

# **Gastro Highlights 2017**

## **Dyspepsie, Ulkuserkrankung, Helicobacter pylori**

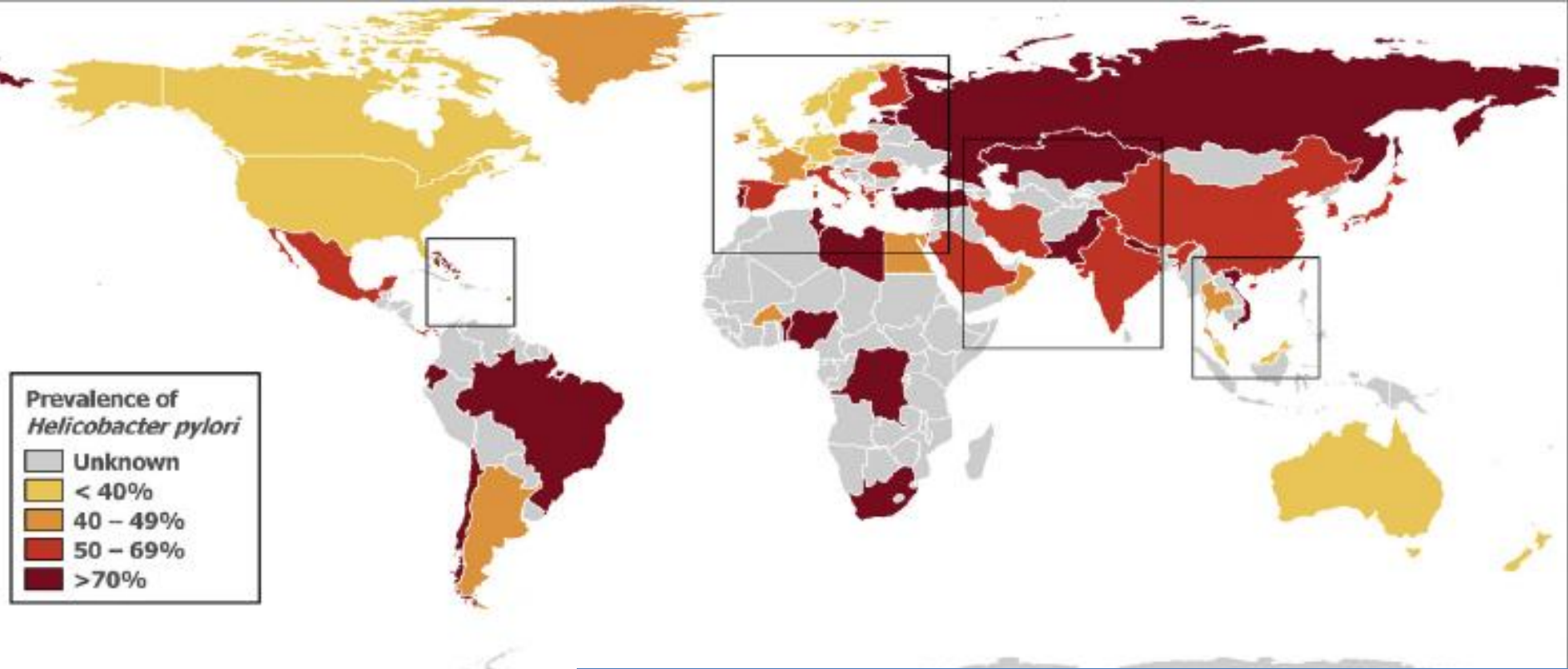


**18. November 2017**  
**Michael Gschwantler**

- Helicobacter pylori
- Ulkuskrankheit und säuresuppressive  
Medikamente
- Dyspepsie

- **Helicobacter pylori**
- Ulkuskrankheit und säuresuppressive  
Medikamente
- Dyspepsie

# Globale Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion



Hooi JKY et al. Gastroenterology 2017; 153: 420-429



# Globale Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion

## Methodik:

- Systematische Literatursuche (MEDLINE und EMBASE)
- Zeitraum: 1.1.1970 – 1.1.2016
- 14.006 Publikationen gescreent
- 184 Artikel wurden in die finale Analyse eingeschlossen

