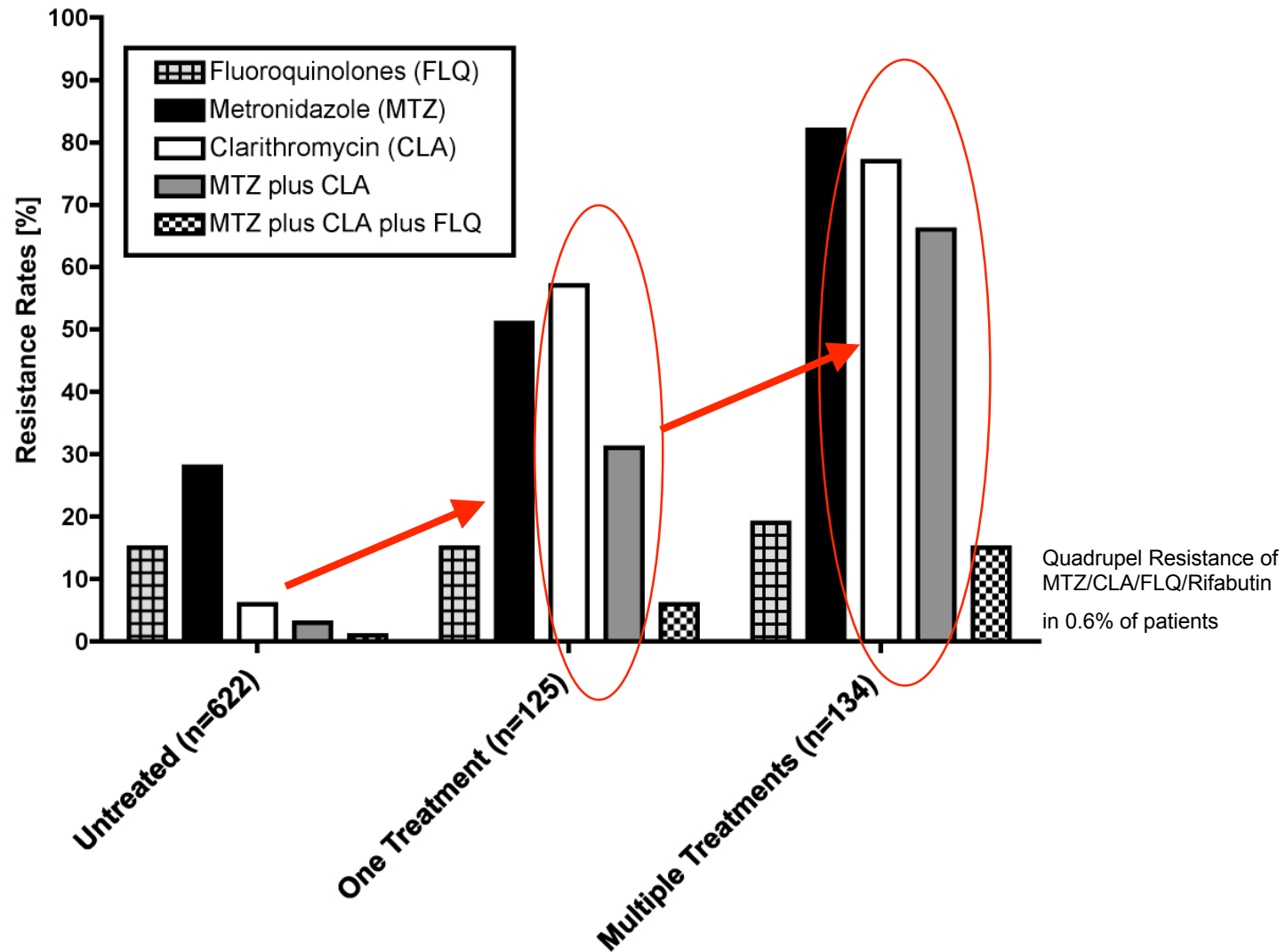
---> Lösung 2: „Suche eine bessere Erstlinientherapie !“

