



INFORMATIONSBLETT MOLEKULARE PATHOLOGIE

HELICOBACTER PYLORI

ERREGER

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives, mikroaerophiles, spiralförmig gekrümmtes Bakterium, das durch seine Geißeln gut beweglich ist und v. a. die Magenschleimhaut infiziert.

Spezielle Anpassungen ermöglichen dem erst 1982 entdeckten Organismus die Besiedelung des sauren Milieus des Magens.

Mit Hilfe seiner Korkenzieher-artigen Form und der Geißeln kann *H. pylori* in und unter die Magenschleimbarriere eindringen, wo das Bakterium vor der Magensäure geschützt ist.

H. pylori ist in der Lage durch die enzymatische Prozessierung von Harnstoff zu alkalischem Ammoniak mittels freigesetzter Urease sein eigenes, neutrales Mikromilieu zu schaffen, in dem die Bakterien optimale Wachstumsbedingungen haben.

Weiterhin helfen Adhäsionsstrukturen bei der Anbindung an die Epithelzellen.

INFEKTION

Nach wahrscheinlich fäkal-oral oder oral-oraler Übertragung besiedelt der Erreger zunächst die Antrum cardiacum, um sich dann aboral über Cardia und Antrum pyloricum mit Hilfe der Geißeln auszubreiten. Der enge Kontakt von Kindern mit *H. pylori*-infizierten Familienangehörigen stellt den wichtigsten Übertragungsweg dar. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in Deutschland liegt zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene) und ist deutlich höher bei Immigranten (36%-86%).

KLINIK

Die *H. pylori*-Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis. Mögliche Komplikationen oder Folgeerkrankungen sind: die gastroduodenale Ulkuskrankheit, das distale Adenokarzinom des Magens, das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT (mucosa-assoziiertes lymphoid tissue) und das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) des Magens. Die Untersuchung auf eine Infektion mit *H. pylori* ist daher heute ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik von Magenkrankheiten.

Pathomechanismen

H. pylori greift auf sehr komplexe Weise in die biochemischen Vorgänge der Mucosa ein. Dabei interferieren eine Reihe *H. pylori*-codierter Proteine mit verschiedenen Signalwegen der Körperzellen und modulieren u. a. die Proliferation, Differenzierung, Adhäsion, Exkretion und Apoptose¹. Diese komplexen Interaktionen können bis zu Neoplasien wie Magenkarzinomen führen.

Gastroduodenale Ulkuskrankheit

H. pylori sezerniert verschiedene Mucosa-schädigende und proinflammatorische Toxine. Dies führt zu einer vermehrten Gastrin- und in Folge zur übermäßigen Magensäureproduktion, welche die Mucosa weiter schädigt. Die Folge sind Ulceration und Metaplasien, die wiederum leicht von *H. pylori* zu besiedeln sind. Gewöhnlich sind Patienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit nach einer *H. pylori*-Eradikation beschwerdefrei.

Magenkarzinom

Eine *H. pylori*-Infektion erhöht das Risiko ein distales Magenkarzinom zu entwickeln um den Faktor 2-3 und ist mit den Magenkarzinomen vom intestinalen und vom diffusen Typ assoziiert.

MALT-Lymphom

Die Inzidenz des MALT-Lymphoms korreliert mit der Prävalenz des *H. pylori*. Das relative Risiko, ein primäres Magenlymphom zu entwickeln, steigt bei nachgewiesener *H. pylori*-Infektion um den Faktor 6.

