

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Helicobacter pylori und
Magenkarzinom**

Gschwantler M, Dulic-Lakovic E

Dulic M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (2), 7-13

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Helicobacter pylori und Magenkarzinom

M. Gschwantler, E. Dulic-Lakovic, M. Dulic

Kurzfassung: Das Magenkarzinom stellt weltweit das vierthäufigste Malignom und die zweithäufigste Todesursache durch Karzinome dar. Die meisten Fälle werden immer noch in einem fortgeschrittenen Stadium mit schlechter Prognose diagnostiziert. Effektive Strategien zur Prävention und Früherkennung sind daher dringend erforderlich.

Durch epidemiologische Studien konnte die kausale Beziehung zwischen einer Helicobacter-pylori- (H.-p.-) Infektion und einem Magenkarzinom eindeutig bewiesen werden. Dabei fördert das Bakterium die Karzinogenese über 2 Mechanismen: (1) über eine indirekte Wirkung durch Induktion einer entzündlichen Reaktion und (2) über direkte Wirkungen auf Zellen der Magenumukosa durch Modulation des Proteinstoffwechsels und Induktion von Genmutationen. Die beiden wichtigsten Virulenzfaktoren von H. p. sind die Pathogenitätsinsel Cag und das vakuolisierende Zytotoxin VacA.

Unter klinischen Gesichtspunkten stellt sich die Frage, ob durch eine H.-p.-Eradikation das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, gesenkt werden kann: Insgesamt zeigen die publizierten Studien, dass durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann. Durch eine Strategie, in der Normalbevölkerung auf H. p. zu screenen und im Falle einer H.-p.-Infektion eine Eradikationstherapie durchzuführen, kann jedoch nur ein verhältnismäßig geringer Anteil aller Magenkarzinome verhindert

werden. Eine solche Strategie ist demnach nur in Ländern mit hoher H.-p.-Prävalenz sinnvoll. Insgesamt deuten die durch Studien in der Normalbevölkerung gewonnenen Daten darauf hin, dass das Magenkarzinomrisiko am effektivsten gesenkt werden kann, wenn die H.-p.-Eradikation frühzeitig, d. h. vor Entwicklung einer atrophischen Gastritis, durchgeführt wird. Zusätzlich gibt es überzeugende Daten, dass bei Hochrisikopatienten nach endoskopischer Mukosaresektion eines Magenfrühkarzinoms das Risiko der Entwicklung eines neuerlichen Magenkarzinoms durch eine H.-p.-Eradikation deutlich gesenkt werden kann.

An der Entwicklung eines Impfstoffs gegen H. p. wird intensiv gearbeitet.

Schlüsselwörter: Helicobacter pylori, Magenkarzinom, Eradikation, Screening

Abstract: Helicobacter Pylori and Gastric Cancer.

Gastric cancer is the fourth-most frequently diagnosed cancer and the second-most common cause of cancer death worldwide. Unfortunately, most cases are diagnosed at an advanced stage with a poor prognosis. Effective strategies for prevention and early diagnosis of gastric cancer are therefore urgently needed.

A causal relationship between infection with Helicobacter pylori (H. p.) and gastric cancer has been clearly demonstrated by epidemiologic studies. H. p. promotes carcinogenesis via 2 mechanisms: Indirectly by induction of chronic

inflammation and directly by altering the protein metabolism of gastric epithelial cells and increasing the rate of mutations. The 2 most important virulence factors of H. p. are the cagA and vacA genes.

From a clinical point of view it would be important to know whether the risk of developing gastric cancer could be reduced by eradication of H. p.: in summary, the studies published so far indicate that the incidence of gastric cancer can be reduced by H. p. eradication. However, a strategy of screening general populations for H. p. infection and eradicating infected patients can only prevent a small percentage of gastric cancer cases. Therefore, such a strategy can only be recommended for populations with a high incidence of gastric cancer and a high prevalence of H. p. infection. In normal-risk patients, eradication therapy seems to be most effective if carried out at an early stage before chronic atrophic gastritis has developed. In addition, there is convincing evidence that in high-risk patients who have undergone successful endoscopic mucosa resection of early gastric cancer the risk of developing a second gastric cancer can be effectively reduced by H. p. eradication.

A vaccine against H. p. is being developed.

J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (Pre-Publishing Online): 1–7.

Key words: Helicobacter pylori, gastric cancer, eradication, screening

■ Einleitung

Das Magenkarzinom stellt weltweit das vierthäufigste Malignom und die zweithäufigste Todesursache durch Karzinome dar. Es wird geschätzt, dass pro Jahr etwa 700.000 Menschen an einem Magenkarzinom sterben [1]. Die Inzidenz des Magenkarzinoms zeigte während der vergangenen Jahre in Entwicklungsländern und Industrienationen eine völlig unterschiedliche Entwicklung: In Entwicklungsländern werden immer noch steigende Erkrankungszahlen beobachtet. Insbesondere in der asiatisch-pazifischen Region ist die Inzidenz sehr hoch (> 20/100.000 Einwohner), sodass Schätzungen zufolge für das Jahr 2010 960.000 neue Magenkarzinomfälle erwartet werden [2]. Im Unterschied dazu zeigte eine Analyse von Daten, die von der WHO zur Verfügung gestellt wurden, für die Europäische Union im Zeitraum von 1970–2003 eine deutliche Abnahme der Mortalität an Magenkarzinomen [3].