Meta-Analysen: Eradikationsergebnisse mit Nicht-Bismuth-basierten Vierfachregimen

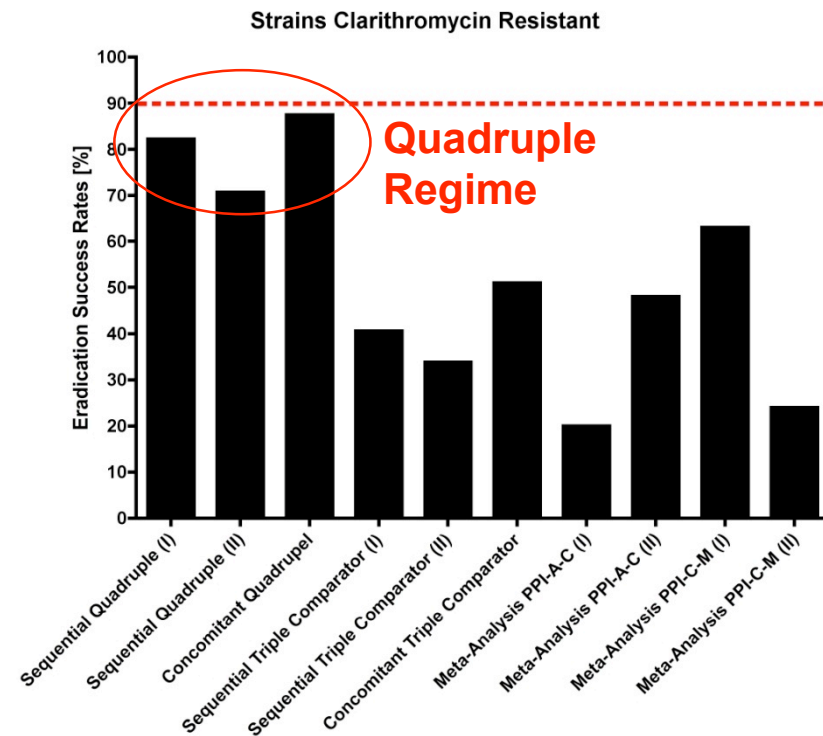
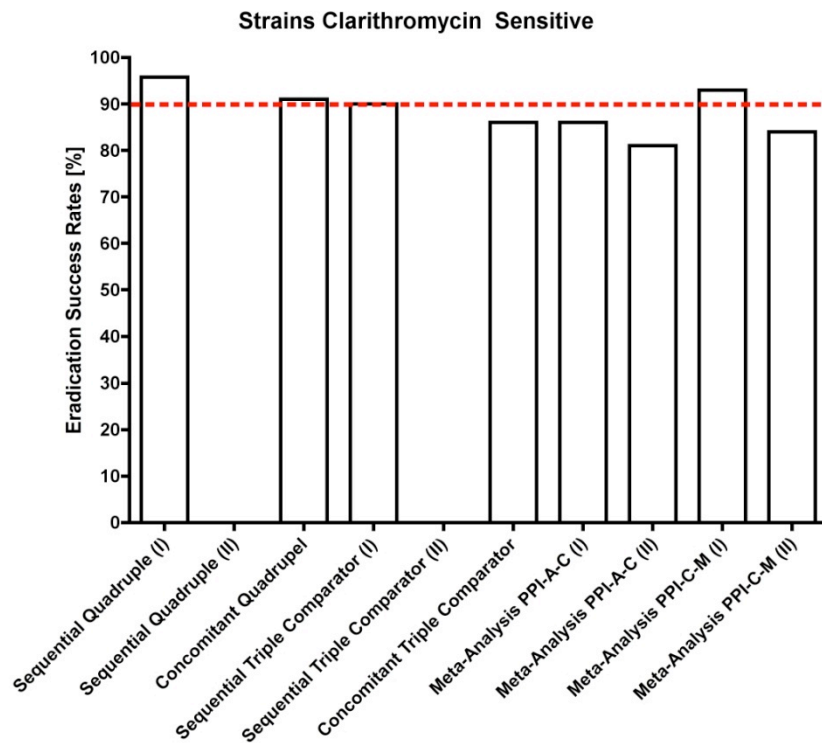
	Quadrupel	Triple	ARR (NNT)
Sequentielle Tx Jafri NS et al. Ann Intern Med. 2008; 148:923-31	93.4% (95%-CI: 91.3-95.5%)	76.9% (7-10 day) (95%-CI: 71.0-82.2%)	-16.5% (NNT 6.3)
Sequentielle Tx Tong JL et al. J Clin Pharm Ther. 2009; 34: 41-53	93.5% 92.4%	76.1% (7-day) 79.2% (10-day)	-17.4% (NNT 5.8) -13.2% (NNT 7.6)
Gleichzeitige Tx Essa AS et al. Helicobacter. 2009; 14: 109-18	90.8% (95%-CI: 86.8-93.6%)	79.0% (7-day) (95%-CI: 67.8-87.1%)	-11.8% (NNT 8.5) (95%-CI: 3.8-19.8%)

