



## Laboruntersuchungen zur Diagnosestellung der Helicobacter pylori Gastritis

In der „ABC“ Klassifizierung der Gastritiden (Autoimmungastritis, bakteriell-infektiöse und chemisch induzierte Gastritis) ist die Helicobacter pylori-induzierte B-Gastritis mit 80-90 % aller entzündlichen Magenschleimhauterkrankungen die häufigste Form. Bei 99 % der Patienten mit Ulcus duodeni sowie bei 75 % der Patienten mit Ulcus ventriculi findet sich eine Helicobacter pylori (Hp) - Infektion. Weiterhin haben > 90 % der Patienten mit Magenfrühkarzinom und > 90 % der Patienten mit einem MALT-Lymphom des Magens eine Hp-Gastritis. Die Hp-Besiedlung spielt auch bei erworbenen Angioödem, der Infekturtikaria und einem Teil der Patienten mit chronischer immunthrombozytopenischer Purpura (ITP, M. Werlhof) eine Rolle.

### Pathophysiologie

Helicobacter pylori (Hp) ist ein gramnegatives, spiralförmiges, durch Geißeln bewegliches Bakterium. Der Mensch scheint das einzige Erregerreservoir zu sein. Der Infektionsweg läuft wahrscheinlich durch Schmierinfektion über eine oral-orale bzw. fäkal-orale Übertragung. Die Erstinfektion erfolgt häufig bereits im Kindesalter, wobei Menschen mit Migrationshintergrund häufiger betroffen sind. Durch zahlreiche Virulenzfaktoren (Zytotoxine und Enzyme) vermag Hp die Epithelzellen zu schädigen und eine entzündliche Reaktion auszulösen. Seine stark ausgeprägte Fähigkeit, Harnstoff zu spalten (hohe Urease-Aktivität) führt zu einer Freisetzung von Ammoniak. Ammoniak in hoher Konzentration schädigt die Mucosa auf chemischem Wege und neutralisiert die bakterizide Magensäure.

### Klinik

Auf die akute Phase der Epithelzellschädigung folgt sowohl eine lokale als auch eine generalisierte Immunantwort (IgG und IgA vermittelt). Die körpereigene Abwehr ist aber häufig nicht in der Lage, den Erreger dauerhaft zu eliminieren. Die akute Gastritis mündet in ein chronisches Stadium u. U. mit Ausbildung von Ulcerationen. Eine Gastroduodenoskopie dient der Abklärung der Dyspepsiesymptomatik und sichert gleichzeitig Material für den Hp-Nachweis. Als Sonderform tritt ausschließlich bei Kindern die „noduläre Gastritis“ mit pflastersteinartiger Magenschleimhaut auf. Häufig kommt es im Verlauf einer Hp-Gastritis zu einer Besiedlung des Duodenums, gefördert durch

peptische Duodenalschleimhauterosionen (Überschuss an Magensäure). Man geht davon aus, dass 99 % aller Ulcera duodeni und 75 % aller Ulcera ventriculi auf eine Hp-Infektion zurückzuführen sind, jedoch entwickeln sich nur aus 5 % der Hp-Gastritiden Ulcera. Hp ist von der WHO als Klasse I-Karzinogen und wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms eingestuft worden. Auch die Entstehung des malignen MALT Lymphoms wird durch chronische Hp-Infektion verursacht. Als Folge der Immunantwort transformiert die Magenschleimhaut zu einem sog. MALT-Organ (mucosa associated lymphoid tissue). Weitere Erkrankungen, bei denen ursächlich an eine Hp Beteiligung gedacht werden muss, sind die erworbenen Angioödem/ Infekturtikaria und ein Teil der Patienten mit chronischer immunthrombozytopenischer Purpura (ITP des Erwachsenen, M. Werlhof).

### Labor

Für erwachsene Kassenpatienten ist für die nicht-invasive Hp Primärdiagnostik die Serologie möglich (IgG, IgA), bei Kindern auch der Stuhl-Antigen Test.

#### 1) Serologischer Nachweis einer Hp-Infektion

Methode: ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay).

Der Nachweis von spezifischen IgG- und IgA Antikörpern kann auf eine akute oder chronische Hp-Infektion hinweisen. Da Antikörper gegen Hp verzögert auftreten und nach spontaner oder medikamentö-

ser Ausheilung lange persistieren, kann der einmalige serologische Befund eine akute Hp-Infektion nicht ausreichend erfassen. Bei negativem Antikörper-Befund sollten wiederholt Verlaufskontrollen in vierwöchigen Abständen erfolgen. Bei positivem Antikörper-Befund kann der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest eine floride Infektion sichern. Zur Einschätzung der Pathogenität bei einem chronischen Verlauf ist der Nachweis der Immunreaktion gegen Hp Virulenz-faktoren (cagA und vacA) mit dem Immunoblot von Bedeutung.