## Ergebnisse:

- Mehr als die halbe Weltbevölkerung ist mit H.p. infiziert
- Afrika: 70,1% (95% CI: 62,6-77,7)
- Ozeanien: 24,4% (95% CI: 18,5-30,4)
- Nigeria: 87,7% (95% CI: 83,1-92,2)
- Schweiz: 18,9% (95% CI: 13,1-24,7)

# Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

P Malfertheiner,<sup>1</sup> F Megraud,<sup>2</sup> C A O'Morain,<sup>3</sup> J P Gisbert,<sup>4,5</sup> E J Kuipers,<sup>6</sup> A T Axon,<sup>7</sup> F Bazzoli,<sup>8</sup> A Gasbarrini,<sup>9</sup> J Atherton,<sup>10</sup> D Y Graham,<sup>11</sup> R Hunt,<sup>12,13</sup> P Moayyedi,<sup>14</sup> T Rokkas,<sup>15</sup> M Ruge,<sup>16</sup> M Selgrad,<sup>17</sup> S Suerbaum,<sup>18</sup> K Sugano,<sup>19</sup> E M El-Omar,<sup>20</sup>  
on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

Gut 2017; 66(1): 6-30

Gastroenterology 2016;151:51–69

## **CONSENSUS STATEMENT**

---

### **The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults**



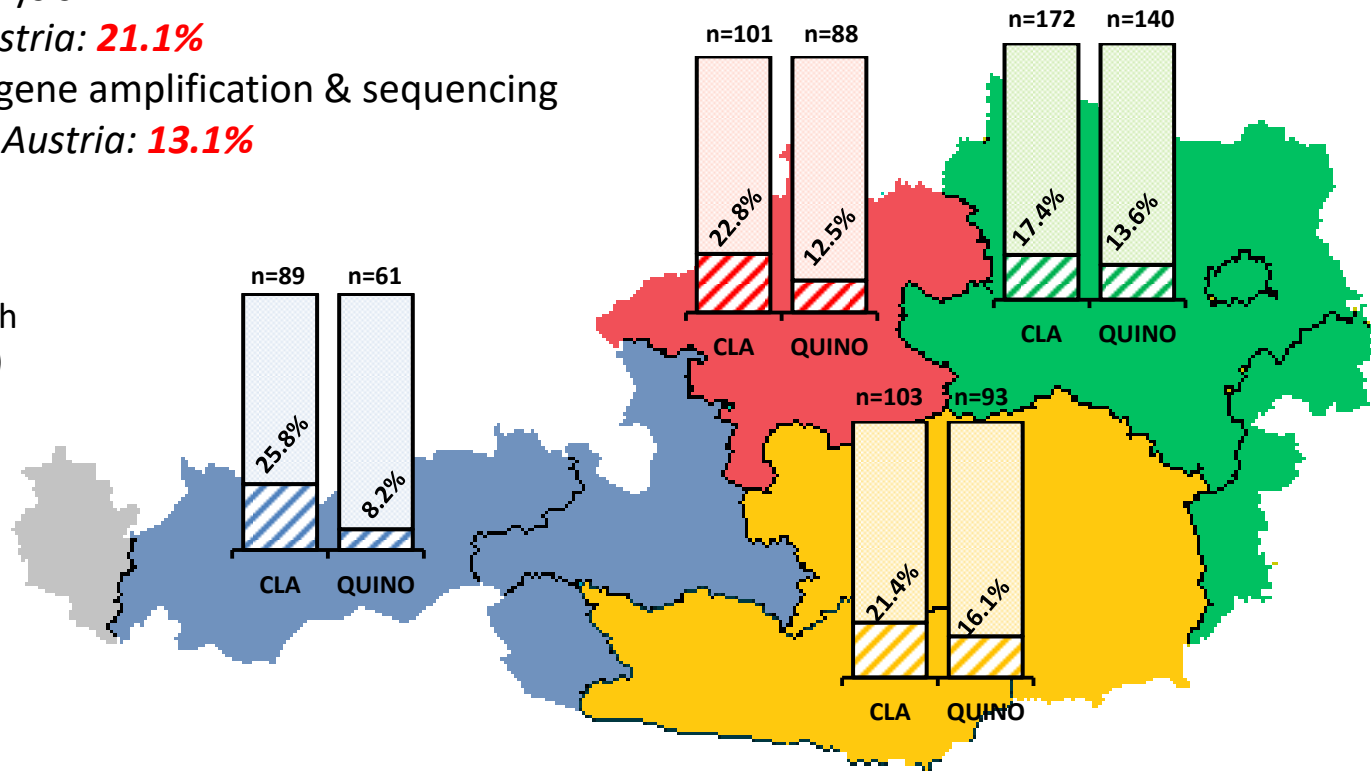
Carlo A. Fallone,<sup>1</sup> Naoki Chiba,<sup>2,3</sup> Sander Veldhuyzen van Zanten,<sup>4</sup> Lori Fischbach,<sup>5</sup> Javier P. Gisbert,<sup>6</sup> Richard H. Hunt,<sup>3,7</sup> Nicola L. Jones,<sup>8</sup> Craig Render,<sup>9</sup> Grigorios I. Leontiadis,<sup>3,7</sup> Paul Moayyedi,<sup>3,7</sup> and John K. Marshall<sup>3,7</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, McGill University Health Centre, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; <sup>2</sup>Guelph GI and Surgery Clinic, Guelph, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>5</sup>Department of Epidemiology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; <sup>6</sup>Gastroenterology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain; <sup>7</sup>Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>8</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Hospital for Sick Children, Departments of Paediatrics and Physiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and <sup>9</sup>Kelowna General Hospital, Kelowna, British Columbia, Canada