----> Frage: Welchen Einfluß hat die Resistenzsituation auf die Ergebnisse ?

Streitfrage 2 : Warum ist das Eradikationsversagen der Erstlinientherapien von übergeordnetem Interesse ?



Einfluß der Clarithromycin Resistenz auf die H.pylori Eradikationsergebnisse mit Triple- oder Quadruple Regimen



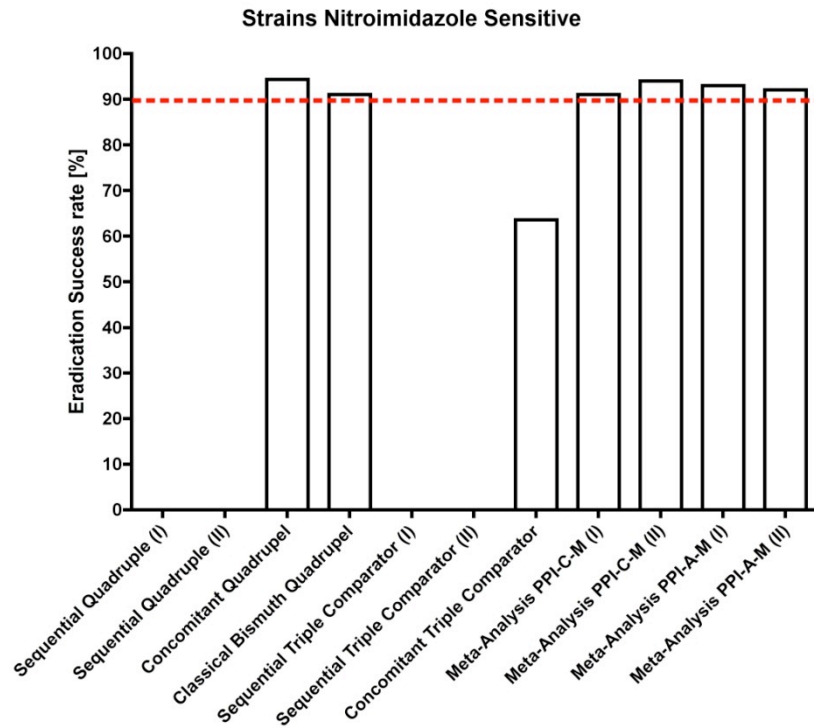
NNT 2 - 5

Jafri S et al. Ann Intern Med 2008;
Fischbach L et al. APT 2007;