Eine wesentliche Ursache für die hohe Mortalität des Magenkarzinoms ist, dass die meisten Fälle immer noch in einem fortgeschrittenen Stadium mit schlechter Prognose (5-Jahres-Überlebensraten 10–20 %) diagnostiziert werden [4, 5]. Umgekehrt ist die Prognose sehr gut, wenn das Magenkarzinom im Stadium eines Frühkarzinoms entdeckt wird [6, 7]. Effektive Strategien zur Prävention und Früherkennung sind daher dringend erforderlich.

Durch epidemiologische Studien konnte die kausale Beziehung zwischen Helicobacter-pylori- (H.-p.-) Infektion und Magenkarzinom eindeutig bewiesen werden [8, 9]. Dieser Zusammenhang bezieht sich auf das distale Magenkarzinom, nicht jedoch auf Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs. Es stellt sich daher die Frage, ob durch eine H.-p.-Eradikation das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, gesenkt werden kann.

■ Epidemiologische Beziehungen zwischen Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion und der Inzidenz des Magenkarzinoms

Obwohl H. p. weltweit die wichtigste Ursache für das Magenkarzinom darstellt, korreliert die Prävalenz der H.-p.-Infektion nur teilweise mit der Inzidenz des Magenkarzinoms: So ist in

Eingegangen am 4. Mai 2010; angenommen nach Revision am 25. Mai 2010; Pre-Publishing online am 17. August 2010

Aus der 4. Medizinischen Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Michael Gschwantler, 4. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

den meisten Ländern mit hoher H.-p.-Durchseuchung – wie etwa in China, Japan oder Korea – die Inzidenz des Magenkarzinoms hoch, doch gibt es auch Länder – wie etwa Indien –, wo trotz hoher Prävalenz der H.-p.-Infektion die Inzidenz des Magenkarzinoms überraschend niedrig ist [10]. Weiters entwickelt nur ein geringer Prozentsatz aller mit H. p. infizierten Personen schließlich ein Magenkarzinom. Ob eine Person nach einer H.-p.-Infektion lediglich eine Antrumgastritis oder Folgeerkrankungen wie *Ulcus duodeni*, *Ulcus ventriculi* oder Magenkarzinom entwickelt, ist sowohl von Virulenzfaktoren des H.-p.-Stammes als auch von zahlreichen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren abhängig.

■ Helicobacter pylori und die Pathogenese des Magenkarzinoms

H. p. spielt bei der Pathogenese des Magenkarzinoms eine zentrale Rolle [11]. Dabei fördert das Bakterium die Karzinogenese über 2 Mechanismen: (1) über eine indirekte Wirkung durch Induktion einer entzündlichen Reaktion und (2) über direkte Wirkungen auf Zellen der Magenmukosa durch Modulation des Proteinstoffwechsels und Induktion von Genmutationen [12, 13].

Unter histomorphologischen Gesichtspunkten können 2 Formen des Magenkarzinoms unterschieden werden: der intestinale Typ nach Lauren und der diffuse Typ nach Lauren [14]. Diese beiden Formen weisen auch bezüglich ihrer Pathogenese beträchtliche Unterschiede auf: Der intestinale Typ dominiert in Regionen mit hoher Inzidenz von Magenkarzinomen und ist mit H.-p.-Infektionen assoziiert. Die Pathogenese beginnt mit der H.-p.-induzierten Antrumgastritis, die sich insbesondere bei Patienten mit niedriger Säureproduktion zu einer Pangastritis und schließlich zu einer atrophen Gastritis mit intestinalen Metaplasien entwickeln kann. Ein Teil der Patienten mit atropher Gastritis entwickelt schließlich ein Adenokarzinom des Magens vom intestinalen Typ (Abb. 1). Im Unterschied dazu weist die Inzidenz des diffusen Typs nur relativ geringe Unterschiede zwischen einzelnen Populationen auf und ist nicht mit der Prävalenz von H.-p.-Infektionen assoziiert. Typischerweise entstehen Magenkarzinome vom diffusen Typ in morphologisch relativ normaler Magenschleimhaut ohne die Vorstufen einer atrophen Gastritis oder einer intestinalen Metaplasie.

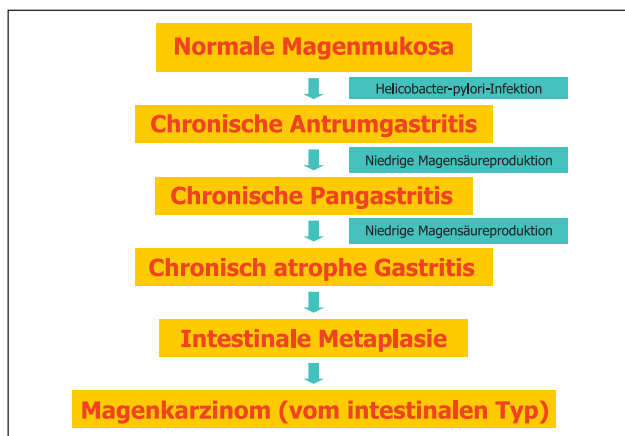


Abbildung 1: Pathogenese des durch *Helicobacter pylori* induzierten Magenkarzinoms

In einer koreanischen Studie konnte die enge Assoziation zwischen H.-p.-Infektion, intestinaler Metaplasie und dem Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms neuerlich bestätigt werden. Von 1790 Personen, die zwischen 1992 und 1998 gastroscopiert wurden, entwickelten 5 während einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 9,4 Jahren ein Magenkarzinom. Alle 5 Patienten waren H.-p.-positiv und 4/5 hatten bereits beim Einschluss in die Studie intestinale Metaplasien [15].

