

# Helicobacter pylori und gastroduodenales Ulkus

## Ein aktualisierter Kommentar der deutschen S3-Leitlinie

G. Treiber

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Onkologie/Pulmonologie/Endokrinologie, Zollernalbkrankenhaus, Balingen

### Schlüsselwörter

Helicobacter pylori, H.pylori, gastroduodenales Ulkus, Magenulkus, Duodenalulkus, ASS, NSAR

### Zusammenfassung

Die gastroduodenale Ulkuserkrankung (PUD) wird durch zwei Risikofaktoren determiniert: die Helicobacter(H.) pylori-Infektion und medikamentös-toxische Ursachen wie ASS und NSAR. Die Zahl der Neuinfektionen mit H.pylori ist rückläufig, die Verordnung von ASS/NSAR steigt, sodass in westlichen Industrieländern bislang kein wesentlicher Rückgang der Ulkusprävalenz zu verzeichnen ist.

Für die Diagnostik stehen invasive (biopsische) wie nicht-invasive Tests (Atemtest, Stuhltest) zur Verfügung. Die Ulkuserkrankung stellt eine obligate Eradikationsindikation für H.pylori dar. Die Primärtherapie mit einwöchigen Triple-Regimen aus Protonenpumpeninhibitor, Clarithromycin und Amoxicillin oder

Metronidazol wurde jüngst um eine Kombination aus allen 4 genannten Substanzen ergänzt. Diese Quadrupeltherapie bietet gegenüber der Tripletherapie klare Vorteile, wobei es keine Rolle spielt ob die Gabe sequenziell oder gleichzeitig erfolgt. In der Sekundärtherapie kommen zunehmend Gyrasehemmer in Kombination mit Amoxicillin anstelle der früher häufiger verordneten Bismuth-Vierfachtherapie zum Einsatz. Diese Übersicht kommentiert ausführlich die in der neuen deutschen S3-Leitlinie genannten Empfehlungen und gibt darüber hinaus praktische Tipps für den klinischen Alltag.

### Keywords

Helicobacter pylori, H.pylori, eradication, peptic ulcer, gastric ulcer, duodenal ulcer, aspirin, NSAID

### Summary

Chronic peptic ulcer disease (PUD) is associated by either Helicobacter(H.) pylori infection or intake of aspirin/NSAIDs. The incidence of new H.pylori infections is constantly declining while the incidence of aspirin/NSAIDs associated PUD is raising. As a consequence, the prevalence of PUD has remained quite stable in developed countries.

Diagnostic tools for H.pylori consist of invasive (performed during endoscopy) as well as non-invasive tests, such as the 13C-urea breath test or antigen stool test. PUD is worldwide accepted as a strong indication for H.pylori eradication. So far, one-week triple therapy, consisting of a proton-pump-inhibitor, clarithromycin, and either amoxicillin or metronidazole, has remained the standard of care in most countries, including Germany. Emerging data suggest, that a quadruple combination of all four drugs, is superior to triple therapy, and either concomitant or sequential administration appears to be equally effective. In second-line treatment, an amoxicillin-fluoroquinolone combination is at least as effective as bismuth-based quadruple therapy, and has already replaced the latter regimen in part. This review is based on the new german S3-guideline, enhanced in commentary by a number of up-to-date meta-analysis, and provides additional advice for routine daily practice.

### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Treiber (M.D./AGAF)  
Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Onkologie/Pulmonologie/Endokrinologie,  
Zollernalbkrankenhaus  
Tübinger Str. 30  
72336 Balingen  
Tel.: 0 74 33 / 92 24 81  
Fax: 07 433 / 92 25 94  
E-Mail: gt@helico.de

### Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease – an updated commentary of the german S3-guideline

Med Welt 2010; 61: 204–212

## Einleitung

Wie nur wenige Krankheitsbilder in der Gastroenterologie hat die Entdeckung und Erforschung der Helicobacter(H.)-pylori-Infektion zu einer Revolution des Krankheitsverständnisses der Ulkuserkrankung (PUD), aber auch des damit verbundenen

therapeutischen Vorgehens geführt. In der Folge kamen zusätzliche Behandlungsindikationen hinzu, so vor allem die Prävention des Magenkarzinoms bzw. -lymphoms, „extragastrale“ Manifestationen und die ASS/NSAR Interaktion.

Sinn dieser kurzgefassten Übersicht ist es, neben bestehenden Empfehlungen

(1–3) die aktualisierte S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (4) vorzustellen und anhand der neuesten Entwicklungen kritisch zu kommentieren, insbesondere im Hinblick auf praktisch wichtige Aspekte. Da der Umfang von wissenschaftlichen Publikationen zum Thema

H.pylori-Infektion – auch für Experten – nahezu unüberschaubar geworden ist, wird auf das im Anhang der S3-Leitlinie befindliche Verzeichnis von Primärliteratur verwiesen. Im Folgenden werden daher besonders die Ergebnisse von zusammengefassten Metaanalysen und Übersichtsarbeiten hinsichtlich eigener Kommentierung verwendet.

## Epidemiologie, Pathophysiologie

Die H.pylori-Infektion wird in den westlichen Industrieländern im (Klein-)Kindesalter überwiegend gastro-oral bzw. oro-oral erworben, in Entwicklungsländern hingegen auch durch schlechte Hygiene bedingte Umwelteinflüsse (fäkal-oral: kontaminiertes Trinkwasser und Nahrungsmittel, Fäkaldüngung) (5). Die im Kleinkindesalter erworbene Durchseuchungsrate bestimmt weitgehend das lebenslange Risiko, an einem Ulkusleiden zu erkranken, da im Erwachsenenalter eine spontane Eliminierung von H.pylori kaum noch möglich ist. Diese Tatsache erklärt das Phänomen, dass zum Beispiel bei Migranten, die im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter ausgewandert sind, höhere H.pylori-Infektionsraten gefunden werden, als bei gleichaltrigen Menschen, die in Deutschland geboren werden, da hier das Risiko des Ursprungslandes gilt. Auch der altersabhängige Kohorteneffekt (höhere H.pylori-Durchseuchungsrate in der älteren, niedrige Rate in der jungen Bevölkerung), hat mit dem unterschiedlichen Infektionsrisiko im jeweiligen Kleinkindesalter zu tun. Die beobachtete Abnahme der (Neu-) Infektionen mit H.pylori innerhalb der vergangenen 80 Jahre hat primär mit verbesserten Hygienebedingungen zu tun und nur wenig mit verbesserten Therapiemöglichkeiten einer bestehenden Infektion (6).

