

Helicobacter pylori

Von der Entdeckung zum Nobelpreis

PARIS – Anfang der achtziger Jahre war die Forschungsarbeit von Professor Dr. Barry Marshall, University of Western Australia, Perth, und Dr. Robin Warren, Pathologe, Royal Perth Hospital, alles andere als eine Erfolgsgeschichte – ganz im Gegenteil. Die beiden Australier hatten zwar eine bahnbrechende Entdeckung gemacht, doch offenbar schien sich niemand dafür zu interessieren, von einer Publikation ganz zu schweigen. Im Rahmen einer von AstraZeneca veranstalteten Pressekonferenz präsentierte Prof. Marshall Auszüge seiner Rede anlässlich der Nobelpreis-Verleihung 2005.

Peptische Ulzera bereiteten den Gastroenterologen seit Ende der 70er Jahre kein Kopfzerbrechen mehr, da aus damaliger Sicht die Ursachen ebenso auf der Hand lagen wie das moderne therapeutische Procedere. Lediglich für die Betroffenen waren diese Ulzera lästig, doch wenn sie konsequent ihren H₂-Blocker schluckten, gab es keine Probleme, erinnerte sich Prof. Marshall.

Bakterielle Besiedlung des Magens – unmöglich

Das war die Situation, als die beiden bislang völlig unbekannt australischen Wissenschaftler das

bewährte „Ohne Säure kein Ulkus“-Konzept auf den Kopf stellen wollten. Sie behaupteten, dass peptische Ulzera auf eine Infektion mit *Helicobacter pylori* zurück gehen. Stress, Rauchen, und scharf gewürzte Speisen würden bestenfalls eine untergeordnete Rolle spielen, so ihre Hypothese. Bei einem Kollektiv von 100 gastroskopierten Patienten hatten sie schliesslich zeigen können:

- dass alle 13 Patienten mit Ulcus duodenalis
- und 18 von 22 Patienten mit Magenulkus eine Besiedlung mit H.p. aufwiesen.

Diese Resultate wurden – nach einem spektakulären Selbstversuch – im *Lancet*¹ veröffentlicht. Doch es hat lange gedauert, bis der Paradigmenwechsel zustande kam, und die Eradikations-Behandlung sich durchsetzen und als State-of-the-Art etablieren konnte.

Moderne Eradikations-Therapie

Prof. Marshall betonte an dieser Stelle den bedeutenden Input von AstraZeneca. Erst mit Protonenpumpenblockern wie Omeprazol und der Weiterentwicklung Esomeprazol (Nexium®) konnte jenes Ausmass an Säuresekretionshemmung erzielt werden, das im Rahmen der Helicobacter-Eradikation für eine Abheilung der Ulzera unabdingbar ist.

Dass Prof. Marshall und Dr. Warren für ihre Forschung eines Tages den Nobelpreis bekommen würden, hätte 1982 niemand geglaubt. Interessanterweise war es 100 Jahre zuvor Robert Koch mit seinen Tuberkelbazillen nicht anders ergangen. Auch bei ihm lagen zwischen der Entde-

Esomeprazol-basierte Triple-Therapie Erfolgreiche Eradikation und Ulkusheilung

Üblicherweise wurde die H.p.-Eradikation mit einer PPI-basierten Triple-Therapie mit einer anschliessenden dreiwöchigen PPI-Monotherapie kombiniert, um die Abheilung von Duodenalulzera (DU) zu gewährleisten. Inzwischen liess sich für Esomeprazol zeigen, dass diese Nachbehandlung entfallen kann – ohne das Therapieresultat zu beeinträchtigen.²

Die Autoren behandelten 446 H.p.-positive Patienten mit endoskopisch bestätigtem aktivem DU im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie mit zwei unterschiedlichen Eradikationsschemata:

Gruppe 1: n=222, für 7 Tage EAC
2 x tägl. Esomeprazol 20 mg
2 x tägl. Amoxicillin 1 g
2 x tägl. Clarithromycin 500 mg

Anschliessend für 3 Wochen Placebo

Gruppe 2: n=224, für 7 Tage OAC

Die Patienten erhielten dasselbe Eradikations-Schema, aber mit Omeprazol (OAC) anstelle von Esomeprazol. Anschliessend für 3 Wochen 1 x täglich Omeprazol 20 mg.

Erfolgreiche Kurztherapie bei DU mit Esomeprazol

Mit dem EAC- und dem OAC-Schema liess sich folgende Eradikations- und Heilungsraten erzielen:

	DU-Heilung		H.p.-Eradikationsrate	
	ITT	PP	ITT	PP
EAC, 7 Tage	91 %	94 %	86 %	89 %
OAC, 7 Tage + 3 Wo. Omeprazol	92 %	96 %	88 %	90 %

ITT: intention to treat; pp: per protocol

Aufgrund dieser Resultate folgerten die Autoren², dass eine Woche Esomeprazol (Nexium®)-basierter Triple-Therapie ausreichend ist, um ein Duodenalulcus abzuheilen und den Helicobacter zu eradizieren.

ckung (1882) und der Verleihung des Nobelpreises (1905) 23 Jahre.

Referenzen

¹Marshall B.J., Warren J.R., Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and

peptic ulceration, *Lancet* 1984; 323: 1311–1315

²Tulassay, Z. et al., One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1457–1465

Interview mit Nobelpreisträger Professor Barry Marshall

Vermeintliches Wissen verhindert neue Erkenntnisse

PARIS – Bei einem Interview im Rahmen der 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007) beantwortete der Nobelpreisträger Fragen rund um die Entdeckung des Magenkeims. Er schilderte den berühmten Selbstversuch und die schwierige Kultivierung des *Helicobacter pylori*.

