

1. Einleitung

1.1. Helicobacter pylori und Ulkuserkrankung

1.1.1. Die Bedeutung von Helicobacter pylori und der Magensäuresekretion bei der Entstehung von Ulkuserkrankungen

Bereits im Jahre 1874 wurden in der Pathologie bei Autopsien in Geweben des menschlichen Magens spiralförmige, gramnegative Stäbchenbakterien gefunden. Da sie aufgrund ihrer Wachstumsbedingungen und lichtmikroskopischen Morphologie den Campylobacterbakterien ähneln, wurde das Bakterium zunächst „Campylobacter pylorides“ genannt.

Im Rahmen weiterer mikrobiologischer Forschungsarbeiten zeigten sich dann aber erhebliche Unterschiede im Vergleich zu den anderen Campylobacterarten. Durch die morphologischen und biochemischen Charakteristika dieses Bakteriums, wie zum Beispiel typische Koloniemorphologie, stark positiver Ureasetest, positive Katalase und andere Identifikationsmerkmale, konnte das Bakterium gegenüber den anderen Campylobacterbakterien abgegrenzt werden. Die Prädilektionsstelle des Bakteriums im Pylorus des Magens und die helicale Morphologie gaben dem Bakterium seinen neuen Gattungsnamen „Helicobacter pylori“.

Wichtige Virulenzfaktoren des H.pylori, wie z.B. die Produktion großer Mengen an Urease, der hohe Grad an Motilität sowie die Fähigkeit zur Adhärenz an Epithelzellen, sind markante Eigenschaften, die es dem Bakterium ermöglichen, im sauren Milieu des Magens zu überleben, die Mukusschicht zu durchdringen und die Magenschleimhaut zu kolonisieren. Über spezifische Antigenstrukturen des Magenepithels im Sinne eines Rezeptors wurde eine spezifische Adhärenz des H.pylori beobachtet. Die von H.pylori besiedelten Bereiche außerhalb des Magens finden sich vorwiegend im Duodenum, selten jedoch im Ösophagus, oder im Meckelschen Divertikel. Der Abbau von Harnstoff zu Ammoniak und CO₂ durch die Urease führt konzentrationsabhängig zur intrazellulären Vakuolisierung der Magenschleimhautepithelien. Das heißt, über zytotoxische, ureaseabhängige Substanzen von H.pylori kommt es zur Zellschädigung und über die immunologische Reaktion zur sogenannten „slow bacterial infection“. Der Schädigungsgrad an der

Mukosa wird vor allem durch einen stammspezifischen Unterschied in der Virulenz von H.pylori und durch wirtsinhärente Faktoren bestimmt. Daneben spielen das Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion sowie umweltabhängige Faktoren und die Lebensführung des Menschen für die Ausprägung der Krankheit eine Rolle.

Die Wiederentdeckung und erfolgreiche Isolierung des Keims H.pylori durch Marshall und seine Mitarbeiter im Jahre 1983 brachten einen neuen und bedeutenden Aspekt in die langjährigen wissenschaftlichen Diskussionen über die Pathogenese von Magenerkrankungen (Marshall und Warren 1984). Der Einfluß der H.pylori-Infektion auf die gastroduodenale Funktion ist durch die ausgeprägte Entzündung der Magenschleimhaut und der des Duodenum zu erklären. Die Studie von Sipponen und Hyvärinen (1993) zeigt bei H.pylori-Infektionen eine gestörte Gastrinfreisetzung bei einer ausgeprägten Entzündung der Magenschleimhaut im Antrumbereich.

Auf der Grundlage der oben erwähnten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Pathogenität des H.pylori-Bakteriums entstand 1988 eine ätiopathogenetisch orientierte Gastritisklassifikation, die – nach Wyatt und Dixon (1988) – die Gastritiden bezüglich ihrer Ätiologie in drei Klassen aufteilt (Wyatt 1989):

- A: Autoimmungastritis;
- B: bakteriell infektiöse Gastritis;
- C: chemisch induzierte Gastritis.

H.pylori führt zur sogenannten B-Gastritis, der mit 80 Prozent am häufigsten auftretenden Gastritisform, die bei Chronifizierung zur peptischen Ulkuserkrankung führen kann. Im Jahre 1990 wurde das Sydney-System entwickelt, das eine endoskopische und histologische Klassifikation der Gastritis mit Graduierung unter Berücksichtigung der topographischen und ätiologischen Kriterien der Gastritisdiagnose ermöglicht. Empirische Studien zeigten durch die weiterentwickelte, differenziertere Diagnostik und Kenntnis der oben dargestellten Pathogenität von H.pylori den Zusammenhang zwischen der Infektion und H.pylori-assoziierten Erkrankungen. Als wesentlicher Faktor für die Entstehung des Ulcus ventriculi und des Ulcus duodeni gilt heute die Helicobacter-Infektion, die bei 90-95 Prozent der Patienten mit Ulcera duodeni und bei etwa 75 Prozent mit einem Ulcus ventriculi zu finden ist. Hinsichtlich der Pathogenese des peptischen Ulkus steht nach