Obwohl bekannt ist, dass sich Magenkarzinome vom intestinalen Typ im Allgemeinen auf dem Boden einer atrophen Gastritis über intestinale Meta- und Dysplasien entwickeln, gab es bisher über das quantitative Risiko der Entstehung eines Magenkarzinoms aus diesen prämaligen Läsionen nur wenig Daten. Daher ist es auch – speziell was westliche Populationen betrifft – unklar, welche Patienten engmaschig endoskopisch überwacht werden sollen. In diesem Zusammenhang ist eine vor Kurzem publizierte holländische Studie von großer Bedeutung: Durch Auswertung eines histopathologischen Registers wurde errechnet, dass die jährliche Magenkarzinom-Inzidenz bei atropher Gastritis 0,1 %, bei intestinalen Metaplasien 0,25 %, bei gering- bis mittelgradigen Dysplasien 0,6 % und bei schweren Dysplasien 6 % beträgt. Fortgeschrittenes Alter und männliches Geschlecht waren weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Magenkarzinoms [16].

Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori*

Die beiden wichtigsten Virulenzfaktoren von H. p. sind die Pathogenitätsinsel *Cag* und das vakuolisierende Zytotoxin *VacA* [17].

Sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch im Tierexperiment wurde gezeigt, dass Infektionen mit *CagA*-positiven H.-p.-Stämmen wesentlich häufiger zu *Ulcus duodeni* und Magenkarzinom führen als Infektionen mit *CagA*-negativen Organismen [18–20]. Die Gene der *Cag*-Pathogenitätsinsel kodieren für ein Sekretionssystem, welches die Translokation des Effektorproteins *CagA* in Wirtszellen ermöglicht [21]. In den Wirtszellen vermag *CagA* intrazelluläre Signalübermittlungen zu unterbrechen, was letztlich zu vermehrter Proliferation, Veränderungen des Zytoskeletts und zum Zelltod von Magenepithelzellen führen kann [22–25]. Im Bereich des C-terminalen Endes von *CagA* wurden 4 Typen der so genannten „EPIYA-Aminosäuresequenz“ beschrieben, welche mit den Buchstaben A, B, C und D bezeichnet werden. H.-p.-Stämme aus westlichen Ländern weisen häufig das Muster ABC auf, während bei H.-p.-Stämmen aus Ostasien häufig das Muster ABD zu finden ist. Im Unterschied zu anderen Segmenten werden C-Segmente relativ häufig dupliziert und westliche H.-p.-Stämme mit den Mustern ABCC oder ABCCC sind daher relativ häufig. Es wurde gezeigt, dass der schädigende Effekt von H. p. auf die Wirtszelle mit der Anzahl der C-Segmente zunimmt [23, 26–30]. In einer 2008 in *Gastroenterology* publizierten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass dies auch klinisch relevant ist und dass das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, mit der Anzahl der *CagA*-EPIYA-C-Segmente zunimmt [31].

Das Gen, das für das vakuolisierende Zytotoxin *VacA* kodiert, ist in allen H.-p.-Stämmen nachweisbar und weist an mehreren Stellen Polymorphismen auf, die eine unterschiedliche Aktivität des vakuolisierenden Zytotoxins zur Folge haben: Die

wichtigsten Polymorphismen befinden sich in der Signalregion (hier werden die beiden Typen s1 und s2 unterschieden) sowie im Mittelteil des VacA-Gens (wo die beiden Typen m1 und m2 beschrieben wurden) [32, 33]. H.-p.-Stämme mit dem Genotyp s1m1 weisen eine deutlich höhere Pathogenität auf als H.-p.-Stämme mit dem Genotyp s2m2. Infektionen mit s1m1-Stämmen sind auch mit einem erhöhten Risiko assoziiert, ein Magenkarzinom zu entwickeln [32, 33]. Vor Kurzem wurde innerhalb des VacA-Gens eine weitere Region beschrieben, die einen Polymorphismus aufweist und die – aufgrund ihrer Lage zwischen s-Region und m-Region – als intermediäre Region (i-Region) bezeichnet wurde. Im Bereich der i-Region wurden 2 Polymorphismen – i1 und i2 – beschrieben [34]. In einer rezenten Publikation konnte eine Assoziation zwischen dem i1-Polymorphismus und dem Risiko, ein Magenkarzinom oder ein Ulcus duodeni zu entwickeln, gezeigt werden [31].

■ Strategien zur Senkung von Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms

Um die Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms zu senken, bieten sich derzeit im Wesentlichen 2 Strategien an, die in Populationen mit hoher Magenkarzinominzidenz in kombinierter Weise umgesetzt werden sollten: (1) eine Screeninguntersuchung der Allgemeinbevölkerung auf H. p., gefolgt von einer Eradikationstherapie im Falle einer Infektion sowie (2) die Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen (etwa mittels Gastroskopie), um prä maligne Veränderungen und Karzinome in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Darüber hinaus ist zu hoffen, dass in einigen Jahren ein Impfstoff gegen H. p. zur Verfügung stehen wird. Die Chemoprophylaxe des Magenkarzinoms hat derzeit in der klinischen Praxis keinen Stellenwert.

Im Folgenden soll nun analysiert werden, inwieweit die publizierten Daten die Hypothese unterstützen, dass durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann.