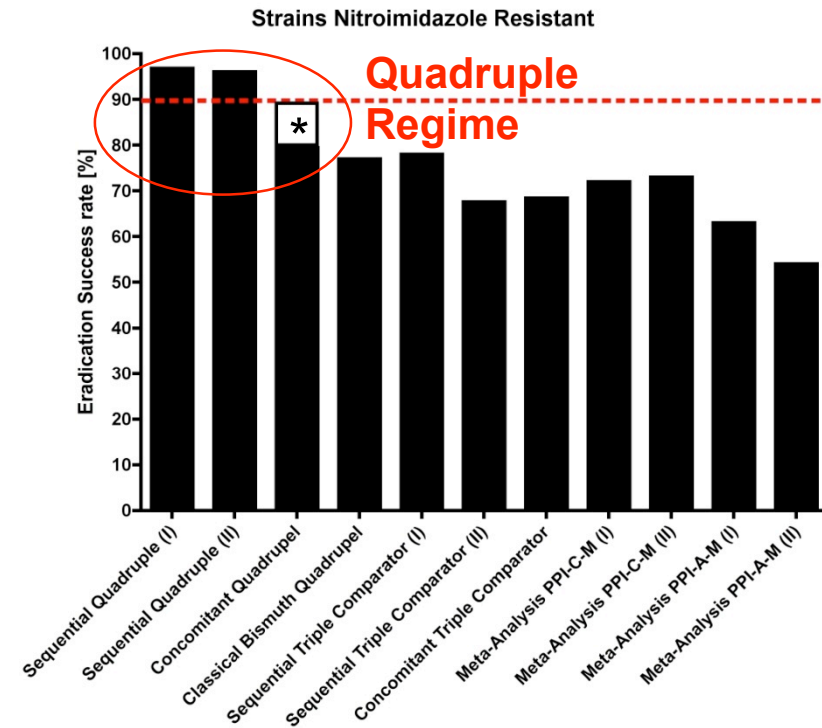
Tong JL et al. J Clin Pharm Ther 2009;
Houben MH et al. APT 1999;

Essa AS et al. Helicobacter 2009;
Broutet N et al. APT 2003

Einfluß der Nitroimidazol Resistenz auf die H.pylori Eradikationsergebnisse mit Triple- oder Quadruple Regimen



* most strains with double resistance CLA - MTZ



NNT 5

Jafri S et al. Ann Intern Med 2008;
Fischbach L et al. APT 2007;

Tong JL et al. J Clin Pharm Ther 2009;
Houben MH et al. APT 1999;

Essa AS et al. Helicobacter 2009;
Broutet N et al. APT 2003

Assoziation von Risiko Faktoren mit Therapieversagen - ausgenommen Antibiotika Resistenz (I)

Parameter	OR/RR (95 %-CI)	ARD	NNT
Standard vs High-Dose PPI (Ome/Panto/Esome)	1.09 (1.01-1.16)	8%	12
7 vs 10/14 days of Triple Therapy	1.05/1.07 (PPI-A-C) ---/1.08 (PPI-M-C)	4% (PPI-A-C) 5% (PPI-M-C)	25 20
3 vs 7 days of Triple Therapy with PPI-A-C		39%	3
EM vs Het/Hom-PM CYP2C19 PPI-Polymorphism in Triple Therapy	4.3 PM-Ome 3.2 het-EM-Ome 3.1 PM-Lanso 2.0 het-EM-Lanso	(14-30% Ome; 8-13% Lanso)	(3-13)
PPI-Pretreatment vs None in Triple Therapy	1.0	0.1%	1000
Smoking vs Non-Smoking	2.0 (1.6-2.5)	8%	12

Suzuki T et al. *APT* 2006; 24: 273-80

Fuccio L et al. *Ann Intern Med* 2007;147: 553-62

Janssen M et al. *APT* 2005; 21: 341-5

Zhao F et al. *Helicobacter* 2008;13: 532-41

Padol S et al. *AJG* 2006; 101:1467-75

Broutet N et al. *APT* 2003; 17: 99-109

Villoria A et al. *APT* 2008; 28: 868-77

Suzuki T et al. *AJM* 2006; 119: 217-24

Treiber G *Z Gastroenterol* 2000; 38: 807-12

Assoziation von Risiko Faktoren mit Therapieversagen - ausgenommen Antibiotika Resistenz (II)