Dazu passend wird ein eindeutiger Rückgang der Magenkarzinome, parallel zur Abnahme der H.pylori-Infektion, beobachtet (7). Die Situation beim Ulkusleiden ist komplexer, da zwar die H.pylori-assoziierten Ulzera abnehmen, die Zahl der medikamentös-ischämisch induzierten zunimmt (bedingt durch steigenden ASS-NSAR Konsum) (8).

Die Pathophysiologie der H.pylori-Infektion ist ebenso differenziert zu betrachten und bei weitem noch nicht vollständig verstanden (5, 9):

- Nicht jede Infektion von H.pylori wird chronisch. Gerade im Kleinkindesalter kann durch die Entwicklung des Immunsystems bzw. Aktivierung durch andere Infekte ein Teil der Infektionen spontan kuriert werden.
- Nicht jede chronische Infektion führt zu einer klinisch signifikanten Erkrankung. Zirka 80% der hierzulande Infizierten entwickeln weder eine signifikante Magenpathologie noch klinisch relevante Beschwerden (3, 6).
- Welche Klinik sich im Verlauf entwickelt (►Abb. 1), wird von bakteriellen Faktoren ebenso wie von genetischen Prädispositionen des Wirts mit entsprechender Immunreaktion wie auch von äußeren Einflussfaktoren (Ernährung, Medikamente, etc.) bestimmt. So ist zwar bekannt, dass H.pylori-Stämme, welche bestimmte Toxine bilden, häufiger zur

Ulkuskrankheit und Magenkarzinom führen (10, 11). Allerdings kann der phänotypisch identische Stamm innerhalb der gleichen Familie zu unterschiedlichen Erkrankungen führen, je nachdem, ob es sich um eine antrumprädominante oder corpusprädominante Gastritis bzw. Pangastritis handelt.

- Eine wesentliche Ursache kann in der unterschiedlichen Immunantwort liegen (►Abb. 2) (9, 12): So scheint eine Th1-gerichtete Immunantwort eher zur Aktivierung der Säurekaskade (und letztlich zum Duodenalulcus) zu führen, wohingegen eine Th2-Antwort zur verminderten Säureproduktion (und letztlich zum Magenulkus und Magenkarzinom) führt. Eine Eradikationsbehandlung kann somit zur Normalisierung der Säuresekretion in beide Richtungen beitragen, bei der corpusprädominanten bzw. Pan-Gastritis jedoch nur solange, als noch keine fortgeschrittene Atrophie aufgetreten ist. Wenn ein „point of