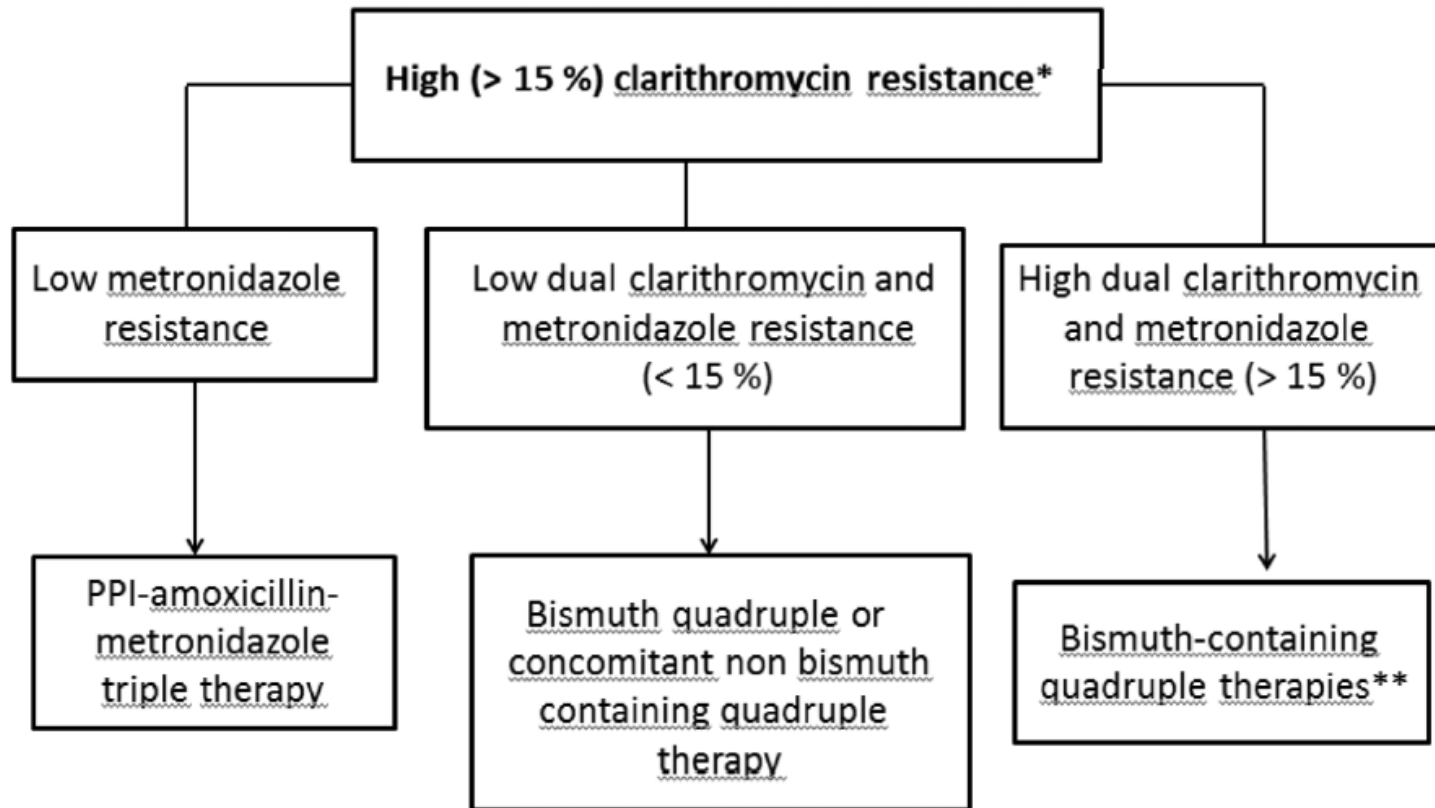
# Prospective, multi-center clinical trial on geographic antimicrobial resistance patterns of *Helicobacter pylori*

