DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 86; Ausgabe 11 / 2016

Infektion des Magens mit Helicobacter pylori: Was bringt ein Wismut-Präparat in der Kombinationstherapie aus heutiger Sicht?

Die chronische Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* (Hp) kann zu Magen- und Duodenal-Ulzera, Gastritis, MALT-Lymphomen und Immunthrombozytopenie führen. Es gibt zunehmend epidemiologische Hinweise, dass Hp auch ein Risikofaktor für die Entstehung von Magenkrebs ist und die Eradikation der Hp-Infektion die Inzidenz des Magenkarzinoms senken kann (1-3). Die Eradikationsrate bei Standardtherapie ist in vielen Ländern in den letzten Jahren wegen Resistenzbildung von Hp auf 80% gefallen (4-6). Die gute Wirksamkeit von Wismut-Präparaten als Bestandteil der Kombinationstherapie ist seit den Anfängen der Hp-Therapie bekannt. Wegen seiner Nebenwirkungen wurde der Wirkstoff allerdings in den letzten Jahren nur noch selten eingesetzt. Eine neue Kapselformulierung, die Wismut und die Antibiotika Tetracyclin und Metronidazol enthielt, wurde besser vertragen und wirkte besser als die 7-tägige Tripel-Therapie (7). In der zurzeit in Deutschland geltenden Leitlinie zur Eradikation der Hp-Infektion sind mehrere Kombinationen mit unterschiedlich langer Dauer angegeben, einige davon enthalten Clarithromycin (8). Es fehlen jedoch Studien, in denen die derzeit empfohlenen Kombinationstherapien direkt miteinander verglichen werden. Nun wurde hierzu eine große Studie publiziert (9).

In diese multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie aus Taiwan wurden zwischen 2013 und 2016 insgesamt 1.620 Patienten > 20 Jahre (51% Frauen) mit Hp-Infektion des Magens eingeschlossen. Mindestens einer der folgenden diagnostischen Hp-Tests musste positiv sein: Urease-Schnelltest, Histologie, Kultur, Serologie oder ^{13}C-Urea-Atemtest. Ca. 39% hatten Magen- und 25% Duodenalulzera. Die Patienten wurden in drei Behandlungsgruppen 1:1:1 randomisiert (s. Tab. 1). Der primäre Endpunkt war die Eradikation der Hp-Infektion, gemessen mit dem ^{13}C-Urea-Atemtest sechs Wochen nach Ende der Therapie (Intention-to-treat-Analyse). Sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit von Nebenwirkungen und die Adhärenz zur verordneten Therapie. Beides wurde vom Studienpersonal mit Hilfe eines vorbereiteten Formulars für klinische Fallberichte (Case reports) erhoben, wobei auch nicht eingenommene Tabletten gezählt wurden. Auch Resistenzen gegen Antibiotika wurden untersucht. Sie waren zwischen den Gruppen gleich verteilt: Metronidazol ca. 28%, Clarithromycin ca. 15%, Tetracyclin ca. 2%, Amoxicillin ca. 2%, (Levofloxacin ca. 18%).

Der Prozentsatz der Eradikation bei Erstlinientherapie ist in Tab. 1 wiedergegeben. Die Behandlung in Gruppe 3 war der in Gruppe 1, aber nicht der in Gruppe 2 überlegen. Der Eradikationserfolg in Gruppe 2 war nicht größer als der in Gruppe 1. Therapieversagen in Gruppe 1 und Gruppe 2 konnte zu einem großen Teil auf Clarithromycin-Resistenzen zurückgeführt werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen betrug 47% (252/535) in Gruppe 1, 58% (309/535) in Gruppe 2 und 67% (358/533) in Gruppe 3. Die Nebenwirkungen waren also am häufigsten in der Gruppe mit Wismut, aber meist nicht schwer: Übelkeit (25%), Kopfschmerzen (8%) und Schwarzfärbung des Stuhls (27%). Zu Geschmacksstörungen kam es in allen Gruppen (Gruppe 1: 17%, Gruppe 2: 19%, Gruppe 3: 12%). Durchfall trat am häufigsten in den Gruppen 1 und 2 auf: 17% bzw. 19% bzw. 8%. Wegen Nebenwirkungen beendeten 4% vs. 7% vs. 10% die Therapie. Nach Einschätzung der Autoren nahmen 3% vs. 5% vs. 9% weniger als 80% der verordneten Medikamente ein.