■ Inzidenz des Magenkarzinoms nach Eradikation von Helicobacter pylori: Ergebnisse klinischer und experimenteller Studien

Obwohl wissenschaftlich klar bewiesen wurde, dass H. p. als Karzinogen eine zentrale Rolle in der Pathogenese des distalen Magenkarzinoms spielt, ist die Datenlage zur Frage, ob durch eine Eradikationstherapie die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann, weit weniger eindeutig. Dies mag auf den ersten Blick überraschen, da man es als selbstverständlich annehmen würde, dass durch die Beseitigung eines Karzinogens das durch dieses Karzinogen verursachte Karzinom verhindert werden könne. Andererseits wäre es jedoch durchaus denkbar, dass durch eine H.-p.-Infektion eine Kaskade von Prozessen induziert wird, die ab einem bestimmten Zeitpunkt unweigerlich zum Karzinom führen, egal ob H. p. inzwischen eradiziert wurde oder nicht. Der breite Einsatz einer Eradikationstherapie zur Prophylaxe des Magenkarzinoms ist mit gewissen Risiken wie Nebenwirkungen der Antibiotika, zunehmender Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Antibiotika sowie

beträchtlichen Kosten verbunden. Umso wichtiger ist es, dass durch klinische Interventionsstudien klar belegt wird, dass durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann, bevor die Durchführung einer Eradikationstherapie zur Prophylaxe des Magenkarzinoms generell empfohlen werden kann.

Tierexperimentelle Daten

In Tierexperimenten wurde klar gezeigt, dass bei Mäusen durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz von Magenkarzinomen deutlich gesenkt werden kann: Nach einer 4- oder 8-wöchigen Infektionsdauer mit einem speziellen H.-p.-Stamm erhielten die Versuchstiere eine Eradikationstherapie oder Placebo. Acht Wochen nach der Therapie wurden die Mägen der Tiere untersucht: In der Gruppe der Mäuse, die nur 4 Wochen lang mit H. p. infiziert waren, entwickelten > 60 % der Tiere der Placebogruppe Dysplasien oder Karzinome, während in der Eradikationsgruppe in keinem einzigen Fall maligne oder prä maligne Veränderungen festgestellt werden konnten. Umgekehrt konnte nach 8 Wochen bestehender Infektion durch die H.-p.-Eradikation die Entwicklung von Dysplasien oder Karzinomen nicht vollständig verhindert werden [35]. Diese Daten sprechen dafür, dass im verwendeten Tiermodell bereits nach 8-wöchiger H.-p.-Infektion in vielen Fällen ein „point of no return“ überschritten war, ab welchem die Karzinogenese unabhängig vom weiteren Vorhandensein von H. p. fortschritt.

Prophylaxe des Magenkarzinoms durch Eradikation von Helicobacter pylori in der Normalbevölkerung

In einer Studie, in welcher Patienten nach erfolgreicher Eradikationstherapie über 12 Jahre nachverfolgt wurden, konnte in vielen Fällen eine Rückbildung der intestinalen Metaplasien und der atrophischen Gastritis beobachtet werden [36].

In einer nicht-randomisierten japanischen Studie wurde die Magenkarzinom-Inzidenz von Patienten nach erfolgreicher Eradikationstherapie mit derjenigen von nicht eradizierten H.-p.-positiven Patienten verglichen. Im Beobachtungszeitraum von etwa 3 Jahren war das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, in der eradizierten Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe [37].

2009 wurde in *Gastroenterology* eine nicht-randomisierte Studie aus Taiwan publiziert. In diese Studie wurden 80.255 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1997 und 2004 wegen eines peptischen gastroduodenalen Ulcus hospitalisiert und entweder innerhalb eines Jahres oder zu einem späteren Zeitpunkt einer H.-p.-Eradikation zugeführt wurden. Bei jenen Patienten, bei welchen die Eradikation innerhalb eines Jahres durchgeführt wurde, war das Risiko, während der weiteren Nachbeobachtungsphase ein Magenkarzinom zu entwickeln, nicht höher als in der Normalbevölkerung, während jene Patienten, bei welchen die H.-p.-Eradikation erst nach dem ersten Jahr nach der Hospitalisation durchgeführt wurde, ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko aufwiesen [38].

Bisher wurden zur Frage, ob durch eine H.-p.-Eradikation in der Normalbevölkerung die Magenkarzinominzidenz gesenkt werden kann, 4 randomisierte Studien – alle an asiatischen Populationen – publiziert. Zwar zeigte keine Studie einen sta-

tistisch signifikanten Unterschied zwischen Eradikationsgruppe und nicht eradizierten Personen, jedoch war in allen Studien ein Trend hinsichtlich niedrigerer Magenkarzinominzidenz bei eradizierten Patienten zu erkennen [39–42]. In einer Metaanalyse dieser 4 Studien (in die allerdings zusätzlich eine an Hochrisikopatienten durchgeführte Studie eingeschlossen wurde, siehe [43]) zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Magenkarzinomrisikos durch die H.-p.-Eradikation (Pooled Relative Risk: 0,56; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,4–0,8) [10, 44].

Aufgrund dieser Daten wurde von einer Asiatisch-Pazifischen Konsensuskonferenz die Evidenz, dass durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann, als Evidenz I klassifiziert [10]. Es wird empfohlen, die Screeninguntersuchung auf H. p. 10–20 Jahre vor jenem Alter durchzuführen, in welchem in der jeweiligen Population die Magenkarzinominzidenz deutlich anzusteigen beginnt. Als Screeningmethode wurden entsprechend validierte serologische Tests empfohlen [10].

Am effektivsten scheint die Eradikationstherapie das Karzinomrisiko zu senken, wenn sie frühzeitig durchgeführt wird: So zeigte sich in einer Studie, dass durch die H.-p.-Eradikation die Magenkarzinominzidenz in der Gesamtpopulation zwar nicht signifikant gesenkt werden konnte, dass sich jedoch in der Subgruppe jener Patienten, die bei der Baseline-Gastroskopie weder atrophe Gastritis noch intestinale Metaplasien oder Dysplasien aufwiesen, nach erfolgreicher H.-p.-Eradikation kein einziges Magenkarzinom entwickelte, während bei 6 % der Kontrollpatienten ein Magenkarzinom diagnostiziert wurde [41]. Auch die bereits zitierte nicht-randomisierte Studie aus Taiwan unterstützt die Hypothese, dass im Sinne einer Prävention des Magenkarzinoms die H.-p.-Eradikation möglichst frühzeitig durchgeführt werden sollte [38]. Es ist jedoch klar, dass sich auch nach erfolgreicher H.-p.-Eradikation prä maligne und maligne Läsionen entwickeln können, sodass insbesondere bei Hochrisikopatienten auch nach erfolgreicher Eradikationstherapie weiterhin regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zu empfehlen sind.

In einer finnischen Studie konnte klar gezeigt werden, dass die Durchführung einer Eradikationstherapie in Einzelfällen die Diagnose eines Magenkarzinoms verzögern kann. Es ist daher darauf zu achten, dass insbesondere Patienten mit Alarmsymptomen rasch endoskopisch abgeklärt werden und nicht zunächst lediglich eine nicht-invasive H.-p.-Testung durchgeführt wird [45].

Für China wurde geschätzt, dass durch die Strategie, alle 20-Jährigen auf H. p. zu testen und bei positivem Befund eine Eradikationstherapie durchzuführen, 14,5 % der Magenkarzinome bei Männern und 26,6 % der Magenkarzinome bei Frauen verhindert werden könnten und dass sich die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr auf < US\$ 1500 belaufen würden [46]. Bei einer Kosten-Nutzen-Analyse, die unter den Gesichtspunkten des Gesundheitssystems in Singapur durchgeführt wurde, ergab sich, dass bei Chinesen im Alter zwischen 35 und 44 Jahren ein H.-p.-Screening mittels Serologie wesentlich kosteneffektiver wäre als ein Screening mittels ¹³C-Atemtest [47].

Aufgrund der Datenlage wurde von der Asiatisch-Pazifischen Konsensuskonferenz empfohlen, in Ländern mit hoher Magenkarzinom-Inzidenz populationsweite Screeninguntersuchungen auf eine H.-p.-Infektion durchzuführen und H.-p.-positiven Patienten eine Eradikationstherapie zu verabreichen [10].

Völlig anders ist die Situation in Ländern mit niedriger Magenkarzinominzidenz: In einer randomisierten dänischen Studie wurde die Effektivität einer Strategie untersucht, eine Population auf H. p. zu testen und bei positivem H.-p.-Nachweis eine Eradikationstherapie durchzuführen. In den Jahren 1998–1999 wurden 20.011 dänische Personen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren in die Studie eingeschlossen und entweder in eine Screening- (serologische Untersuchung auf H. p., Bestätigung einer positiven Serologie durch einen ¹³C-Atemtest und Eradikationstherapie bei nachgewiesener H.-p.-Infektion) oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz dyspeptischer Symptome, sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität sowie die durch Dyspepsie verursachten Kosten. Zu Studienbeginn waren 17,5 % der in die Screening-Gruppe randomisierten Patienten H.-p.-positiv. In der Screening-Gruppe konnte während des ersten Jahres eine absolute Reduktion von dyspeptischen Symptomen von 4 % erreicht werden, während in der Kontrollgruppe keine Änderung zu beobachten war [48]. Dieser Befund blieb während der folgenden 4 Jahre unverändert. Bezüglich Lebensqualität bestand zwischen Screening- und Kontrollgruppe nach 5-jährigem Follow-up kein signifikanter Unterschied. Die durch dyspeptische Symptome verursachten Kosten konnten durch die Screening-Strategie nur minimal gesenkt werden. In der Screening-Gruppe war eine um 33 % niedrigere Ulkusrate zu beobachten, bezüglich Magenkarzinominzidenz bestand zwischen Screening- und Kontrollgruppe kein Unterschied [49]. Insgesamt zeigte die Studie, dass in Ländern mit niedriger H.-p.-Prävalenz und niedriger Magenkarzinominzidenz ein generelles Screening auf H. p. wohl nicht kosteneffektiv ist.

Eine Ausnahme von dieser Regel stellen möglicherweise Regionen dar, in welchen sich zahlreiche Immigranten aus Gebieten mit hoher H.-p.-Prävalenz angesiedelt haben: Für die Niederlande konnte gezeigt werden, dass in Wohnvierteln mit hohem Anteil an Immigranten H.-p.-Infektionen und prä maligne Veränderungen im Magen wesentlich häufiger sind als in der übrigen Bevölkerung [50]. Daraus kann gefolgert werden, dass auch in Ländern mit an sich niedriger Magenkarzinominzidenz in Vierteln mit hohem Anteil an Migranten die Implementierung von Programmen zur Prävention von Magenkarzinomen sinnvoll sein könnte.

Prophylaxe des Magenkarzinoms durch Eradikation von *Helicobacter pylori* in Hochrisikopopulationen

In eine in Japan durchgeführte randomisierte Multicenter-Studie wurden 544 H.-p.-positive Patienten nach erfolgreicher endoskopischer Resektion eines Magenkarzinoms eingeschlossen. Sie erhielten entweder eine Eradikationstherapie (n = 272) oder lediglich eine Standardtherapie ohne H.-p.-Eradikation (n = 272). Nach 3-jährigem Follow-up hatten 24 Patienten in der Kontrollgruppe, jedoch nur 9 Patienten in der Eradikationsgruppe ein neuerliches Magenkarzinom entwickelt (p = 0,009) [43]. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer früheren, ebenfalls

in Japan durchgeführten nicht-randomisierten Studie. In dieser Studie, in die 132 H.-p.-positive Patienten nach erfolgreicher endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms eingeschlossen worden waren, wurde nach 2-jährigem Follow-up in der Eradikationsgruppe kein einziges Zweitkarzinom im Magen beobachtet, während in der Kontrollgruppe 9 % der Patienten innerhalb von 3 Jahren neuerlich ein Magenkarzinom entwickelten [51]. Diese Daten belegen eindeutig, dass bei Patienten, bei welchen eine endoskopische Resektion eines Magenfrühkarzinoms durchgeführt wurde, durch eine Eradikationstherapie das Risiko eines Zweitkarzinoms im Magen gesenkt werden kann.

In einer japanischen Studie wurde untersucht, welche Patienten nach erfolgreicher endoskopischer Mukosektomie eines Magenfrühkarzinoms ein besonders hohes Risiko aufweisen, ein weiteres Magenkarzinom zu entwickeln. Von 80 Patienten, bei denen nach Mukosektomie eines Magenfrühkarzinoms eine erfolgreiche H.-p.-Eradikation durchgeführt wurde, entwickelten 9 ein neuerliches Magenkarzinom. Schwere atrophe Gastritis, eine niedrige Pepsinogen-I/II-Ratio sowie männliches Geschlecht waren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms. Patienten mit schwerer atropher Gastritis benötigten demnach nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms eine besonders engmaschige endoskopische Überwachung [52].

Auch bei Patienten, bei welchen wegen eines distalen Magenkarzinoms eine subtotale Gastrektomie durchgeführt wird, sollte eine H.-p.-Eradikation durchgeführt werden, um das Risiko eines Zweitkarzinoms im Magenstumpf zu reduzieren. Bisher gab es keine Daten über die Effektivität einer Eradikationstherapie bei *Status post* subtotaler Gastrektomie. In einer in Korea durchgeführten randomisierten Studie wurden 138 H.-p.-positive Patienten mit distalem Magenkarzinom entweder vor ($n = 68$) oder nach ($n = 70$) Durchführung einer subtotalen Gastrektomie mit einer einwöchigen Tripletherapie bestehend aus Rabeprazol plus Amoxicillin plus Clarithromycin behandelt. Es zeigte sich, dass das genannte Eradikationsschema nach subtotaler Gastrektomie genauso wirksam war wie vor dem operativen Eingriff [53].

Entsprechend dem von der „European Helicobacter Study Group“ (EHSG) erstellten „Maastricht III Consensus Report“ sollte auch bei folgenden Hochrisikopatienten eine H.-p.-Eradikation zur Karzinomprophylaxe durchgeführt werden:

- Bei Patienten mit atropher Gastritis
- Bei Patienten nach Resektion eines Magenkarzinoms
- Bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom [54]

Insgesamt zeigen die publizierten Studien demnach, dass durch eine H.-p.-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt werden kann.

Durch eine Strategie, in der Normalbevölkerung auf H. p. zu screenen und im Falle einer H.-p.-Infektion eine Eradikationstherapie durchzuführen, kann jedoch nur ein verhältnismäßig geringer Anteil aller Magenkarzinome verhindert werden. Eine solche Strategie ist demnach nur in Ländern mit hoher H.-p.-Prävalenz sinnvoll. Insgesamt deuten die durch Studien in der

Normalbevölkerung gewonnenen Daten darauf hin, dass das Magenkarzinomrisiko umso effektiver gesenkt werden kann, je früher die H.-p.-Eradikation durchgeführt wird.

Auf der anderen Seite gibt es überzeugende Daten, dass bei Hochrisikopatienten nach endoskopischer Mukosaresektion eines Magenfrühkarzinoms das Risiko der Entwicklung eines neuerlichen Magenkarzinoms durch eine H.-p.-Eradikation deutlich gesenkt werden kann.

Unklar bleibt, warum in der Normalbevölkerung eine H.-p.-Eradikation das Magenkarzinomrisiko nur dann zu senken scheint, wenn sie frühzeitig durchgeführt wird und unwirksam ist, wenn bereits eine atrophe Gastritis vorhanden ist, während umgekehrt gerade bei Hochrisikopatienten mit atropher Gastritis und Zustand nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms eine H.-p.-Eradikation die Entwicklung weiterer Magenkarzinome extrem effektiv zu verhindern vermag. Die Frage, wann und wie im Verlauf einer H.-p.-Gastritis ein „point of no return“ überschritten wird, ab welchem die weitere Entwicklung zum Magenkarzinom unabhängig vom H.-p.-Status weiterläuft, bleibt daher vorläufig unbeantwortet.