- 2000 patients included
  - Histopathological investigation: 515 HP+ (26%)
  - 23S rRNA *H. pylori*-specific realtime PCR: 466 HP+ (90% confirmation rate of histology results)
- Antimicrobial resistance testing
  - **Clarithromycin**: 23S rRNA gene amplification & melting point analysis  
*Cla res. rate in Austria: 21.1%*
  - **Quinolone**: *gyrA* gene amplification & sequencing  
*Quino res. rate in Austria: 13.1%*

- 2 biopsy samples from each patient (antrum & corpus)
  - HP infection in both sites of the stomach **94.5%**
  - HP infection only in antrum **2%**
  - HP infection only in corpus **3.5%**



# H.p.-Eradikationstherapie 2016



\* Regardless of their population expectations, individuals who have previously taken clarithromycin and/or metronidazole should be considered high risk patients for dual resistance.

\*\* If bismuth is not available, levofloxacin, rifabutin and high dose dual (PPI + amoxicillin) therapies might be considered. If tetracycline is not available, bismuth-containing quadruple therapy combining furazolidone-metronidazole or amoxicillin-metronidazole can be considered.



# 1-Wochen-Tripeltherapien

## „Italienische“ Tripeltherapie

Clarithromycin 2 x 500 mg  
plus  
Metronidazol 2 x 500 mg  
plus  
PPI 2 x 1

Therapiedauer: 7 Tage

**OUT !!**

## „Französische“ Tripeltherapie

Clarithromycin 2 x 500 mg  
plus  
Amoxicillin 2 x 1000 mg  
plus  
PPI 2 x 1

Therapiedauer: 7 Tage

Als first line Therapie empfohlen  
Clarithromycin-Resistenz < 10%  
Metronidazol-Resistenz < 40%  
ist.



Empfohlen, in denen  
Clarithromycin-Resistenz < 10%  
Metronidazol-Resistenz < 40%  
ist.