wie vor fest, daß es ohne sauren Magensaft kein peptisches Ulkus gibt. In einer klinischen Follow-up-Studie von Sipponen et al. (1990) zeigte sich, daß das Risiko, ein Ulcus duodeni zu bekommen, bei einer H.pylori-positiven Gastritis zwanzigmal größer ist als bei einer normalen Antrumschleimhaut. Daß nur 20 Prozent der Patienten mit einer H.pylori-Gastritis ein peptisches Ulkus entwickeln, hängt sowohl von der unterschiedlichen Pathogenität der Helicobacterstämme als auch von der Disposition der infizierten Person ab.

Die Studien von Marshall et al. (1985), Marshall und Warren (1984), Ormand et al. (1991) und Talley (1988) zeigen die evidente Bedeutung der H.pylori-Infektion für chronische, nichtspezifische Gastritis. Eine große Anzahl anderer Studien sehen die Prävalenz der H.pylori-assoziierten Gastritis bei der „Non-Ulcer-Dyspepsie“ bei 30–70 Prozent.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß allein eine Infektion mit H.pylori weder zu einer Ulkuserkrankung noch zu einem Magenkarzinom führt. Für die Entstehung der Ulkuserkrankung ist die H.pylori-Infektion jedoch als wesentlicher pathogener Faktor anerkannt. Der Erfolg der Eradikationstherapie im Hinblick auf eine Reduzierung der Rezivratensprechen für das Modell. Die H.pylori-positive Gastritis bildet die Grundlage für eine Reihe von möglichen benignen Folgekrankheiten wie die der chronischen Erosionen und der Ulcus duodeni et ventriculi (Komjatzny 1928). Die oben gemachten Ausführungen verweisen folgerichtig auf einen Paradigmenwechsel im Hinblick auf die Genese von Ulkuserkrankungen. Aus den bisher gewonnenen Erkenntnissen leitet sich somit auch ein anderes therapeutisches Vorgehen ab, als es bislang üblich war. Das heißt, die antazide Therapie wird durch eine antibiotische Therapie ergänzt.

1.1.2. Der Einfluß von Helicobacter pylori auf die Magensäuresekretion

Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen der Magenschleimhaut bei H.pylori-infizierten Personen (vgl. Malfertheiner 1994, Tabelle 1., S. 12, und Tabelle 2., S. 15) ist auch eine Veränderung bezüglich des Gastrins und des Pepsinogens zu verstehen. Die Arbeiten von Graham et al. (1990) und Levi/Beardshall et al. (1989) zeigen eine signifikant erhöhte Freisetzung von Gastrin nach einer Testmahlzeit bei H.pylori-positiven Erwachsenen im Vergleich zu nichtinfizierten Personen,

wohingegen die basale Gastrinfreisetzung sich dabei nicht veränderte. Zudem fand sich eine Normalisierung der Gastrinfreisetzung nach Eradikation des H.pylori (Mc Coll et al. 1991; Smith et al. 1990).

1.1.3. Nachweismethoden der Helicobacter pylori-Infektion

Ein breites Spektrum an invasiven und nichtinvasiven Nachweismethoden der H.pylori-Infektion ist seit 1984 entwickelt worden (vgl. Duane et al. 1994; Labenz / Gyenes et al. 1993; Lin et al. 1992; Warren 1983; Westerbloom 1993) und es zeigte sich, daß der direkte Nachweis des H.pylori-Keims über eine Magenbiopsie mit anschließender mikrobiologischer, histologischer und biochemischer Aufbereitung ein Diagnostikum darstellt, durch das bei symptomatischen Patienten eine H.pylori-assoziierte Erkrankung (Entzündung, Ulkus, Malignom) festgestellt werden kann. Als Screening-Methode und als Mittel der Verlaufskontrolle nach der Behandlung einer H.pylori-assoziierten Erkrankung bieten sich aber die nichtinvasiven Nachweismethoden an, wie z.B. die serologische Antikörper-Titer-Bestimmung und der C₁₃-Harnstoffatemtest. Sie haben den Vorteil einer geringen Belastung des Patienten, einer guten Compliance sowie einer einfachen und schnellen Durchführbarkeit der Testverfahren. Zudem wiesen die bislang erfolgten Testergebnisse sehr gute Qualitätskriterien auf. Weitere Studien bewiesen eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Antikörper-Titer bzw. der Größe der Atemtestwerte und dem Grad der Besiedlung bzw. dem Grad der entzündlichen Veränderungen der Magen-Darmschleimhaut (Bazzoli et al. 1994; Duane et al. 1994; Granberg et al. 1993; Kreuning et al. 1994; Meyer et al. 1991).

Die nichtinvasiven Nachweisverfahren nehmen auch im Vorfeld der Diagnostik einen immer wichtigeren Stellenwert ein, da sich die Indikation zur Behandlung der chronischen H.pylori-Infektion erweitert hat und schon bei Anwesenheit des Keims und einer entsprechenden klinischen Symptomatik diskutiert wird, eine Behandlung einzuleiten (vgl. Malfertheiner 1994).

1.2. Die kombinierte Anwendung von Amoxicillin und Omeprazol zur Behandlung Helicobacter pylori-assoziiierter Erkrankungen

1.2.1. Therapie von Helicobacter pylori-positiven Ulkuspatienten

Ziel der Behandlung H.pylori-assoziiierter Erkrankungen ist die Eradikation des Keims und somit die Reduzierung der Rezidivraten der peptischen Ulcera bis hin zur Heilung. Im Sinne einer Präventivmaßnahme verhindert die Eradikation des Keims bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden ohne manifeste Erkrankung eine Chronifizierung der H.pylori-Infektion und damit die sich hieraus ergebenden Folgeerkrankungen.

Die bisherigen Versuche der Eradikation durch eine Monotherapie mit Antibiotika, Antazida, H₂-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren, mukosaprotektiven Medikamenten und Wismutpräparaten erwiesen sich als unzureichend (siehe hierzu Malfertheiner 1994, S.22-38, Tabellen 5. und 6.). Wismutpräparate, Antibiotika (Amoxicillin, Ofloxacin, Furazolidon) und Protoneninhibitoren als Monotherapie führen lediglich zur Suppression, nicht jedoch zu einer ausreichenden Eradikation des Keimes. Die Ergebnisse der Studien von Oderda et al. (1989) und Weil et al. (1988) wiesen bei einer Zweifach-Kombination, bestehend aus Wismutsalz und einem Antibiotikum, bzw. aus zwei Antibiotika, eine hohe Eradikationsrate von 72–94 Prozent auf; dieses Ergebnis konnte aber durch zahlreiche weitere Studien nicht bestätigt werden (vgl. Malfertheiner 1994). Die aufwendige Tripeltherapie mit Wismutsalz, Metronidazol und Tetrazyklin (Borody et al. 1988, 1992) zeigte zwar eine Eradikationsrate von 96 Prozent der behandelten Patienten, dies aber nur um den Preis einer langen Behandlungsperiode, eines patientenunfreundlichen Einnahmemodus und erheblicher Nebenwirkungen (Nebenwirkungsrate von 10–25 Prozent) (vgl. Malfertheiner 1994). Die Ergebnisse der Studien der Dualtherapie versus Tripletherapie (Chu et al 1998, Laine et al 1997, Sung et al 1996, Thijis et al 1996, Delchier et al 1996) zeigen eindeutig, daß die Dualtherapie nicht die primäre Therapie zur Behandlung H.pylori positiver Ulkuskrankheit darstellt. Die Kombination von Omeprazol und Amoxicillin bei Hinzufügen von Metronidazol oder Clarithromycin

scheint die effizienteste Therapie zu sein, die Eradikationsraten bis zu 95% aufwies. Auch bei der Kombination von Wismuth, Metronidazol und Tetrazyclin zeigten sich Eradikationsraten bis zu 83,6%. Amoxicillin wird aber immer noch eins der bevorzugten Antibiotika bleiben, da es bislang keine Resistenzen gegen H.pylori entwickelt hat.

1.2.2. Vorteil der kombinierten Anwendung von Amoxicillin und Omeprazol bei Helicobacter pylori-assoziierten Ulkuserkrankungen

Weitere vergleichbare kontrollierte, randomisierte und doppelblind angelegte Studien (Bayerdörffer et al. 1993; Fiocca et al. 1992; Penston 1994; Rune et al. 1993; Unge und Ekström 1993; Unge et al. 1992, 1993) zeigen, daß die kombinierte Therapie mit hochdosiertem Omeprazol und Amoxicillin ein Therapieschema ist, das eine rasche Ulkusheilung (Heilungsrate von bis zu 100 Prozent) und eine hohe Eradikationsrate von bis zu 94 Prozent von H.pylori ermöglicht. Trotz der o.g. Ergebnisse der Tripletherapie, bleibt Amoxicillin kombiniert mit Omeprazol die wichtigste Dualtherapie in der sekundären Therapieauswahl, da bislang weder primär amoxicillinresistente Helicobacter pylori-Stämme bekannt sind, noch traten während der Therapie Resistenzen auf. Außer der bekannten Penicillinallergie führte die Gabe von Amoxicillin zu keinen relevanten Nebenwirkungen (Nebenwirkungsrate von 3 Prozent); darüber hinaus konnte eine sehr gute Compliance seitens der Patienten verzeichnet werden.