Die Studie wurde in Taiwan durchgeführt. Ähnliche Studien wären auch in Europa zu wünschen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse (z.B. unterschiedliche Stämme von Hp) besser einschätzen zu können. Die hier vorgestellte Studie wurde durch staatliche Mittel ermöglicht. Es ist zu vermuten, dass pharmazeutische Unternehmer an einer solchen Studie kein großes Interesse hatten, denn Wismut- und Tetracyclin-Präparate sind sehr preisgünstig.

In Deutschland ist ein Dreifach-Kombinationspräparat mit einem Wismut-Kaliumsalz, Metronidazol und Tetracyclin (Pylera®) als Bestandteil einer Vierfachtherapie mit einem Protonenpumpenhemmer zugelassen (vgl. 8).

Fazit: Eine 4-fache, 10-tägige Kombinationstherapie mit Wismut war in dieser Studie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* der 14-tägigen Dreifach-Therapie überlegen. Im Hinblick auf die zunehmende Resistenz gegen Clarithromycin erscheint die Vierfach-Kombination mit Wismut in der Erstlinientherapie zurzeit am wirksamsten. Allerdings sind Nebenwirkungen nicht selten, und 10% der Patienten beendeten deswegen vorzeitig die Therapie.

Literatur

1. Ford, A.C., et al.: BMJ2014, **348**, g3174. Link zur Quelle
2. Lee, Y.C., et al.:Gastroenterology 2016, **150**, 1113. Link zur Quelle
3. Lee, Y.C., et al.: Gut 2013, **62**,676. Link zur Quelle
4. Graham, D.Y., und Fischbach, L.: Gut2010, **59**, 1143. Link zur Quelle
5. Liou, J.M., et al.: PLoS One2015, **10**, e0124199. Link zur Quelle
6. Megraud, F., et al.: Gut 2013, **62**,34. Link zur Quelle
7. Malfertheiner, P., et al.: Lancet 2011,**377**, 905. Link zur Quelle Erratum: Lancet 2011, **378**,1778.
8. Fischbach, W., et al.: Z.Gastroenterol. 2016, **54**, 327. Link zur Quelle
9. Liou, J.-M., et al.: Lancet2016. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
***Helicobacter pylori*-Infektion des Magens. Eradikationserfolg verschiedener Kombinationstherapien (Intention-to-treat; nach 9)**

Dreifach-Therapie 14 Tage (n = 540) Gruppe 1	Vierfach-Therapie 10 Tage (n = 540) Gruppe 2	Vierfach-Therapie mit Wismut 10 Tage (n = 540) Gruppe 3
Lansoprazol 30 mg 2x/d	Lansoprazol 30 mg 2x/d	Lansoprazol 30 mg 2x/d
Amoxicillin 1000 mg 2x/d	Amoxicillin 1000 mg 2x/d	Tetracyclin 500 mg 4x/d
Clarithromycin 500 mg 2x/d	Clarithromycin 500 mg 2x/d	Metronidazol 500 mg 3x/d
	Metronidazol 500 mg 2x/d	Wismut-Tripotassium-Dicitrat 300 mg 4x/d
Eradikationserfolg bei Erstlinientherapie		
452 (84%)	464 (86%)	488 (90%)
Gruppendifferenzen ***Gruppe 1 versus Gruppe 3:*** 6,7%; 95%-Konfidenzintervall: 2,7% bis 10,7%; p = 0,001 ***Gruppe 1 versus Gruppe 2:*** 95%-Konfidenzintervall: -2,1% bis 6,5%; n.s. ***Gruppe 2 versus Gruppe 3:*** 95%-Konfidenzintervall: 0,6% bis 8,3%; n.s.		

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.