# „Concomitant therapy“ durch 14 Tage



Amoxicillin 2 x 1000 mg  
plus  
Clarithromycin 2 x 500 mg  
plus  
Metronidazol 2 x 500 mg  
plus  
PPI 2 x 1



Therapiedauer: 14 Tage

# Bismuth-basierte Quadrupeltherapie

## Quadrupeltherapie

Bismuth subcitrat\* 4 x 120 mg

plus

Tetracyclin\* 4 x 500 mg

plus

Metronidazol 3 x 500 mg

plus

PPI 2 x 1

Therapiedauer: 14 (10) Tage

\*Substanzen müssen importiert werden

### Variante 1:

Gastro-De-Nol® 120mg 4 x 1

Tetracyclin Wolff® 500mg 4 x 1

Anaerobex® 500mg 3 x 1

PPI 2 x 1

### Variante 2:

Pylera® Kapseln 4 x 3 Kapseln

(1 Kapsel = 140mg Bismuth subcitrat,  
125mg Metronidazol, 125mg Tetracyclin)

PPI 2 x 1

Therapiedauer: 14 (10) Tage



# Bismuth-Quadrupel-Therapie (10 d) vs. „Concomitant therapy“ (10 d) vs. Tripel-Therapie (14 d)

**Design:** randomisiert, offen, multizentrisch (Taiwan)

**Patienten:** 1620 H.p.-positive Patienten

**Therapie:**

Bismuth tripotassium  
dicitrate 300 mg 4x1  
Tetracyclin 500 mg 4x1  
Metronidazol 500 mg 3x1  
Lansoprazol 30 mg 2x1

durch **10 Tage**

Amoxicillin 1000 mg 2x1  
Clarithromycin 500 mg 2x1  
Metronidazol 500 mg  
Lansoprazol 30 mg 2x1

durch **10 Tage**

Amoxicillin 1000 mg 2x1  
Clarithromycin 500 mg 2x1  
Lansoprazol 30 mg 2x1

durch **14 Tage**

**Bei Therapieversagen:**

- Bismuth-Quadrupel-Therapie nach Versagen von „Concomitant therapy“ oder Tripel-Therapie
- „Concomitant therapy“ nach Versagen von Bismuth-Quadrupel-Therapie

**Ergebnisse:**

Resistenzen: Clarithromycin 14-17%; Levofloxacin 17-18%; Metronidazol 27-29%;  
Amoxicillin 1-2%; Tetracyclin 2-3%