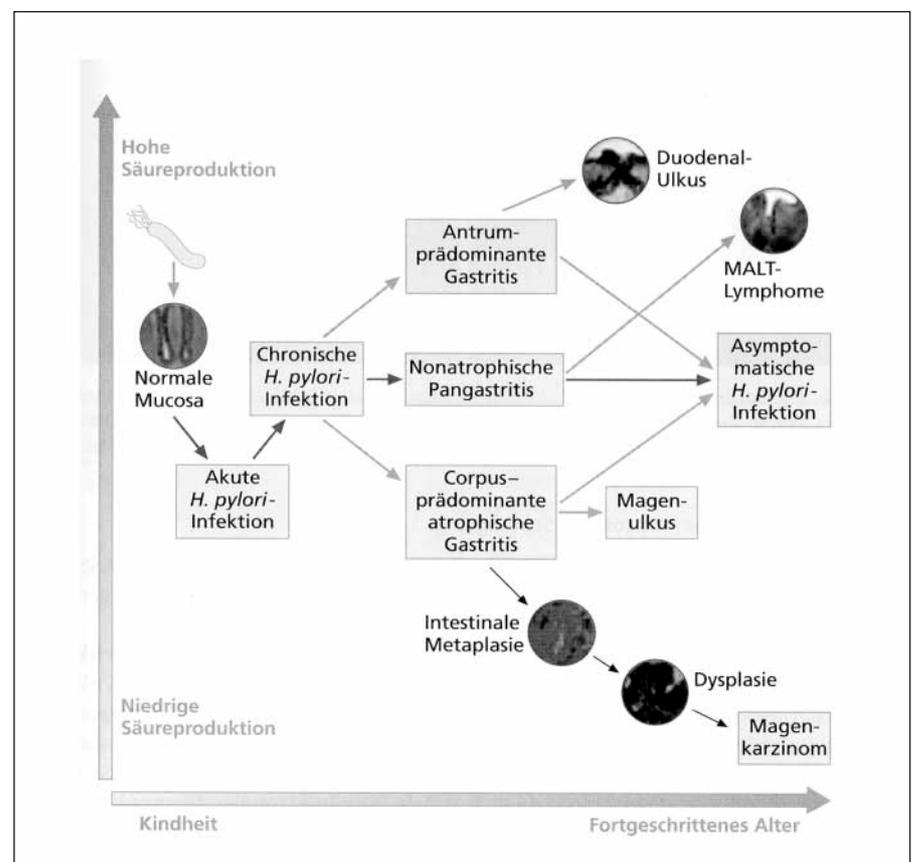


Abb. 1 Klinischer Verlauf der H.pylori-Infektion

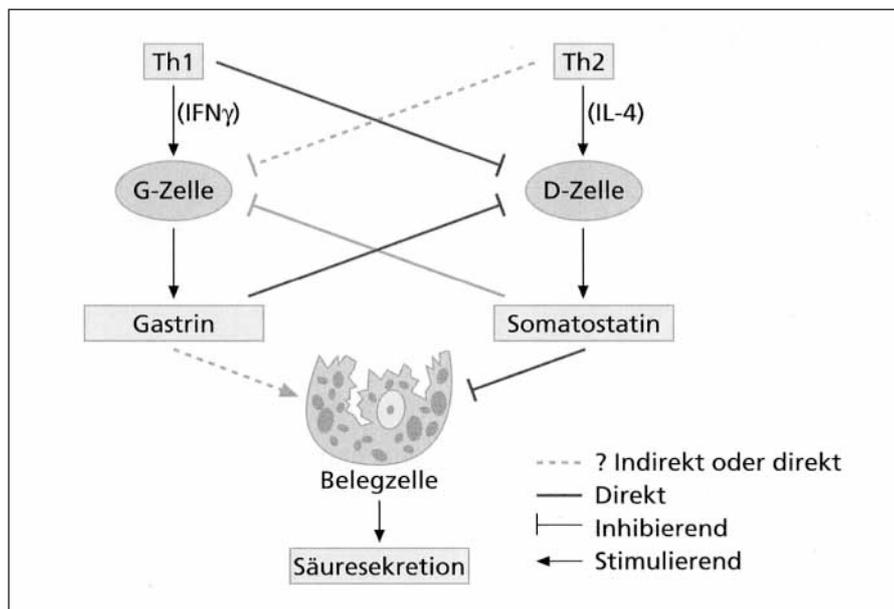


Abb. 2 Einfluss der H.pylori-Infektion auf die Säureregulation je nach Immunantwort

no return“ erreicht ist, bleibt auch die präkanzerogene Risikokonstellation bestehen, was wiederum erklärt, weshalb in den Magenkrebspräventionsstudien nur dann ein positiver Effekt beobachtet wurde, wenn keine fortgeschrittene Atrophie vorlag (13, 14).

## Notwendige Diagnostik in der klinischen Routine

Es muss zwischen der Primärdiagnostik und der Diagnostik zur Eradikationskontrolle unterscheiden werden. Vielfach wird dadurch bereits die Entscheidung zugunsten von invasiven oder nicht-invasiven Testverfahren geprägt (► Tab. 1). Alle gängigen Testverfahren erzielen Sensitivitäten und Spezifitäten um 90% (Ausnahmen s.u.) (3, 6).

### Indikationen für nicht-invasive Testverfahren (Antigen-Stuhltest, 13C-Atemtest)

- Eradikationskontrolle
- Gerinnungsprobleme für Biopsienentnahme
- Ablehnung einer Gastroskopie durch den Patienten

### Indikationen für invasive Testverfahren (Helicobacter-Ureasetest – HUT, Histologie, H.pylori-Mikrobiologie via Kultur oder PCR)

- Notwendigkeit einer Gastroskopie (inklusive Eradikationsverlaufskontrolle bei initial Magenulkus)
- Kleiner Restmagen nach OP
- Notwendigkeit der Resistenztestung

### An Besonderheiten verdient Beachtung – Tipps und Tricks für die Praxis

- Im Falle der Primärdiagnose eines Duodenalulkus genügt ein alleiniger HUT (d.h. ohne begleitende Histologie).

Tab. 1 H.Pylori-Diagnostik

Invasiv	Nicht-Invasiv
Ureasetest (HUT) plus Histologie**	Antigen-Stuhltest 13C-Atemtest
Mikrobiologie (FISH*, PCR*)	Serologie* (Urintest*)

\*Für die klinische Routine nicht verfügbar;

\*\*Ausnahme: Ulkus duodeni (HUT ausreichend)

- Die Sensitivität des H.pylori-Nachweises während einer akuten gastrointestinalen Blutung ist deutlich schlechter (Konsequenz: falls negativ nochmals im Intervall wiederholen).
- Bei HUT und Histologie stets je 2 Biopsien aus Antrum **und** Corpus, da speziell unter PPI ein Kolonisationsshift der H.pylori-Besiedlung vom Antrum in den Magencorpus erfolgt.
- Bei Z.n. Magen-OP kann die Kolonisationsdichte im Restmagen gering sein. Hier sind biopsische Tests vorzuziehen.
- Die Serologie kann zwischen durchgemachter und akuter Infektion nicht unterscheiden, sie ist deshalb weitgehend obsolet. Ausnahme: MALT-Lymphom (s.u.).
- Bei der Eradikationskontrolle sind ausreichende Zeitabstände zum Therapieende einzuhalten: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sollten mindestens 1 (besser 2) Wochen, Antibiotika (inkl. Bismuth) mindestens 4 Wochen vorher abgesetzt werden, da sonst häufig falsch negative Ergebnisse resultieren.
- Wird eine kulturelle Resistenztestung angestrebt, so muss ein geeignetes Transportmedium verwendet werden, da sonst die Anzuchtung nicht gelingt. Alternativ kann im Falle der Makrolide und Gyrasehemmer auch eine Resistenztestung per PCR (für Makrolide auch per FISH) erwogen werden, allerdings wird diese Methode durch die KBV/Kassen nicht vergütet, obwohl ausreichend gut durch Daten belegt! Für eine PCR-Resistenzdiagnostik ist nach eigener Erfahrung auch eine mehrtägige Verzögerung (beispielsweise durch Transport übers Wochenende) unkritisch. Wie bereits früher vom Autor publiziert (6), kann auch eine Biopsie zunächst im HUT „getestet“ werden und im Falle des positiven Farbumschlags zur Resistenztestung gebracht werden. Dies verringert die Rate an unnötigen kulturellen Ansätzen beträchtlich und ist kosteneffektiv.

## Indikationen für eine H.pylori-Eradikationsbehandlung

Die Indikationsstellung zur H.pylori-Eradikationstherapie (HPER) basiert bis heute auf klinischen Entitäten, da es keinerlei routinemäßig anwendbare Surrogatparameter gibt. Hierzu zählt zum Beispiel die Bestimmung von H.pylori-Toxizitätsfaktoren (11), oder von Zytokinpolymorphismen, obwohl deren Wertigkeit in zahlreichen Studien gut erforscht ist. Man kann die Relevanz einzelner Indikationen schematisch darstellen:

### Gesicherte Indikationen – HPER muss erfolgen

#### Ulkuskrankheit

**Kommentar:** Die Daten bezüglich vermindertem Ulkusrezidiv und schnellerer Ulkusabheilung durch eine erfolgreiche HPER sind in ►Tabelle 2 nochmals summarisch aufgelistet. Die HPER ist hochgradig kosteneffektiv und die Reinfektionsraten im Erwachsenenalter in Industriestaaten gering (15). Aufgrund der hohen Ulkusrezidivraten genügt die einmalige Ulkusmanifestation, auch in der Vergangenheit (1, 3, 16).

#### Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

**Kommentar:** Niedrig maligne MALT-Lymphome im Stadium I und II sind durch eine alleinige HPER in 70–80% kurativ behandelt (17); eine HPER sollte auch dann durchgeführt werden, wenn nur die Serologie positiv ist. Der Nachweis bestimmter Mutationen wie die Translokation 11/18; q21; q21 ist prädiktiv für ein Eradikationsversagen.

#### Zustand nach Magen-OP inklusive subtotaler Gastrektomie wegen Magenkarzinom

**Kommentar:** Hohes Magenkarzinomrezidiv bzw. Ulkusrezidiv, falls früher Billroth Typ I oder II Resektion wegen Ulkuskrankheit.

**Tab. 2** Die H.pylori-Eradikation – ein Meilenstein zur Beschleunigung der Ulkusabheilung und zur Verminderung des Ulkusrezidivs.

	Treiber G. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1080–1084		Penston G. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 469–486	
	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	p<0,01	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Differenz HP neg. zu HP pos.	+15%	+19%	-35%	-50%
NNT	6	5	3	2

\*nach Therapie

#### Erstgradige Verwandte von Patienten mit Magenkarzinom

**Kommentar:** Spiegelt das erhöhte „genetische“ Risiko wider, bedingt durch denselben „toxischen“ Bakterienstamm und/oder ungünstigen Zytokinpolymorphismen, zum Beispiel Interleukin-1b betreffend.

#### Atrophische Gastritis (inklusive der sogenannten „Risikogastritis“)

**Kommentar:** Das Risiko der Kanzerogenese ist bei Vorhandensein einer Atrophie, einer intestinalen Metaplasie sowie Magenadenomen erhöht. In den bisherigen Leitlinien wird unzureichend auf die Risikogastritis, also den o.g. corpusprädominanten Gastritistyp bzw. die Pangastritis eingegangen. In der Abwesenheit von PPI, die den „Gastritistyp“ verfälschen können, ist eine einfache histopathologische Graduierung wie die OLGA-Klassifikation (18) hilfreich und genauer. Die Stadien 3–4 sollten als Risikogastritis eingestuft und mit einer HPER behandelt werden.

### Fakultative Indikationen – HPER kann erfolgen

#### ASS-NSAR Medikation

**Kommentar:** ASS/NSAR und H.pylori sind additive, unabhängige Risikofaktoren für die Ulkuskrankheit (19). Da im individuellen Patienten bei Vorhandensein eines Ulkus/ Ulkusblutung nicht entschieden werden

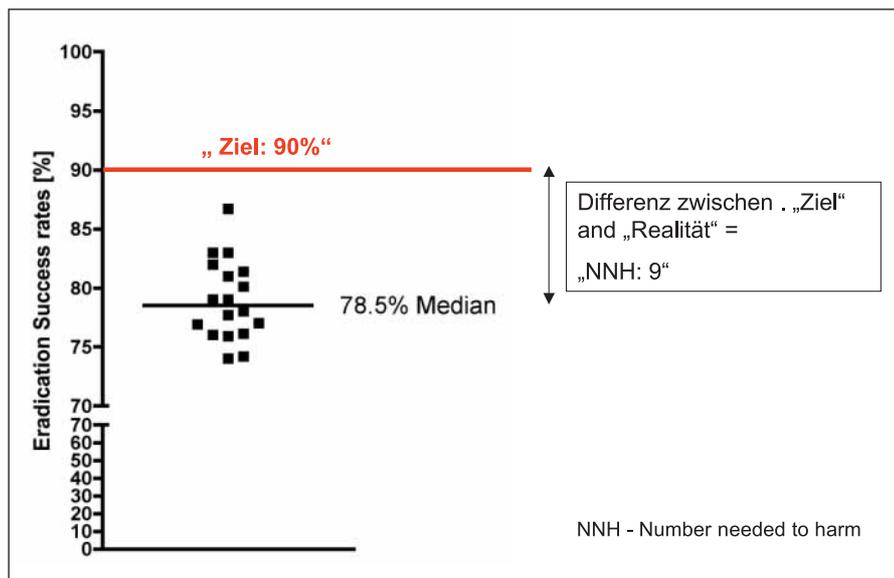
kann, welcher Anteil kausal führend ist, müssen beide Faktoren behandelt werden. Bei Nichtulkus-Erkrankung muss neben der HPER nur dann eine zusätzliche PPI-Dauertherapie eingeleitet werden, wenn Risikofaktoren bestehen:

- Alter >65 Jahre,
- frühere gastrointestinale Blutung,
- Antikoagulationen,
- Kortikosteroide.

Bei Fehlen von Risikofaktoren kann dennoch eine PPI-Prophylaxe gerechtfertigt sein. Dabei ist es relativ unerheblich ob ASS/NSAR bereits eingenommen werden oder erst geplant sind.

#### Funktionelle Dyspepsie/Reizmagen bzw. „Gastritis“

**Kommentar:** Hier ist zu unterscheiden, ob es sich um eine blande, d.h. nicht-erosive Gastritis handelt oder nicht. Auf die Risikogastritis wurde bereits hingewiesen. Bislang unzureichend wird die ausgeprägte erosive Gastritis in den Leitlinien behandelt. Vieles aus der klinischen Erfahrung spricht dafür, dass die Übergänge zur Ulkuskrankheit fließend sind, insbesondere unter dem Aspekt der gastrointestinalen Blutung. Die funktionelle Dyspepsie hingegen hat einen symptomatischen absoluten Nutzen nur bei ca. 8–10% (NNT 10–13) der alleine mit HPER behandelten Patienten. Verglichen damit, dass auch eine PPI-Therapie, welche in der Regel mehr oder minder langfristig erfolgt, im Vergleich zu Placebo im Mittel nur 20% zusätzlich bringt (NNT 5), schneidet



**Abb. 3** Erfolgsraten der einwöchigen Standard-Triple-Therapie in publizierten Meta-Analysen zwischen 1999–2009.

eine einwöchige HPER nicht schlecht ab, auch unter Zugrundelegung des einmaligen Therapieansatzes (16).

### Eisenmangelanämie

**Kommentar:** Ein Nutzen erscheint hinreichend belegt (20), Indikation individuell zu stellen nach Ausschluss aller anderen Ursachen.

### Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP)

**Kommentar:** Bei Gesamtansprechraten von zirka 35% sowie 20% kompletten Remissionen ist die HPER eine vergleichsweise kostengünstige und nebenwirkungsarme Therapieoption (21).

### Lymphozytäre Gastritis

**Kommentar:** Hieraus kann eine Vorstufe für ein MALT Lymphom erwachsen, häufiger mit *H. heilmanii* vergesellschaftet.

### M. Menetrier

**Kommentar:** HPER scheint in der Mehrzahl der Fälle wirksam; die Datenlage ist schmal.

### Nicht-gesicherte Indikationen – HPER in der Regel nicht sinnvoll

#### Alleiniger Patientenwunsch

**Kommentar:** Wird in den Maastricht Empfehlungen als „starke“ Indikation gewertet, jedoch ohne Evidenz. Dies ist inkonsequent, wengleich realistisch in der klinischen Praxis dem Patientenwunsch häufig nachgegeben werden wird.

#### Sonstige „extragastrale“ Manifestationen

**Kommentar:** In epidemiologischen Studien wurden Assoziationen mit zum Beispiel chronischer Urtikaria, KHK, pAVK, cerebralem Insult beschrieben. Die überwiegende Mehrzahl aller Therapiestudien ergab keinen Beleg für die Wirksamkeit einer HPER.

#### Asymptomatische blande Gastritis

**Kommentar:** Dies ist die Mehrzahl aller Patienten; ohne Beschwerden und ohne endoskopischen Befund, histologisch immer mit Nachweis einer minimalen antrumbetonten Gastritis.

## Aktuelle Therapie der H.pylori-Infektion

Die Therapie der H.pylori-Infektion hat sich innerhalb der vergangenen 15 Jahre mit zahlreichen Meilensteinen entwickelt (9, 16, 22).

Bis 1989 waren zur Ulkustherapie H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>-RA) und Bismuth im Einsatz. Während H<sub>2</sub>-RA, ebenso wie PPI das Wachstum von H.pylori supprimieren können (PPI u.a. durch die partielle Hemmung der Protonenpumpe von H.pylori), gelang mit Bismuth eine vereinzelte Eradikation in bis zu 15% der Behandlungen (eigene Dissertationsergebnisse – Stand 1991).

Zahlreiche Antibiotika in Monotherapie, meist wegen anderer Indikationen verabreicht, hatten ähnliche Effektivität (Amoxicillin 15%, Clarithromycin um 30% HPER Raten). 1989 und 1991–92 kam ein Durchbruch mit der Einführung von Kombinationstherapien: die sogenannte „klassische“ Triple-Therapie mit Bismuth, Tetracyclin und Metronidazol/Tinidazol sowie die „duale“ Therapie mit PPI und Amoxicillin oder Clarithromycin. Die Erfolgsraten stiegen damit auf zirka 80% bzw. 60–70%. Erst die Einführung der einwöchigen „Standard“ Triple-Therapie mit PPI-Clarithromycin-Metronidazol (auch als „italienische“ Tripletherapie bezeichnet) oder PPI-Clarithromycin-Amoxicillin (auch als „französische“ Tripletherapie bezeichnet) brachte den heute noch gültigen Therapiestandard in der Primärtherapie mit zunächst 90% angenommener Erfolgsrate. Daneben etablierte sich die Bismuth-haltige Quadrupeltherapie (PPI-Bismuth-Tetracyclin-Metronidazol) zum häufigsten Regime in der Sekundärtherapie.

### Aktualisierte S3-Leitlinie

In der aktualisierten S3-Leitlinie wurde versucht, neuen Aspekten/Entwicklungen in der Therapie Rechnung zu tragen. Die zugrunde liegenden Inhalte seien daher nochmals kurz erläutert.

### Unzureichende Ergebnisse der einwöchigen Standard-Tripletherapie (Abb. 3 [nach 23])

Als Ziel wurde für die Primärtherapie eine HPER Erfolgsrate in Anlehnung an Graham et al. (24–26) von 90% definiert. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse aus großen Metaanalysen der vergangenen 10 Jahre, so ergibt sich eine deutlich niedrigere Rate in Höhe von 78,5% (23, 27). Gemessen am formulierten Ziel leisten die einwöchigen Standard-Tripletherapien also nicht das, was in früheren Leitlinien angenommen wurde. Anders gesagt, jeder 9. Patient hat ein „unerwartetes“ Therapieversagen. Die amerikanischen Leitlinien tragen diesem Umstand seit längerem dadurch Rechnung, dass eine längere Therapiedauer von 10–14 Tagen empfohlen wird (1).

### Probleme der Zweitlinien-Quadrupeltherapie mit Bismuth

Auch hier zeigt eine neue Metaanalyse, dass die bisherigen Erwartungen mit 80–90% Erfolg zu hoch gegriffen sind. Bereits in der Erstlinientherapie betrug der Erfolg nur 78,3% (28). Hinzu kommt, dass Bismuth-Mono-Präparate in Deutschland weitestgehend vom Markt verschwunden sind, immerhin steht eine Triple-Kombination vor der EU-Zulassung (Pylera®).