#### 2) Nachweis von Hp-Antigen im Stuhltest

Stuhltests mit monoklonalem ELISA weisen Hp-Antigen nach. Diese Tests sind besonders für die Primärdiagnostik bei Kindern geeignet. Sie sind außerdem auch bei Kassenpatienten zur Kontrolle des Erfolgs einer Eradikationstherapie bei Kindern und Erwachsenen zugelassen (frühestens 4 Wochen nach Ende der Therapie), ebenfalls zum Ausschluss einer Reinfektion. Die eingesetzten Tests sind in Sensitivität und Spezifität dem <sup>13</sup>C-Atemtest vergleichbar und damit eine gleichwertige, leicht durchzuführende Option.

#### 3) Kulturell mikrobiologischer Nachweis von Helicobacter pylori

Die mikrobiologische Diagnostik erfordert eine Gastroduodenoskopie mit einer Magen-Antrum- und Korpusbiopsie. Hp kann bei Verwendung eines speziellen Transportmediums auch im Labor angezüchtet werden. Dieses ermöglicht eine

Resistenzbestimmung, die vor allem bei Therapieversagen sinnvoll ist.

**4) <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest**

(Testdurchführung s. Seite 3)

Dieser Test beruht auf der hohen Ureaseaktivität von Hp. Der nüchterne Patient erhält oral <sup>13</sup>C markierten Harnstoff, ein stabiles, nicht radioaktives Isotop. Hp spaltet Harnstoff, wobei <sup>13</sup>CO entsteht. Dieses wird von 2 der Magenmucosa resorbiert, gelangt in die Blutbahn und wird über die Lunge ausgeatmet. Mit einem Massenspektrometer wird der relative Anstieg von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> /<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> gemessen. Vorteile des <sup>13</sup>CO-Harnstoff-Atemtests sind die Schonung des Patienten (Pädiatrie), die beliebige Wiederholbarkeit z. B. für Verlaufskontrollen nach Therapie und die objektive Beurteilung des Ausmaßes der Hp-Besiedlung. Säureblocker müssen mindestens 2 Wochen vor dem Test abgesetzt werden, nach Eradikations- oder sonstiger Antibiotikatherapie sollten 4 Wochen vergangen sein.

**Indikation**

Der Antikörper-Test kann als Screening bei V.a. chronische Hp Infektion eingesetzt werden, wenn eine Gastroduodenoskopie und der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest nicht möglich oder erwünscht sind. Außerdem kann die Serologie zum Nachweis von Virulenzfaktoren und bei epidemiologischer Fragestellung nützlich sein; z. B. bei der Beurteilung der Durchseuchungssituation in einer Familie, einem Kindergarten etc. Die Serologie ist zur Sicherung des Therapieerfolges nicht geeignet, da ein signifikanter Titerabfall erst nach 4-6 Monaten zu erwarten ist und bei manchen Patienten trotz erfolgreicher Eradikation ausbleibt. Für die Abklärung eines gastritischen Beschwerdebildes hat jede der Nachweismethoden ihren eigenen Stellenwert. Die Gastroduodenoskopie bietet den Vorteil, neben dem Hp-Nachweis makroskopisch den Zustand der Magenschleimhaut beurtei-

len, Material für die Histologie gewinnen und dadurch evtl. Folgekrankheiten wie Ulcera, Metaplasien, Karzinome, MALT-Lymphome und Riesenfaltengastritis (M. Ménétrier) erkennen zu können. Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest und der Stuhl-Antigentest beschränken sich dagegen auf den Erregernachweis. Für die Differentialdiagnose chronischer abdomineller Beschwerden bei Kindern sind sie aber unverzichtbar. Ohne den belastenden Eingriff einer Gastroduodenoskopie wird so die frühzeitige Erkennung einer Hp-Infektion ermöglicht, die ja häufig im Kindesalter ihren Ursprung hat. Da auch unter der Tripel-Therapie keine 100-prozentige Heilung zu erreichen ist, muss bei Ulkuskrankheit und MALT Lymphom 4 Wochen nach Therapie eine Überprüfung des Therapieerfolgs erfolgen. Eine solche Überprüfung sollte auch bei anderen Therapieindikationen vorgenommen werden. Dazu dient bei kompliziertem Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi die Kontroll-Gastroduodenoskopie oder in allen übrigen Fällen nicht invasiv der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest oder monoklonale Stuhl-Antigentest. Bei Therapieversagen schließen sich Zweitlinientherapien an, die aufgrund der Resistenzentwicklung nach Erstlinientherapie keine Clarithromycingabe vorsehen.