Parameter	OR/RR (95%-CI)	ARD	NNT
Quadruple vs Levofloxacin	1.7 (0.8-3.7) 1.4 (1.3-1.6)	11%	9
7 vs 10 day Levofloxacin	1.8 (1.3-2.5)	8 (-19)%	12
No adjuvans vs Probiotics	1.8 (1.3-2.5)	9%	11
NUD vs PUD (<i>may be biased by smoking, age, and CagA</i>)	1.8 (1.5-2.2)	12%	8
Age >60 y vs <60 y	1.7 (1.4-2.1)	9%	11
CagA neg. vs pos. strains	2.0 (1.6-2.4)	11%	9

Suzuki T et al. APT 2006; 24: 273-80

Fuccio L et al. Ann Intern Med 2007;147: 553-62

Janssen M et al. APT 2005; 21: 341-5

Saad R et al. AJG 2006; 101: 488-96

Zhao F et al. Helicobacter 2008;13: 532-41

Padol S et al. AJG 2006; 101:1467-75

Broutet N et al. APT 2003; 17: 99-109

Gisbert JP et al. APT 2006;23: 35-44

Villoria A et al. APT 2008; 28: 868-77

Suzuki T et al. AJM 2006; 119: 217-24

Treiber G Z Gastroenterol 2000; 38: 807-12

Fortschritt durch Evolution :

Die neue deutsche S3-Leitlinie

Helicobacter pylori und gastroduod. Ulkuskrankheit

- ein rationaler Therapievorschlag



Z Gastroenterol 2009; 47: 68-102

„1st Line“: Sequentielle ODER Gleichzeitige Quadrupel Tx für 7 T

alternativ: Triple Therapie (PPI-A-C oder PPI-M-C) für 7 T
in Niedrigrisikopatienten , PPI-M-C im Fall von Amoxicillinallergie

„2nd Line“: PPI-Amoxicillin-Levofloxacin Tx für 10 T,

alternativ: Rifabutin plus Levofloxacin im Falle von Amoxicillinallergie,
PPI-A-M für 10 T, falls PPI-A-C in 1st line (Levofloxacin Resistenz ?)

**(„3rd Line“:) PPI-Amoxicillin-Rifabutin für 10 T ODER
Hochdosis Dualtherapie (PPI-Amoxicillin) für 14 T**

1st Line PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1g 1-0-1 / Clarithromycin 250-500 mg 1-0-1 / Metronidazole 400 mg 1-0-1
PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1g 1-0-1 (d1-5), PPI* 1-0-1 / Clarithromycin 500 mg 1-0-1 / Metronidazole 400 mg 1-0-1 (d6-10)

2/3- Line PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1g 1-0-1 / Levofloxacin 500 mg 1-0-0
PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1g 1-0-1 / Rifabutin 300 mg 1-0-0 or 150 mg 1-0-1
PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 750mg-1g 1-1-1 / Metronidazole 400mg 1-1-1
PPI** 40 mg 1-1-1 / Amoxicillin 750mg-1g 1-1-1

*esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20mg;

**only studies with omeprazole available

Vorschlag für Therapieoptimierung in der Erstlinientherapie (Studienkonzept)

<i>Einfluß- Parameter</i>	Makrolid- Resistenz +	Makrolid- Resistenz -
Klinische RF < 2	QT	TT
Klinische RF ≥ 2	QT ? SL ?	QT

QT **Quadrupeltherapie (PPI-A-C-M, sequentiell oder gleichzeitig)**

TT **Tripeltherapie (PPI-A-C oder PPI-M-C)**

SL **Zweitlinientherapie (PPI-A-L, PPI-A-R, PPI-L-R, PPI-A-M; 10 T)**

Fazit für die Praxis (I):

**„In a world of black and white,
Helicobacter pylori is grey“**

(M. Blaser)

Nicht jeder H.pylori ist gleich !

Eine prognostische Differenzierung ist möglich !

Fazit für die Praxis (II):

„Not a good bug after all“

(J. Fox)

*Für ca. 15% aller Infizierten ist die Eradikation
essentiell, sie ist für das Ulcusleiden Prävention und
Therapie zugleich !*

Fazit für die Praxis (III):

„Only a dead *Helicobacter pylori*
is a good one“

(T. Axon)

Erspart alle Überlegungen !