THERAPIE UND RESISTENZEN

Die Therapieindikationen² bei *H. pylori* sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Gesicherte Indikationen	Wissenschaftl. Evidenz
Duodenalulcus/Magenulcus (aktiv oder nicht, einschließlich der komplizierten Ulzera)	1
Malt-Lymphom (niedrig maligne)	2
Atrophische Gastritis	2
Zustand nach partieller Magenresektion (bei Magenkarzinom, peptischem Ulcus)	3
Verwandte 1. Grades von Patienten mit Magenkrebs	3
Ratsame Indikationen	
Funktionelle Dyspepsie	2
Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)	3
Nichtsteroidale Antirheumatika	2
Patientenwunsch	4
1 = höchster Evidenzgrad; 4 = niedrigster Evidenzgrad	

Die Eradikationstherapie von *H. pylori* besteht initial aus der Kombination eines Protonenpumpenhemmers (Pantoprazol; Verminderung der Säureproduktion) mit zwei Antibiotika (Amoxicillin oder Metronidazol mit Clarithromycin). Leider ist eine Clarithromycin-Resistenz sehr häufig und korreliert mit einem Versagen der initialen Eradikationstherapie. Ein Clarithromycin-resistenter *H. pylori*-Genotyp ist bei bis zu 60% der Infizierten nach einer erfolglosen initialen Eradikationstherapie nachweisbar.

Daher sollte vor einer Eradikationstherapie eine Clarithromycin-Resistenztestung durchgeführt werden.

Wird ein Clarithromycin-resistenter Genotyp detektiert sollte als Alternative zur Triple-Therapie die sehr effektive, aber leider nebenwirkungsreichere Quadruple-Therapie (Protonenpumpenhemmer, Tetracyclin, Metronidazol, Wismutsalz) angewendet werden.

INDIKATIONEN

Verdacht auf eine *H. pylori*-Infektion, Gastritis, MALT-Lymphom, geplante *H. pylori*-Eradikation, Verifizierung einer *H. pylori*-Eradikation, Versagen einer *H. pylori*-Eradikation.

NACHWEISMETHODE

Gleichzeitiger PCR-Nachweis und Testung auf einen Clarithromycin-resistenten Genotyp^{3,4}. *H. pylori*-DNA wird über die spezifische realtimePCR-Amplifikation des 23S rRNA-Gens nachgewiesen. Eine FRET-basierte Schmelzkurvenanalyse weist Mutationen im 23S rRNA-Gen nach, die eine Bindung von Clarithromycin an die bakteriellen Ribosomen verhindern und so eine Clarithromycin-Resistenz verursachen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Betroffenes Gewebe (frisches oder Formalin-fixiert) aus PE oder OP-Präparat.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Marcus Bettstetter

LITERATUR

- 1) Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jun;10(6):403-14.
 - 2) Malfertheiner et al.: Current concepts in the management of *H. pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–80.
 - 3) Schabereiter-Gurtner et al. *J Clin Microbiol*. 2004 Oct;42(10):4512-8.
 - 4) De Francesco et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):94-100.
- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1597-604.

Dtsch Arztebl 2005; 102:A 1883–1888 [Heft 26]

LINKS

helicobacter.org, [S3-Leitlinie](#), [Wikipedia](#), [RKI](#), [Medizininfo.de](#).



INFORMATIONSBLETT MOLEKULARE PATHOLOGIE

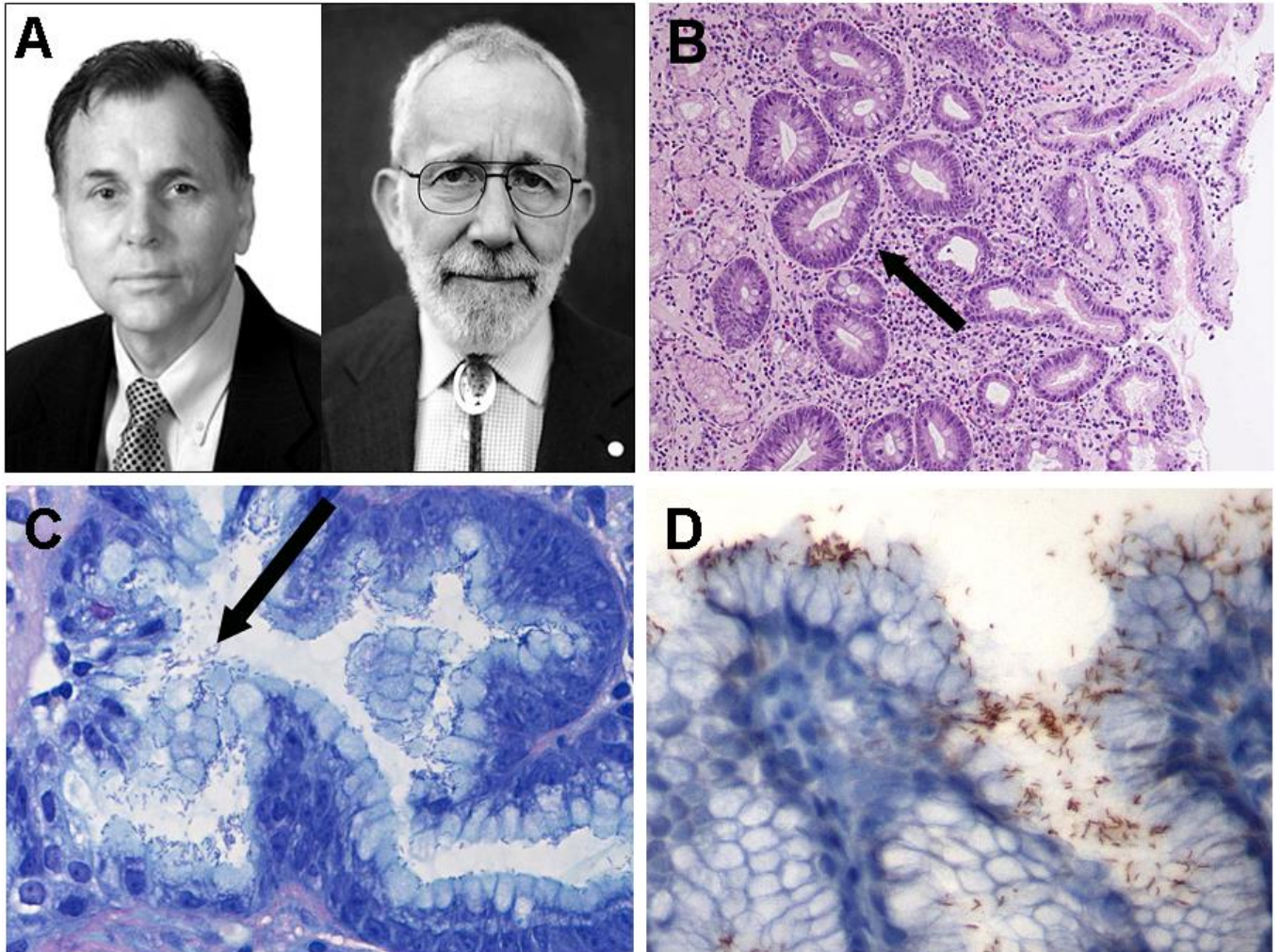


Abb. 1:

A) Erst in den 90er Jahren wurde das Bakterium *H. pylori* als Auslöser der bakteriellen Gastritis von Warren und Marshall beschrieben. Hierfür erhielten sie 2005 den Nobelpreis für Medizin.

B) Konventionelle Histologie der Magenschleimhaut mit der typischen oberflächlichen Gastritis mit einer intestinalen Metaplasie (→). [© PathoPic](#)

C) In der Giemsa C Färbung wird das schraubenförmige Bakterium gut sichtbar gemacht. Es residiert in den schleimproduzierenden Zellen (→) der foveolären Nebenzellen der Magenmukosa. [© PathoPic](#)

D) Auch mittels immunhistochemischer Färbemethoden lassen sich die Erreger *Helicobacter pylori* in der oberflächlichen Mukosa darstellen. [© PathoPic](#)

Bildquelle: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/intro.htm>