**Tab. 1:** Tripel-Therapie der Hp-Infektion, Therapie über 7 Tage

Italienische Tripeltherapie
PPI (2x 1 Standarddosis/d)
Clarithromycin (2x 250-500 mg/d)
Metronidazol (2x 400-500 mg/d)
Französische Tripeltherapie
PPI (2x 1 Standarddosis/d)
Clarithromycin (2x 250-500 mg/d)
Amoxicillin (2x 1000 mg/d)

PPI Standarddosen:  
 20 mg Omeprazol oder Esomeprazol  
 oder Rabeprazol  
 30 mg Lansoprazol  
 40 mg Pantoprazol

**Therapie**

Standard in der Eradikation ist die Tripeltherapie, mit der Eradikationsquoten >90 % erzielt werden. In Abhängigkeit von der lokalen Resistenzsituation wird die italienische Tripeltherapie empfohlen (etwas bessere Verträglichkeit) oder bei V.a. Metronidazolresistenz die französische Tripeltherapie.

**Literatur**

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ: The European Helicobacter Study Group (EHS): Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781
2. S3 Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ der DGVS, Zeitschrift für Gastroenterologie 2009; 47: 68- 102.
3. Herold G und Mitarbeiter, Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung, 2011
4. Maurer M, Grabbe J: Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. Dtsch Arztebl 2008; 105(25): 458-65
5. Bufler P, Groß M, Uhlig HH: Chronische Bauchschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(17): 295-304
6. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(49): 801-8

**Tab. 1:** Sensitivität (wie sicher werden Kranke positiv identifiziert?) und Spezifität (wie sicher werden Gesunde positiv identifiziert?) verschiedener Hp Testmethoden.

		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Invasive Methoden	Kultur	70-90	100
	Histologie	80-98	90-98
	Urease-Schnelltest	90-95	90-95
Nicht invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85-95	85-95
	Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper	85-95	85-95
	IgG-Antikörpernachweis im Serum	70-90	70-90

# Durchführung des $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtests

## Wichtig:

Patienten morgens nüchtern einbestellen.

## Methode:

Der  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest beruht auf der hohen Ureaseaktivität von *Helicobacter pylori* (Hp). Die Patienten erhalten oral  $^{13}\text{C}$ -markierten Harnstoff, ein nicht radioaktives Isotop. Hp spaltet Harnstoff, wobei  $^{13}\text{CO}_2$  entsteht. Dieser wird von der Magenmucosa resorbiert und über die Lunge ausgeatmet. Mittels IR-Spektroskopie wird der Anstieg von  $^{13}\text{CO}_2$  in der Exhalationsluft gemessen (2 Röhrchen).

## Test-Kit Inhalt:

- $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Kapsel (75 mg  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff)
- 1 Röhrchen mit gelbem Deckel („Leerwert“)
- 1 Röhrchen mit blauem Deckel („Nach 30 min“)
- 1 Versandtüte mit Verschluss
- diese Testanleitung

## Durchführung:

1. Bestellen Sie den Patienten morgens mit nüchternem Magen ein. Bitte tragen Sie auf den Klebeetiketten den Patientennamen ein.
2. Der Patient atmet über einen Trinkhalm in das mit „Leerwert“ beschriftete Röhrchen. Der Luftstrom sollte langsam am Ende der Ausatemphase über ca. 5 Sekunden in die Röhrchen gelangen. Röhrchen anschließend wieder fest verschließen.
3. Bitte ziehen Sie die Harnstoff-Kapsel vorsichtig auseinander und rühren Sie den Inhalt (75 mg  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff) in ein Glas kalten Orangensafts, das der Patient anschließend austrinkt.
4. Nach 30 Minuten atmet der Patient über einen Trinkhalm in das mit „Nach 30 min“ beschriftete Röhrchen. Der Luftstrom sollte langsam am Ende der Ausatemphase über ca. 5 Sekunden in die Röhrchen gelangen. Röhrchen anschließend wieder fest verschließen.

## Beurteilung:

Gemessen wird der relative Anstieg von  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  nach Gabe von  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff

schwach positiv: 5 - 8 ‰  
 leicht positiv: 8 -12 ‰  
 mittelgradig positiv: 12-16 ‰  
 stark positiv: > 16 ‰



Stand: 12/2024