■ Immunprophylaxe gegen eine Infektion mit *Helicobacter pylori*

Aufgrund der enormen Bedeutung von H. p. bei der Pathogenese des Magenkarzinoms wäre eine Immunprophylaxe gegen eine H.-p.-Infektion von unschätzbarem Wert. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass ein Impfstoff, der die H.-p.-spezifischen Antigene VacA, CagA und „neutrophil-activating protein“ (NAP) enthält, vor einer H.-p.-Infektion schützt [55, 56]. Ein Impfstoff, der die 3 genannten Antigene plus Aluminiumhydroxid als Adjuvans enthielt, wurde im Rahmen einer Phase-I-Studie an 57 H.-p.-negativen Freiwilligen getestet. Es handelte sich um eine 7-armige Studie, wobei der Impfstoff in 2 verschiedenen Dosierungen und 3 verschiedenen Applikations-schemata jeweils intramuskulär verabreicht wurde. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Aluminiumhydroxid. Der Impfstoff wurde gut vertragen und führte zu einer starken zellulären und serologischen Immunantwort [57]. Diese ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und lassen die Ergebnisse weiterer klinischer Studien mit Spannung erwarten.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- *Helicobacter pylori* (H. p.) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des distalen Magenkarzinoms.
- Die beiden wichtigsten Virulenzfaktoren von H. p. sind die Pathogenitätsinsel Cag und das vakuolisierende Zytotoxin VacA.
- Es wird empfohlen, in Populationen mit hoher H.-p.-Prävalenz und hoher Inzidenz des Magenkarzinoms die Gesamtbevölkerung auf H. p. zu screenen und bei Infizierten eine Eradikationstherapie durchzuführen. Durch eine solche Strategie kann jedoch nur ein relativ geringer Prozentsatz aller Magenkarzinome verhindert wer-

den. Die Eradikationstherapie scheint Karzinome umso effektiver verhindern zu können, je früher sie durchgeführt wird.

- Nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms kann eine H.-p.-Eradikation das Risiko der Entwicklung eines neuerlichen Magenkarzinoms deutlich reduzieren.

1. In der Pathogenese welches Karzinoms spielt Helicobacter pylori (H. p.) eine zentrale Rolle?

- a) Pankreaskarzinom
- b) Ösophaguskarzinom
- c) Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
- d) Distales Magenkarzinom

2. In welchen Populationen wird empfohlen, die Allgemeinbevölkerung auf H. p. zu screenen und bei Infizierten eine Eradikationstherapie durchzuführen?

- a) Populationen mit hoher H.-p.-Prävalenz und hoher Magenkarzinominzidenz
- b) Populationen mit hoher H.-p.-Prävalenz und niedriger Magenkarzinominzidenz
- c) Populationen mit niedriger H.-p.-Prävalenz und hoher Magenkarzinominzidenz
- d) Populationen mit niedriger H.-p.-Prävalenz und niedriger Magenkarzinominzidenz

3. Studien belegen, dass bei H.-p.-infizierten Patienten nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms durch eine Eradikationstherapie das Risiko der Entwicklung eines neuerlichen Magenkarzinoms

- a) deutlich gesenkt werden kann
- b) minimal gesenkt werden kann
- c) nicht gesenkt werden kann
- d) sogar geringfügig erhöht wird

[Lösung]

Literatur:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.

2. Canedo P, Figueiredo C, Machado JS. After Helicobacter pylori, genetic susceptibility to gastric carcinoma revisited. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 2): 45–9.

3. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a jointpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19: 631–40.

4. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Hurray A, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review 1973–1994. National Cancer Institute, NIH Publication No. 97-2789. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, 1997.

5. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. Survival of cancer patients in Europe: The EURO-CARE-2 Study. IARC. Scientific Publications No. 151. IARC, Lyon, 1999.

6. Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe H, Hiki Y. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 69–74.

7. Onodera H, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Kiyama T, Kato S, Matsukura N, Masuda G,

Tajiri T. Surgical outcome of 483 patients with gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 82–5.

8. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.

9. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132–6.

10. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351–65.

11. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. New aspects of Helicobacter pylori infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg Res* 2008; 146: 149–58.

12. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer develop-

ment by Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1175–81.

13. Farinati F, Cardin R, Cassaro M, Bortolami M, Nitti D, Tieppo C, Zaninotto G, Rugge M. Helicobacter pylori, inflammation, oxidative damage and gastric cancer: a morphological, biological and molecular pathway. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 195–200.

14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31–49.

15. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 448–54.

16. De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945–52.

17. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between Helicobacter pylori strains. *Intern Med* 2008; 47: 1077–83.

18. Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28–37.

19. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, Numans ME, Ceroti M, Peeters PH, Bueno de Mesquita HB, Buchner FL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Krogh V, Saieva C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Nyrén O, Simán H, Berglund G, Hallmans G, Sanchez MJ, Larránaga N, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Key T, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Thomsen RW, Tjønneland A, Olsen A, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Arvaniti A, Pera G, Kaaks R, Jenab M, Ferrari P, Nesi G, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez CA. CagA-Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 120: 859–67.

20. Franco AT, Johnston E, Krishna U, Yamaoka Y, Israel DA, Nagy TA, Wroblewski LE, Piazuelo MB, Correa P, Peek RM Jr. Regulation of gastric carcinogenesis by Helicobacter pylori virulence factors. *Cancer Res* 2008; 68: 379–87.

21. Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 321–33.