# Bismuth-Quadrupel-Therapie (10 d) vs. „Concomitant therapy“ (10 d) vs. Tripel-Therapie (14 d)

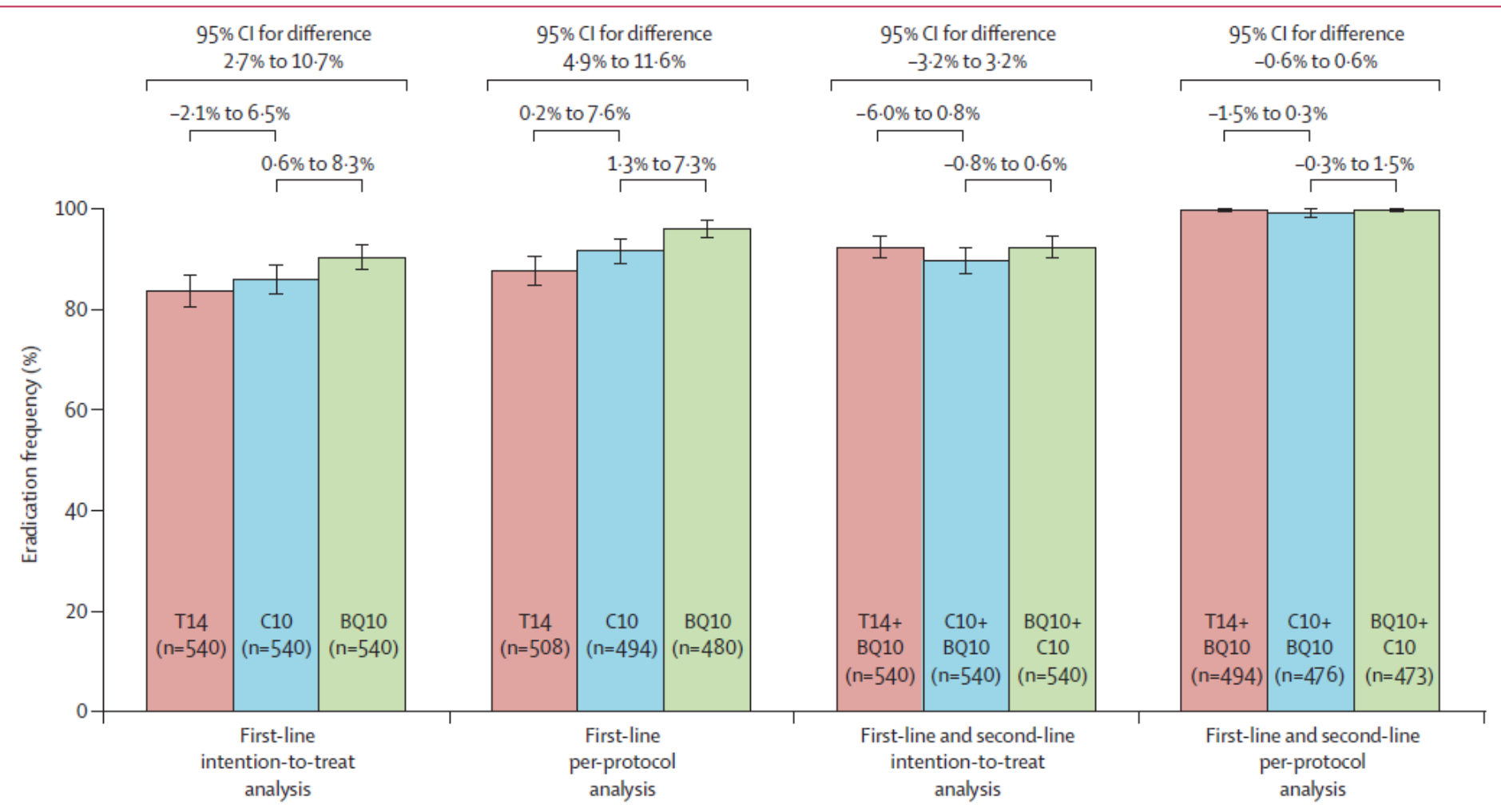


Figure 2: Efficacies of first-line and second-line anti-*Helicobacter pylori* treatments

T14=triple therapy for 14 days. C10=concomitant therapy for 10 days. BQ10=bismuth quadruple therapy for 10 days.

# „Rescue therapy“: Amoxicillin versus Tetracyclin in Bismuth Quadrupel-Therapie

**Design:** randomisiert, offen, monozentrisch (Shanghai, China), non-inferiority design

**Patienten:** 312 H.p.-positive Patienten nach mindestens zwei Eradikationsversuchen

**Therapie:**

• **Gruppe A:**

Lansoprazol 30 mg 2x1  
Bismuth 220 mg 2x1  
Metronidazol 400 mg 4x1  
Amoxicillin 1000 mg 3x1  
durch 14 Tage

**Gruppe B:**

Lansoprazol 30 mg 2x1  
Bismuth 220 mg 2x1  
Metronidazol 400 mg 4x1  
Tetracyclin 500 mg 4x1  
durch 14 Tage

**Ergebnisse:** Resistenzen: Amoxicillin 8,3%; Tetracyclin 1,0%; Metronidazol 87,8%

**Table 2.** Eradication rate of each group in ITT, PP, and MITT analysis

Analysis	Amoxicillin group	Tetracycline group	Difference from tetracycline group (adjusted 95% CI for difference)	P value for difference <sup>a</sup>	P value for non-inferiority <sup>b</sup>
ITT	88.5% (138/156)	87.2% (136/156)	1.3% (-4.8 to 7.4%)	0.729	0.001
95% CI	83.4–93.5%	81.9–92.4%			
PP	93.7% (133/142)	95.3% (122/128)	-1.7% (-6.2 to 2.9%)	0.554	0.001
95% CI	89.7–97.7%	91.7–99.0%			
MITT	92.6% (138/149)	90.7% (136/150)	2.0% (-3.3 to 7.2%)	0.542	<0.001
95% CI	88.4–96.8%	86.0–95.3%			