1.2.3. Pharmakologische und mikrobiologische Aspekte der kombinierten Anwendung von Omeprazol und Amoxicillin

Den erfolgreichen Eradikationsstudien von Bayerdörffer et al. (1993), Fiocca et al. (1992), Rune et al. (1993) und Unge et al. (1992, 1993) mit der kombinierten Anwendung von Amoxicillin und hochdosiertem Omeprazol stehen die weniger erfolgreichen Ergebnisse der Monotherapien mit Antibiotika, Wismutsalzen, Antazida, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Wismutpräparaten sowie die der kombinierten Anwendung eines Antibiotikums und eines H₂-Antagonisten, bzw. der Kombination

von Wismut und einem Antibiotikum, gegenüber. Mögliche Erklärungen zu der Frage, warum die kombinierte Gabe eines Penicillinderivates mit einem Protonenpumpenblocker solch erfolgreiche Ergebnisse liefert, werden im folgenden ausgeführt.

Basierend auf den Studien von Sjostedt et al. (1994) und Labenz/Gyenes/Rühl et al. (1993) über die kombinierte Anwendung von Omeprazol und Amoxicillin bei der H.pylori-Infektion, kann von einer höheren Eradikationsrate des H.pylori ausgegangen werden, wenn ein höherer Grad an Säuresuppression erreicht wird. Folgende Erklärungsmöglichkeiten wurden für diese Ergebnisse herangezogen:

1. Durch eine Erhöhung des intragastralen pH-Wertes kommt es zu einer Verschiebung der Keimbesiedlung des Magens, wobei der H.pylori-Keim durch andere Bakterien verdrängt wird. Die Studien von Sharma et al. (1984) und Bathia et al. (1989) zeigen, daß Omeprazol über die Hypoazidität eine Überwucherung von H.pylori durch andere Keime bewirkt und somit dessen Wachstum inhibiert.
2. Eine zweite Erklärungsmöglichkeit für den synergistischen Effekt einer kombinierten Behandlung mit Omeprazol und Amoxicillin kann in der zusätzlichen bakteriziden Wirkung des Omeprazol selbst liegen. Ergebnisse der In-vitro-Studien von Paradis et al. (1990) und Suerbaum et al. (1990) zeigen eine Inhibition des H.pylori durch Omeprazol, also eine antibakterielle Wirkung. Die klinischen Studien mit hohen Dosen von Omeprazol (80 mg/die) zeigen jedoch keine Eradikation, sondern lediglich eine Suppression von H.pylori (vgl. Malfertheiner 1994).
3. Der dritte Ansatzpunkt liegt in der Überlegung, ob die Aktivität und somit die Wirksamkeit des Amoxicillin durch die zusätzliche Gabe von Omeprazol erhöht wird. Dies ist zu erwarten, wenn ein erhöhter Amoxicillinspiegel im Gewebe induziert wird. Nach Westerbloom und Duriex (1990) wurde mit der Anhebung des intragastralen pH-Wertes eine Verbesserung der Antibiotika-Aktivität und eine wirksamere Antibiotikakonzentration in der Magenmukosa gemessen.
4. Ungeklärt bleiben nach wie vor die pharmakokinetischen Zusammenhänge bei der gleichzeitigen Gabe von Omeprazol und Amoxicillin. Paulsen et al. (1989) haben bei unbekanntem H.pylori-Status der Probanden und ohne 24 h-pH-Messungen eine rein pharmakokinetische Untersuchung vorgenommen, um die Interferenz

zwischen 1x1000 mg Amoxicillin und 1x20 mg Omeprazol zu untersuchen. Während jedoch andere Derivate des Ampicillin bei pH-Werten um 6–7 vor intestinaler Resorption hydrolysiert werden und somit eine reduzierte Bioverfügbarkeit zur Folge haben (Sommer et al. 1984), zeigt die Studie von Paulsen et al. (1989) keine signifikante Veränderung der „Area under the curve“ (AUC) des Amoxicillin im Sinne einer Veränderung der Bioverfügbarkeit bei gastraler Hypazidität. Bei der genannten Studie von Paulsen et al. (1989) konnte keine pharmakokinetische Interaktion von 2x500 mg Amoxicillin und 1x20 mg Omeprazol nachgewiesen werden. Durch eine 2 x tägliche Einnahme von Omeprazol könnte ein intragastrales pH-Optimum erzielt und somit die antimikrobielle Aktivität des Amoxicillin optimiert werden. Bei erhöhter Omeprazoldosierung sind diese pharmakokinetischen Daten bislang noch nicht erhoben worden. Ein eventueller Effekt des Amoxicillin auf die Pharmakokinetik von Omeprazol ist bislang ebenfalls unbekannt.