Unbezahlbares Vorgehen !

***Helicobacter pylori* Management 2009: Aktueller Status und Ausblick**

<http://www.helico.de>



PD Dr. Gerhard Treiber, AGAF

First Check My Genome, Doctor

The dangerous reactions some people have to the cancer drug 6MP may offer the most dramatic case for gene testing (see main text), but many other vulnerabilities may soon be checkable with a simple DNA test.

The biggest player in this DNA diagnostics market is Roche Molecular Diagnostics in Pleasanton, California. It is seeking U.S. and European regulatory clearance for a battery of gene tests to be included on a single device, the "AmpliChip CYP450," a microarray developed with the genomics company Affymetrix of Santa Clara, California. The chip will test for variations in two genes: *CYP2D6* and *CYP2C19*. They affect how people process about 25% of drugs on the market, says Walter H. Koch, the company's senior director of pharmacogenomics. Initially, Roche plans to market it primarily for patients using antipsychotic and antidepressant drugs, the efficacy of which varies greatly depending on *CYP2D6* genes. Some people with *CYP2D6* variations also get no pain relief from codeine or related drugs. The company will translate the results for physicians into metabolic function categories, from poor to ultrarapid.

In January 2003, Seryx of New York City launched a genotyping service called Signature Genetics that also zeroes in on similar "cytochrome p450" enzyme genes as well as *NAT2*, a gene that affects the efficacy of anti-HIV medications. The service is marketed to physicians, who receive a 50-page footnoted analysis with the results to share with the patient. CEO Fred Mannausau says the company charges about \$2000 for the initial test and a subscription of \$350 a year for scientific updates. Mannausau said that "fewer than 1000" clients have signed up so far.

A handful of other companies are promising that they will soon have validated genotype assays ready to offer the medical community. Genaissance Pharmaceuticals of New Haven, Connecticut, for example, is planning a test for risky genes that can lead to the heart arrhythmia known as "long QT syndrome." But the number of commercial companies has declined sharply since the 1990s, from over a dozen to just a handful, says Michael Murphy, CEO of Gentrin Inc., a North Carolina pharmacogenomics firm that processes genotypes for clinical trials. Koch confirms that "you don't see much pharmacogenetic testing going on in the clinic right now."

One of the main brakes on progress, says Christopher Austin, a former Merck executive now at the National Human Genome Research Institute in Bethesda, Maryland, is that "physicians are not generally familiar with the idea" that common gene variations can have a dramatic impact on how well drugs work. Says Richard Weinshilboum of the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota: "We need to educate physicians broadly about the vocabulary and concepts that underlie genomic medicine."

There may be no cultural revolution in the next few years, Weinshilboum acknowledges. But students now in medical school are getting the message. He predicts that when they begin to practice, they will be ready for the new genomic technology—and it will be ready for them.

—E.M.



Gene screen. Roche and Affymetrix are seeking approval for a new pharmacogenomics device.

Utopie ?

1. **Amplichip kommerziell erhältlich**
2. **Validierung eines individualisierten Therapiekonzeptes wäre technisch einfach zu realisieren**



PCR-Ansatz, welcher Clarithromycin Resistenzstatus, CagA Status und CYP2C19 Status umfasst.

Fazit 2006 :

Es bleibt daher die vordringliche Aufgabe, das bislang generierte Wissen zur

- **erfolgreichen Identifizierung von Risikogruppen,**
- **und Optimierung des klinischen Therapieerfolges (Resistenzsituation) in die klinische Routine zu implementieren,**
- **die dafür notwendigen Tests auf **PCR** Basis zu etablieren**

---> erstrebenswert in einem Ansatz:

Clarithromycin Resistenz, CYP2C19 Status, CagA,

so dass diese mit Eingang der Biopsie innerhalb von 48-72 Stunden dem Kliniker zur Verfügung stehen.

Vorschlag für Therapieoptimierung in der Erstlinientherapie (Studienkonzept)