Medical Tribune: Professor Marshall, Sie haben für die Entdeckung des H.p. den Nobelpreis erhalten, doch berühmt wurden Sie auch wegen eines Selbstversuchs?

Prof. Marshall: Für uns ging es damals um die Frage, ob man uns aufgrund der Daten von diesen wenigen Patienten glauben würde, dass peptische Ulzera durch H.p. verursacht werden können. Da wir völlig unbekannt waren, hatten wir keine Chance, das zu publizieren. Niemand hätte uns diese simple Ursache für Ulzera abgenommen. Nun, wie weist man üblicherweise nach, dass Keime pathogen sind? Man würde Versuchstieren eine H.p.-Suspension verabreichen und bei korrekter Hypothese müssten die infizierten Tiere ein Ulkus entwickeln. Da uns jedoch

keine Versuchstiere zur Verfügung standen, und wir endlich den Beweis liefern wollten, habe ich mich mit einer Bakterienkultur infiziert. Bei der Endoskopie nach zehn Tagen fand Dr. Warren eine H.p.-Besiedlung und ich litt unter den Symptomen einer heftigen, akuten Gastritis.

Würden Sie mit Ihrem heutigen Wissen das Experiment wiederholen?

Prof. Marshall: Wenn mir die Genehmigung der Ethik-Kommission vorliegen würde, hätte ich keine Bedenken. Damals ging ich davon aus, dass eine erfolgreiche Therapie verfügbar sei, heute weiss ich, dass die Erfolgsquote nicht sehr hoch war. Das Risiko war also höher als angenommen.

Wie kamen Sie zu der Überzeugung, dass weder Stress, noch scharf gewürzte Speisen, sondern ein Bakterium für die Entstehung der akuten Gastritis und der peptischen Ulzera verantwortlich ist?

Prof. Marshall: Ich war vor allem deshalb skeptisch, weil ich so viele Ulkuspatienten sah, und diese offenbar nicht mehr unter Stress litten als jeder andere auch. Im 20. Jahrhun-

dert hatte eben jeder irgendwelchen Stress, das war normal. Daher wollte ich die tatsächliche Ursache finden. Bei den antibiotisch behandelten Ulkuspatienten, selbst bei den total gestresst wirkenden Kettenrauchern, konnte ich das Ulkus heilen. Viele berichteten nach einem Monat, es sei wie ein Wunder, sie würden sich total gut fühlen.

Weshalb war es so schwierig, die Opinionleader zu überzeugen?

Prof. Marshall: Ulzera waren damals weit verbreitet, und jeder Arzt fühlte sich als Experte. Ausserdem standen mit den H₂-Blockern Cimetidin oder Ranitidin wirksame Therapien zur



Nobelpreisüberreichung von König Carl XVI Gustav von Schweden an Professor Dr. Barry Marshall, 2005.

Verfügung. Mit diesen konnten Ulzera zur Abheilung gebracht werden, doch sie kamen wieder, sobald der Patient das Medikament absetzte. Sie mussten also lebenslang H₂-Blocker nehmen. Wir wollten diese Patienten durch die H.p.-Eradikation definitiv heilen, und nicht nur das Ulkus unterdrücken.

Eine Anekdote besagt, dass Ihnen bei der schwierigen Kultivierung des H.p. der Zufall zu Hilfe kam?

Prof. Marshall: Dr. Warren und ich haben acht Monate lang (Juli 1982 bis April 1983) erfolglos versucht, das Bakterium zu kultivieren. Am Gründonnerstag 1983 setzten wir H.p.-Kulturen von 13 Patienten an, die der Laborant am Ostersonntag hätte kontrollieren sollen. Doch der hatte Besseres zu tun, als nach unseren unwichtigen Kulturen zu schauen. Erst nach den Osterfeiertagen, am Dienstag, kontrollierte er die Petrischalen – und sah erstmals den Helicobacter. Es dauerte also nicht zwei sondern fünf Tage, bis man eine erfolgreiche Kultur hatte.

Wie beurteilen Sie den Stellenwert gastroduodenaler Ulzera im 21. Jahrhundert?

Prof. Marshall: Wenn eine Krankheit geheilt werden kann, verliert sie an Bedeutung, das trifft auch für das Ulkus zu. Noch vor 20 Jahren konnte jeder jemanden mit Ulkusleiden, heute ist das eine Rarität. Damals zählte man das Ulkus zu den „Mannager-Krankheiten“, es war prestigeträchtig, und wies auf eine ehrgeizige Persönlichkeit hin.

Was bedeuten potente Protonenpumpenblocker für Sie und Ihre Forschung?

Prof. Marshall: PPI können die Diagnostik erschweren, da sie zwar den H.p. nicht eradizieren, aber doch das Wachstum unterdrücken. Für den Patienten ist die korrekte Diagnostik entscheidend: wenn er mit dem Helicobacter infiziert ist, kann er geheilt werden. Liegt keine Infektion vor, muss man nach anderen (seltenen) Ursachen suchen. Prinzipiell muss man sehen, dass mit PPI wie Esomeprazol Millionenbeträge eingespart werden können: sie sind – zusammen mit Antibiotika – essenzieller Bestandteil der Eradikations-Therapie und unverzichtbar bei der Behandlung von GERD.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: AstraZeneca AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages