



Antibiotikaresistenz von *H. pylori* bei Kindern

T. Regnath¹, O. Raecke², A. Enninger³, C.-J. Partsch²

¹Labor Prof. G. Enders & Partner, Stuttgart ²Städtische Kliniken, Esslingen ³Olgahospital, Stuttgart

Einleitung

Aus verschiedenen europäischen Ländern wurde in den letzten Jahren über einen relevanten Anteil von *Helicobacter pylori*-Stämmen bei Kindern mit Resistenz gegen Standardantibiotika zur Helicobactertherapie, insbesondere gegen Clarithromycin berichtet (1,2). Aus Deutschland liegen nur wenige aktuelle Daten zur Antibiotikaresistenz von *H. pylori* bei Kindern vor. In einer kürzlich publizierten europäischen Multicenterstudie wurden bei nicht vorbehandelten deutschen Patienten, die in den Jahren 1999 bis 2002 in einem Münchener Zentrum untersucht worden waren, Resistenzraten von 15,9 % für Clarithromycin und von 27,5 % für Metronidazol nachgewiesen (3). In der vorliegenden Arbeit werden aktuelle Daten zur Antibiotikaresistenz von Kindern aus der Region Stuttgart/Esslingen aus den Jahren 2002-2005 vorgestellt.

Patienten

In den Jahren 2002-2005 wurde bei 131 Patienten (65 Jungen und 66 Mädchen) aus der Region Stuttgart/Esslingen im Alter von 1-17 Jahren (Abb. 1), welche wegen Oberbauchbeschwerden zur Gastroskopie eingewiesen worden waren, *H. pylori* aus Magenbiopsien angezüchtet. Der überwiegende Anteil der Patienten bzw. deren Eltern war ausländischer Herkunft (Abb. 2).

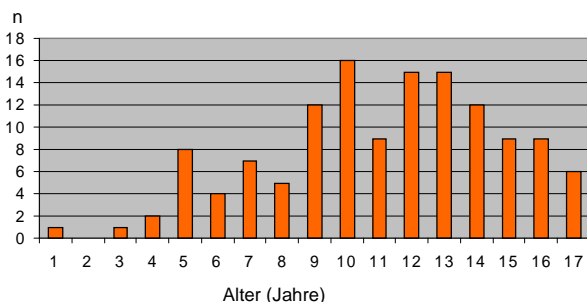


Abb. 1 Altersverteilung

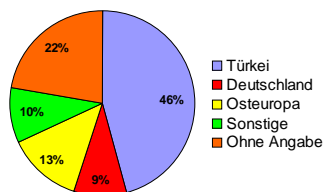


Abb. 2 Herkunftsländer

Die Angaben beziehen sich auf die Herkunftsländer der Eltern, z.T. auch, insbesondere bei den türkischstämmigen Patienten, auf die der Großeltern

Methoden

Biopsientnahme: Die Entnahme der Biopsien erfolgte mit einer Standardbiopsiezange. Die Biopsien wurden aus je zwei unterschiedlichen Stellen des Antrums und des Corpus entnommen und unmittelbar nach Biopsientnahme in das Transportmedium Port-a-Germ Pylori (bioMérieux, Frankreich) eingebracht.

Primärkultur: Die Biopsien wurden in 1,5 ml Eppendorf-Gefäßen mit einem Kunststoffpipettenspitzen homogenisiert und das Homogenisat anschließend auf selektiven *Helicobacter pylori*-Agar (bioMérieux, Frankreich) ausgestrichen. Die Platten wurden 5 Tage in einem mikroaeroben Milieu bei 35°C inkubiert. Bei Wachstum von typischen Kolonien wurde eine Identifizierung mittels Urease-, Katalase- und Oxidase-reaktion durchgeführt.

Empfindlichkeitsprüfung: Reinkulturen von *H. pylori* wurden in steriler physiologischer NaCl-Lösung suspendiert (McFarland 2) und auf 5 Platten eines antibiotikafreien Helicobacteragars (Heipha, Deutschland) ausgestrichen. Pro Platte wurde jeweils 1 Epsilon-Test-Streifen mit einem Konzentrationsgradienten eines Antibiotikums aufgelegt (AB Biodisk, Schweden) und die Platten anschließend in einem mikroaeroben Milieu bei 35°C für 3 Tage inkubiert. Alle Isolate wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin (CLA), Metronidazol (MZ) und Amoxicillin (AC) getestet. Bei einem Teil der Isolate wurden zusätzlich Doxycyclin (D), Rifampicin (RI) und Ciprofloxacin (CI) getestet. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde jeweils am Schnittpunkt der Wachstumshemmzone mit dem E-Teststreifen abgelesen (Abb. 3).

Folgende Breakpoints wurden für die Beurteilung der Empfindlichkeit herangezogen: Metronidazol (MZ) 8mg/L, Clarithromycin (CLA) 1 mg/L, Amoxicillin (AC) 2 mg/L, Doxycyclin (D) 1 mg/L, Ciprofloxacin (CI) 1 mg/L, Rifampicin (RI) 4 mg/L.



Abb. 3 E-Test *H. pylori*

Metronidazolresistenter Stamm mit einer MHK von 48 mg/L. Eingekreist ist die elliptische Hemmhofzone

Ergebnisse

Insgesamt waren 28 von 131 (21,4%) Isolaten resistent gegen Clarithromycin und 19 von 131 (14,5 %) Isolaten resistent gegen Metronidazol. Eine Doppelresistenz gegen beide Substanzen lag bei 6 von 131 (4,5 %) Isolaten vor. Amoxicillinresistente Stämme wurden nicht angezüchtet. Bei den second-line Substanzen Doxycyclin, Rifampicin und Ciprofloxacin, welche bei Kindern i.d.R. nicht eingesetzt werden, betrug der Anteil resistenter Stämme jeweils 1,7 % (2 von 119), 1,3 % (1 von 75) bzw. 7,7 % (3 von 39) (Abb. 4). Bei 4 Patienten wurden jeweils 2 Stämme angezüchtet, von denen der eine clarithromycinresistent und der andere clarithromycinsensibel war. Nur der jeweils clarithromycinresistente Stamm wurde in die Auswertung einbezogen.

Geschlechtsabhängige Unterschiede bei den Resistenzraten waren nicht festzustellen. Informationen zu einer Helicobactervorbehandlung lagen nur bei einem Teil der Kinder vor, sodass nicht zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten unterschieden werden konnte.

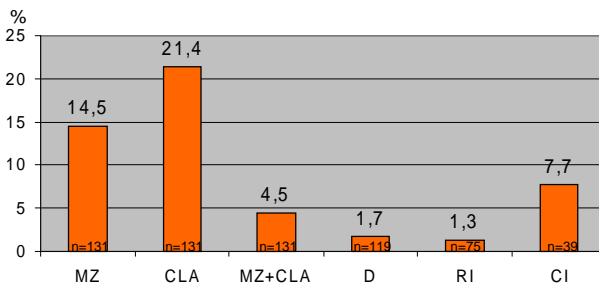


Abb. 4 Resistenzraten

Resistenzraten in % für Metronidazol (MZ), Clarithromycin (CLA), Metronidazol plus Clarithromycin (MZ+CLA), Doxycyclin (D), Rifampicin (RI) und Ciprofloxacin (CI) ohne Berücksichtigung einer Vorbehandlung. Amoxicillinresistenzrate (0%) nicht dargestellt.

Diskussion

Unsere Daten zeigen, dass Helicobacterinfektionen in Deutschland vorwiegend bei Kindern ausländischer Herkunft auftreten und zu einem relevanten Anteil durch Stämme verursacht werden, welche Resistenzen gegen die Standardantibiotika aufweisen. Die bei unseren Patienten nachgewiesene Resistenzrate von 21,4% für Clarithromycin ist höher als die von Koletzko et al publizierte Rate von 15,9% für deutsche Kinder aus den Jahren 1999-2002 (3), welche sich im Gegensatz zu unseren Daten allerdings auf nicht vorbehandelte Patienten bezieht. Hingegen ist der Anteil metronidazolresistenter Stämme bei unseren Patienten mit 14,5 % deutlich geringer als in der o.g. Studie (27,5%), obwohl unsere Daten z. T. auch von vorbehandelten Patienten stammen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der hohe Anteil von Patienten türkischer Abstammung in unserer Zusammenstellung sein. Türkische Frauen werden in Deutschland seltener mit Metronidazol behandelt als Frauen anderer Herkunft (eigene Beobachtung), sodass möglicherweise seltener metronidazolresistente Stämme auf die Kinder übertragen werden.

Schlussfolgerung

Angesichts eines relevanten Anteils von *H. pylori*-Stämmen bei in Deutschland lebenden Kindern mit einer Resistenz gegen eines oder mehrere der in den Standardtherapieschemata eingesetzten Antibiotika sollte spätestens vor einer Zweitbehandlung eine kulturelle Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden. Wenn kulturelle Verfahren nicht zur Verfügung stehen, können Biopsien alternativ mit molekularbiologischen Verfahren untersucht werden, welche innerhalb von 3 h zumindest die Aussage über das Vorliegen einer Clarithromycinresistenz ermöglichen (4).

Literatur

- (1) Crone J et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997-2000. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Mar;36(3):311-3.
- (2) Lopes AI et al. Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children. Pediatr Infect Dis J. 2005 May;24(5):404-9.
- (3) Koletzko S et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. Gut. 2006 Apr 7; [Epub ahead of print]
- (4) Regnath T et al. Schneller Nachweis von clarithromycinresistenten *Helicobacter pylori* in der Magenbiopsie mittels Real-Time-PCR. Z Gastroenterol. 2004 Dec;42(12):1371-5.