### Problematik der Resistenzinduktion durch Therapieversager (Abb. 4)

In Deutschland besteht ein Netzwerk (RESINET), welches durch das nationale Referenzzentrum für H.pylori an der Uniklinik Freiburg betrieben wird. Die hierin erhob-

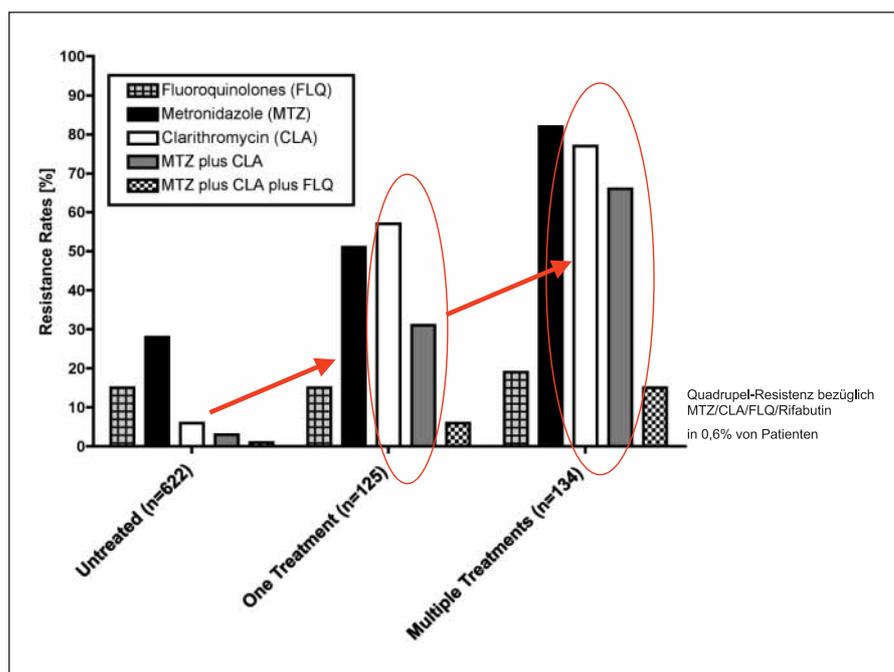


Abb. 4 Jedes Therapieversagen induziert eine hohe Rate an (Mehrfach-)Resistenzen von H.pylori (Daten zitiert nach Kist M et al. [RESINET website, Stand Ende 2008], <http://www.uniklinik-freiburg.de/nrz-helicobacter/live/resinet.html>)

benen Daten zeigen u.a. die große Bedeutung der prätherapeutischen Resistenzlage der verwendeten Antibiotika. So steigt die Makrolidresistenz-Rate nach einmaliger erfolgloser Standard-Tripletherapie auf knapp 60% an. Werden nun mehrfach erfolglos dieselben Medikamente angewandt, so steigt insbesondere die Rate an Doppelresistenzen von Makroliden-Metronidazol auf bis zu 65% an. Da die Antibiotikaresistenz den wichtigsten Faktor (neben allen anderen u. g. Einflussgrößen) für den Therapieerfolg darstellt, muss diesem Umstand vorrangig Rechnung getragen werden. Zwar könnte man eine obligate Resistenz-

testung bereits vor der Primärtherapie fordern (wie viele Mikrobiologen angeregt haben), dies würde jedoch enorme Kosten verursachen und wäre im praktisch klinischen Alltag mit den bisherigen Methoden der Resistenztestung (PCR ausgenommen) nicht durchführbar, da in der Regel 3 Wochen vergehen, bis ein Ergebnis vorliegt.

### Neu-Entwicklungen in der Primär- und Sekundärtherapie

Kurz nacheinander wurden 1998/2002 (29, 30) durch den Autor dieses Beitrags sowie

Tab. 3 Meta-Analysen: Eradikationsergebnisse mit nicht-Bismuth-basierten Vierfachregimen im direkten Vergleich zur Tripletherapie.

Eradikationstherapie	Literatur	Quadrupel Therapiearm	Triple Therapiearm	ARR	NNT
Sequenzielle Tx	Jafri NS et al. Ann Intern Med. 2008; 148: 923–931	93,4% (95%-CI: 91,3–95,5%)	76,9% (7 – 10 Tage) (95%-CI: 71,0–82,2%)	–16,5%	6,3
Sequenzielle Tx	Tong JL et al. J Clin Pharm Ther. 2009; 34: 41–53	93,5%	76,1% (7 Tage)	–17,4%	5,8
		92,4%	79,2% (10 Tage)	–13,2%	7,6
Gleichzeitige Tx	Essa AS et al. Helicobacter. 2009; 14: 109–118	90,8% (95%-CI: 86,8–93,6%)	79,0% (7 Tage) (95%-CI: 67,8–87,1%)	–11,8% (95%-CI: 3,8–19,8%)	8,5

ARR: absolute Risikoreduktion; NNT: Number needed to treat

**Tab. 4** Assoziation von klinischen Risiko-Faktoren mit Therapieversagen – ausgenommen Antibiotika-Resistenz.

Parameter	OR/RR (95%-CI)	ARD	NNT
Standard vs. Hochdosis PPI (Ome-/Panto-/Esomeprazol)	1,09 (1,01 – 1,16)	8%	12
7- vs. 10/14-tägige Triple-Therapie	1,05/1,07 (PPI-A-C)	4% (PPI-A-C)	25
	---/1,08 (PPI-M-C)	5% (PPI-M-C)	20
3- vs. 7-tägige Triple Therapie (PPI-A-C Regime)		39%	3
EM vs. Het/Hom-PM Allele – CYP2C19-Status in Triple-Therapieregimen	4,3 PM-Ome	14–30% Ome	(3-13)
	3,2 het-EM-Ome		
	3,1 PM-Lanso 2,0 het-EM-Lanso	8–13% Lanso	
PPI-Vorbehandlung vs. keine in Triple-Therapie	1,0	0,1%	1000
Rauchen vs. Nichtrauchen	2,0 (1,6 – 2,5)	8%	12
Quadruple vs. Levofloxacin-haltige Triple-Regime	1,7 (0,8–3,7) 1,4 (1,3–1,6)	11%	9
7- vs. 10-tägige Levofloxacin Triple-Therapie	1,8 (1,3–2,5)	8 (–19)%	12
Kein Adjuvans vs. Probiotics	1,8 (1,3–2,5)	9%	11
NUD- vs. PUD-Diagnose (kann durch Rauchen, Alter und CagA-Status bedingt sein)	1,8 (1,5–2,2)	12%	8
Alter >60 vs. <60 Jahre	1,7 (1,4–2,1)	9%	11
CagA-negative vs. -positive H.pylori-Stämme	2,0 (1,6–2,4)	11%	9

Suzuki T et al. APT 2006; 24: 273–280. Zhao F et al. Helicobacter 2008;13: 532–541. Villoria A et al. APT 2008; 28: 868–877. Fuccio L et al. Ann Intern Med 2007;147: 553–562. Padol S et al. AJG 2006; 101:1467–1475. Suzuki T et al. AJM 2006; 119: 217–224. Janssen M et al. APT 2005; 21: 341–345. Broutet N et al. APT 2003; 17: 99–109. Treiber G Z Gastroenterol 2000; 38: 807–812.