22. Hirata Y, Maeda S, Mitsuno Y, Tateishi K, Yanai A, Akanuma M, Yoshida A, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M. Helicobacter pylori CagA protein activates serum response element-driven transcription independently of tyrosine phosphorylation. *Gastroenterology* 2002; 123: 1962–71.

23. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 688–94.

24. Bagnoli F, Buti L, Tompkins L, Covacci A, Amieva MR. Helicobacter pylori CagA induces a transition from polarized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 16339–44.

25. Kurashima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Higashi A, Azuma T, Kondo S, Hatakeyama M. Deregulation of beta-catenin signal by Helicobacter pylori CagA requires the CagA-multimerization sequence. *Int J Cancer* 2008; 122: 823–31.

26. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 14428–33.

27. Zhang Y, Argent RH, Letley DP, Thomas RJ, Atherton JC. Tyrosine phosphorylation of CagA from Chinese Helicobacter pylori isolates in AGS gastric epithelial cells. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 786–90.

28. Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Muramatsu A, Suto H, Ito Y, Dojo M, Yamazaki Y, Kuriyama M, Keida Y, Higashi H, Hatakeyama M. Association between diversity in the Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase binding site of Helicobacter pylori CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 2004; 189: 820–7.

29. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas RJ, Lim MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2004; 127: 514–23.

30. Naito M, Yamazaki T, Tsutsumi R, Higashi H, Onoe K, Yamazaki S, Azuma T, Hatakeyama M. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of Helicobacter pylori CagA. *Gastroenterology* 2006; 130: 1181–90.

31. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, Schiavon S, Guariso G, Ceroti M, Nitti D, Rugge M, Plebani M, Atherton JC. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135: 91–9.

32. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771–7.

33. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997; 112: 92–9.

34. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926–36.

35. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM Jr. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2008; 88: 328–36.

36. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005; 54: 1536–40.

37. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Mitsuno Y, Maeda S, Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279–83.

38. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1641–8.

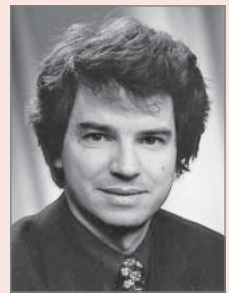
39. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu

- Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974–83.
40. Zhou LY, Lin SR, Ding SG, Huang XB, Zhang L, Meng LM, Cui RL, Zhu J. The changing trends of the incidence of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication in Shandong area. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 114–5.
41. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187–94.
42. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, Sato K, Sugiyama T, Takahashi S, Sato T, Emura F, Gotoda T, Wakabayashi K, Kakizoe T. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A Randomized Multi-Center Trial. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A4.
43. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M, for the Japan Gastric Cancer Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–7.
44. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–4.
45. Kokkola A, Sipponen P, Arkkila P, Danielson H, Puolakkainen P. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer? *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1456–60.
46. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2008; 124: 157–66.
47. Xie F, Luo N, Lee HP. Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and (13)C-Urea breath test for Helicobacter pylori to prevent gastric cancer: a Markov model. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3021–7.
48. Wildner-Christensen M, Möller Hansen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after Helicobacter pylori screening and eradication in a Danish population. *Gastroenterology* 2003; 125: 149–54.
49. Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Effect of a community screening for Helicobacter pylori: a 5-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1106–13.
50. De Vries AC, Van Driel HF, Richardus JH, Ouwendijk M, Van Vuuren AJ, De Man RA, Kuipers EJ. Migrant communities constitute a possible target population for primary prevention of Helicobacter pylori-related complications in low incidence countries. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 403–9.
51. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639–42.
52. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Yoshiyuki Y, Ishii M, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful Helicobacter pylori eradication. *Digestion* 2008; 78: 113–9.
53. Kim CG, Song HJ, Kook MC, Hong EK, Park S, Lee JY, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Choi IJ. Preoperative versus postoperative Helicobacter pylori eradication therapy in gastric cancer patients: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 48–54.
54. 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 (EHSg). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
55. Marchetti M, Rossi M, Giannelli V, Giuliani MM, Pizzi M, Censini S, Covacci A, Massari P, Pagliaccia C, Manetti R, Telford JL, Douce G, Dougan G, Rappuoli R, Ghiara P. Protection against Helicobacter pylori infection in mice by intragastric vaccination with H. pylori antigens is achieved using a non-toxic mutant of E. coli heat-labile enterotoxin (LT) as adjuvant. *Vaccine* 1998; 16: 33–7.
56. Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, Dusi S, Laudanna C, Tonello F, Kelleher D, Rappuoli R, Montecucco C, Rossi F. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of Helicobacter pylori is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000; 191: 1567–76.
57. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, Kaufmann SH, Ulrichs T, Novicki D, Norelli F, Contorni M, Peppoloni S, Berti D, Tornese D, Ganju J, Palla E, Rappuoli R, Scharschmidt BF, Del Giudice G. Safety and immunogenicity of an intramuscular Helicobacter pylori vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology* 2008; 135: 787–95.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler

Geboren 1963. 1981–1987 Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion sub auspiciis praesidentis. Während der Turnusausbildung Tätigkeit im Psychiatrischen KH Baumgartner Höhe, im Wilhelminenspital und in der KA Rudolfstiftung. 1991–1997 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und 1997–2000 zum Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie an der 4. Medizinischen Abteilung der KA Rudolfstiftung. 2000 Habilitation. Seit 2004 Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, Helicobacter pylori, kolorektale Adenome, endoskopische Diagnostik und Therapie von Dünndarm-erkrankungen.



Lösung von S. 6: 1d; 2a; 3a

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)