2000 durch Zullo et al. zwei neue Regime beschrieben (31), denen beiden gemeinsam ist, dass es sich um eine weitere (nicht-Bismuth-haltige) Quadrupeltherapie handelt. In beiden Regimen kommt eine Kombination aus PPI-Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazol zum Einsatz. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass im einen Fall alle Substanzen *gleichzeitig* für 7 Tage gegeben werden („concomitant“), während im Ansatz der italienischen Gruppe die Therapie in 2 Phasen von jeweils 5 Tagen Dauer (PPI-Amoxicillin und PPI-Clarithromycin-Metronidazol) aufgespalten wird (*sequenzielle* Gabe, wie bereits 1996 erstmalig vorgeschlagen). Sinn dieser Vierfachtherapien ist die Ausnutzung eines Effekts der Resistenzmodulation durch zu-

sätzliche Antibiotikagabe wie auch die Erhöhung der *A-priori*-Wahrscheinlichkeit, wenigstens 2 wirksame Antibiotika im Regime zu haben, zumal für Amoxicillin kaum Primärresistenzen/Resistenzinduktionen gesehen wurden. Damit werden in jüngsten Metaanalysen konstant  $\geq 90\%$  H.pylori-Eradikation erreicht (► Tab. 3). Im ersten direkten Vergleich scheinen beide Regime äquieffektiv (32–36).

Weiterhin wurden neue Regime zur Sekundärtherapie entwickelt (gyrasehemmerhaltige- sowie rifabutinhalte-Tripletherapie mit PPI-Amoxicillin), die jeweils Erfolgsraten von zirka 75–80% aufweisen (16) und damit der Bismuth-Quadrupeltherapie ebenbürtig sind.

## Vorschläge der Therapieleitgruppe

Die S3-Therapieleitgruppe hat daher im Rahmen des Consensus vorgeschlagen, die Empfehlungen für die Primär-/und Sekundärtherapie entsprechend zu überarbeiten, sodass eine kumulative HPER-Rate von 98% bereits mit 2 Behandlungen, statt wie bisher mit 3 Behandlungen erzielt werden könnte (37). Weiterhin ist durch die Auswahl der Therapieschemata für die Primär- und Sekundärtherapie sichergestellt, dass durch den Wechsel der Substanzklassen der Antibiotika (für Amoxicillin nicht notwendig), nicht-kreuzresistente Regime verwendet werden. Somit ist theoretisch eine Resistenztestung erst nach dem 2. Eradikationsversagen zwingend indiziert, kann aber natürlich auch bereits nach dem 1. Misserfolg zur Anwendung kommen. Die entsprechenden Regime sind mit den zugehörigen Dosierungen und Therapiedauern in der ► Tabelle 5 kurz zusammengefasst (23).

## An Besonderheiten verdient Beachtung – Tipps und Tricks für die Praxis

Für alle Therapieempfehlungen gilt, dass die Beachtung zahlreicher Begleitfaktoren über den Erfolg einer HPER mit entscheidet; diese detailliert zu erläutern, würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen. ► Tabelle 4 listet diese in Ihrer Wertigkeit auf. Die Basis dafür sind einzelne Metaanalysen (38–49). Bislang nie ausreichend prospektiv geprüft wurde die naheliegende Schlussfolgerung, dass ungünstige klinische Einflussgrößen individualisiert behandelt werden. So kann man sich konsequenterweise vorstellen, dass zum Beispiel eine 30-jährige Raucherin, mit funktioneller Dyspepsie besonders von einer Quadrupeltherapie oder Tripletherapie mit längerer Behandlungsdauer (10–14 Tage) profitieren könnte.

Schwer zu beziffern ist der Faktor Compliance. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass eine weniger als 5-tägige Tripletherapie oder weniger als 3-tägige Quadrupeltherapie mit Eradikationsraten von unter 50% vergesellschaftet ist (50). Wichtig ist auch, dass nur die Substanzen inner-

Tab. 5 Zusammengefasste deutsche S3-Leitlinie: H.pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit.

<b>„1. Linie“</b>	<b>Sequenzielle oder gleichzeitige Quadrupel Tx für 7 Tage, alternativ Triple-Therapie (PPI-A-C oder PPI-M-C**) für 7 Tage in Niedrigrisikopatienten (siehe Tab. 4)</b>
<b>Dosierung 1. Linie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triple-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– PPI* 1-0-1 / Clarithromycin 250–500 mg 1-0-1 zusammen mit Amoxicillin 1 g 1-0-1 <u>oder</u> Metronidazol 400 mg 1-0-1</li> </ul> </li> <li>• Gleichzeitige Quadruple-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– PPI* 1-0-1 / Clarithromycin 250–500 mg 1-0-1, zusammen mit Amoxicillin 1 g 1-0-1 <u>und</u> Metronidazol 400 mg 1-0-1</li> </ul> </li> <li>• Sequenzielle Quadruple-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1 g 1-0-1 (Tag 1-5), dann PPI* 1-0-1 / Clarithromycin 500 mg 1-0-1 / Metronidazol 400 mg 1-0-1 (Tag 6-10)</li> </ul> </li> </ul>
<b>„2. Linie“</b>	<b>PPI-Amoxicillin-Levofloxacin Tx für 10 Tage,</b>
	alternativ Rifabutin plus Levofloxacin im Falle von Amoxicillinallergie; PPI-A-M für 10 Tage, falls PPI-A-C in 1. Linie; (PPI-Amoxicillin-Rifabutin falls Levofloxacin Resistenz wahrscheinlich oder nachgewiesen)
<b>(„3. Linie“)</b>	<b>PPI-Amoxicillin-Rifabutin für 10 Tage oder Hochdosis Dualtherapie (PPI-Amoxicillin) für 14 Tage</b>
<b>Dosierung 2./3. Linie</b>	PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1 g 1-0-1 / Levofloxacin 500 mg 1-0-0
	PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 1 g 1-0-1 / Rifabutin 300 mg 1-0-0 oder 150 mg 1-0-1
	PPI* 1-0-1 / Amoxicillin 750 mg-1 g 1-1-1 / Metronidazol 400 mg 1-1-1
	PPI*** 40 mg 1-1-1 / Amoxicillin 750 mg-1 g 1-1-1

\*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg; \*\*PPI-M-C im Fall von Amoxicillinallergie;

\*\*\*nur Studien mit Omeprazol verfügbar

halb einer Antibiotikaklasse verwendet werden, welche auch in Studien als erfolgreich geprüft wurden. Beispiele für wirksame vs. nicht-wirksame Vertreter der jeweiligen Klasse sind (16):

- für Makrolide: Clarithromacin vs. Erythromycin
- für Fluorochinolone (Gyrasemmer): Levofloxazin vs. Ciprofloxazin

- für Tetrazykline: Tetrazyklin vs. Doxyzyklin
- für Nitrofurane: Furazolidone vs. Nitrofurantoin

Hingegen können nach derzeitigem Kenntnisstand alle PPI ohne Ausnahme in äquieffektiver Dosierung (► Tab. 5) untereinander ausgetauscht werden.

### Zusammenfassung und Ausblick

Die H.pylori-Infektion bleibt eng mit der gastroduodenalen Ulkuskrankheit verknüpft, wenngleich ihre Bedeutung in den vergangenen Jahren kontinuierlich abnimmt und die der ASS/NSAR-induzierten Genese zunimmt. Die Indikationen zur Eradikation sind klar definiert, die Diagnostik hinreichend standardisiert. Leider ist eine therapeutische oder prophylaktische Impfung weiterhin in großer Ferne.

Der größte Fortschritt ist – neben Erkenntnissen in der H.pylori-Grundlagenforschung – in der Therapie durch beharrliche Evolution erreicht worden. Hier wurde in der deutschen S3-Leitlinie weltweit einmalig ein Paradigmenwechsel eingeleitet, wenngleich dieser nicht vollständig und konsequent vollzogen werden konnte, da sich keine Mehrheit fand,

die bisherigen Tripleregime in der Erstlinientherapie ganz zu verbannen. Dennoch zeichnet sich bereits in den USA ab, dass dort – getreu dem Motto „das Bessere ist der Feind des Guten“ – ebenfalls ein Wechsel zugunsten der sequenziellen Vierfachtherapie eingeleitet wurde (51). Der Versuch, sequenzielle Regime mit anderen Kombinationen (zum Beispiel mit Gyrasemmern) zu variieren, scheint weniger erfolgversprechend.

Letztlich bleibt für den klinischen Alltag neben allen Neuentwicklungen viel entscheidender, bestehende Erkenntnisse konsequent umzusetzen, als nur auf Verbesserungen in Diagnostik und Therapie zu warten. Insofern ist die neue S3-„Leitlinie“ ein hoffentlich erfolgreiches Unterfangen, gebündeltes Wissen zu transferieren.

### Literatur

1. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8): 1808–1825.
2. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133(3): 985–1001.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6): 772–781.
4. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. *Z Gastroenterol* 2009; 47(12): 1230–1263.
5. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175–1186.
6. Treiber G, Kist M, Klotz U, Peitz U, Malfertheiner P. Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion: Klinische, mikrobiologische und pharmakologische Aspekte. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(26): A1883 ff.
7. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Jr., Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *Jama*; 303(17): 1723–1728.
8. Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50(4): 460–464.
9. Treiber G, Klotz U. *Ulkuetherapeutika* 2008.

10. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 414–424.
11. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut* 2006; 55(6): 775–781.
12. Zavros Y, Merchant JL. Modulating the cytokine response to treat *Helicobacter gastritis*. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(3): 365–371.
13. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol* 2010; 45(1): 1–8.
14. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151(2): 121–128.
15. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008; 13(1): 56–61.
16. Treiber G, Malfertheiner P, Klotz U. Treatment and dosing of *Helicobacter pylori* infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(3): 329–350.
17. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(8): 1932–1937; quiz 8.
18. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56(5): 631–636.
19. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(9): 1082–1089.
20. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*; 2010; 16(7): 886–896.
21. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113(6): 1231–1240.
22. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection – a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7): 857–864.
23. Treiber G. M1118 Influencing factors for treatment success of *Helicobacter pylori* infection – a compiled review of meta-analyses. *Gastroenterology* 2010; 138, (Suppl. 1[5]): S-335-D-6.
24. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(2): 145–148.
25. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008; 68(6): 725–736.
26. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5(6): 321–331.
27. Buzas GM, Jozan J. First-line eradication of *H pylori* infection in Europe: a meta-analysis based on congress abstracts, 1997–2004. *World J Gastroenterol* 2006; 12(33): 5311–5319.
28. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 65–73.
29. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3(1): 54–58.
30. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002; 162(2): 153–160.
31. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6): 715–718.
32. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14(2): 109–118.
33. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(1): 41–53.
34. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148(12): 923–931.
35. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2010; 8(1): 36–41.e1.
36. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(12): 3069–3079; quiz 1080.
37. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first- and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 21–25.
38. Ammon S, Treiber G, Kees F, Klotz U. Influence of age on the steady state disposition of drugs commonly used for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6): 759–766.
39. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy – results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(1): 99–109.
40. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(3): 343–357.
41. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 553–562.
42. Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4): 341–345.
43. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *The Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1467–1475.
44. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(1): 45–53.
45. Schwab M, Schaeffeler E, Klotz U, Treiber G. CYP2C19 polymorphism is a major predictor of treatment failure in white patients by use of lansoprazole-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(3): 201–209.
46. Sugimoto M, Graham DY. High-dose versus standard-dose PPI in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(3): 138–139.
47. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2): 273–280.
48. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7): 868–877.
49. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13(6): 532–541.
50. Treiber G. Treating *H. pylori* shorter than one week – a real future perspective? *Z Gastroenterol* 2000; 38(9): 807–812.
51. Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 26–30.