# Zweitlinientherapie zur H.p.-Eradikation

**Design:** randomisiert (Taiwan)

**Patienten:** 101 H.p.-positive Patienten nach Versagen der Ersttherapie

**Therapie:**

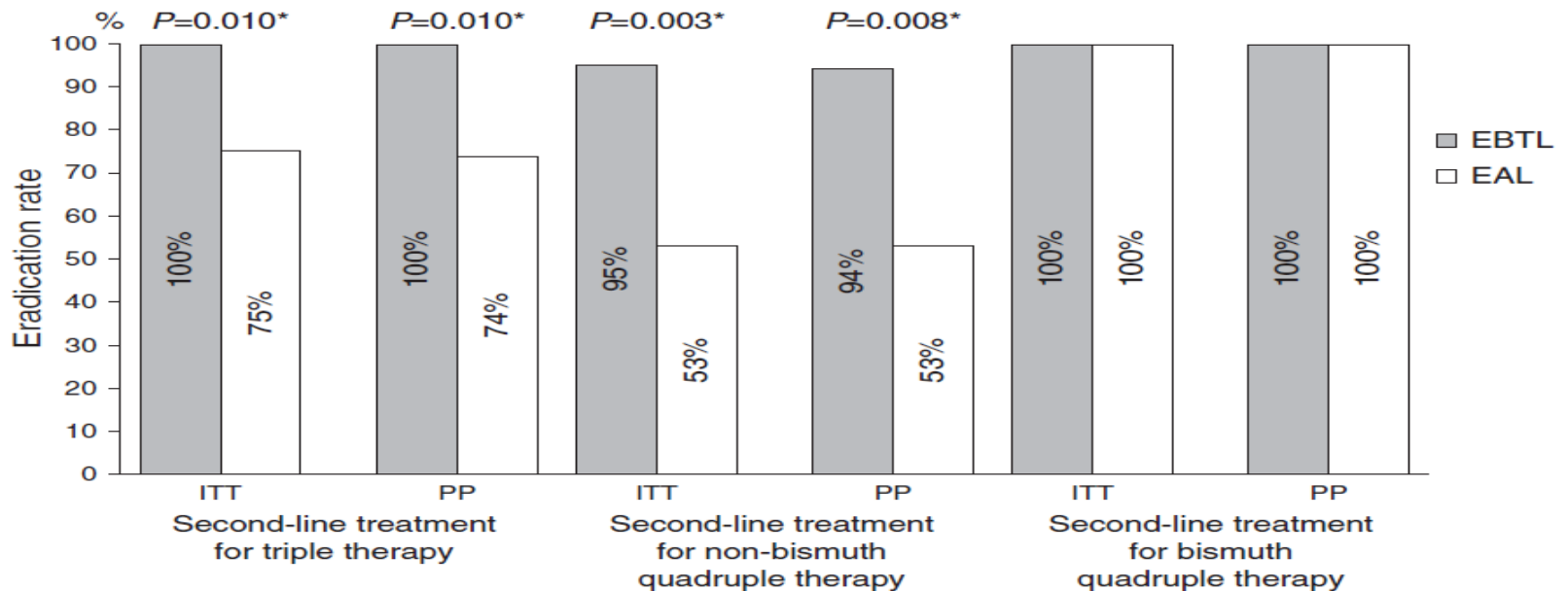
• **Gruppe A:**

Esomeprazol 40 mg 2x1  
Bismuth 120 mg 4x1  
Tetracyclin 500 mg 4x1  
Levofloxacin 500 mg 1x1  
durch 10 Tage

**Gruppe B:**

Esomeprazol 40 mg 2x1  
Amoxicillin 500 mg 4x1  
Levofloxacin 500 mg 1x1  
durch 10 Tage

**Ergebnisse:**



- Helicobacter pylori
- Ulkuskrankheit und säuresuppressive  
Medikamente
- Dyspepsie



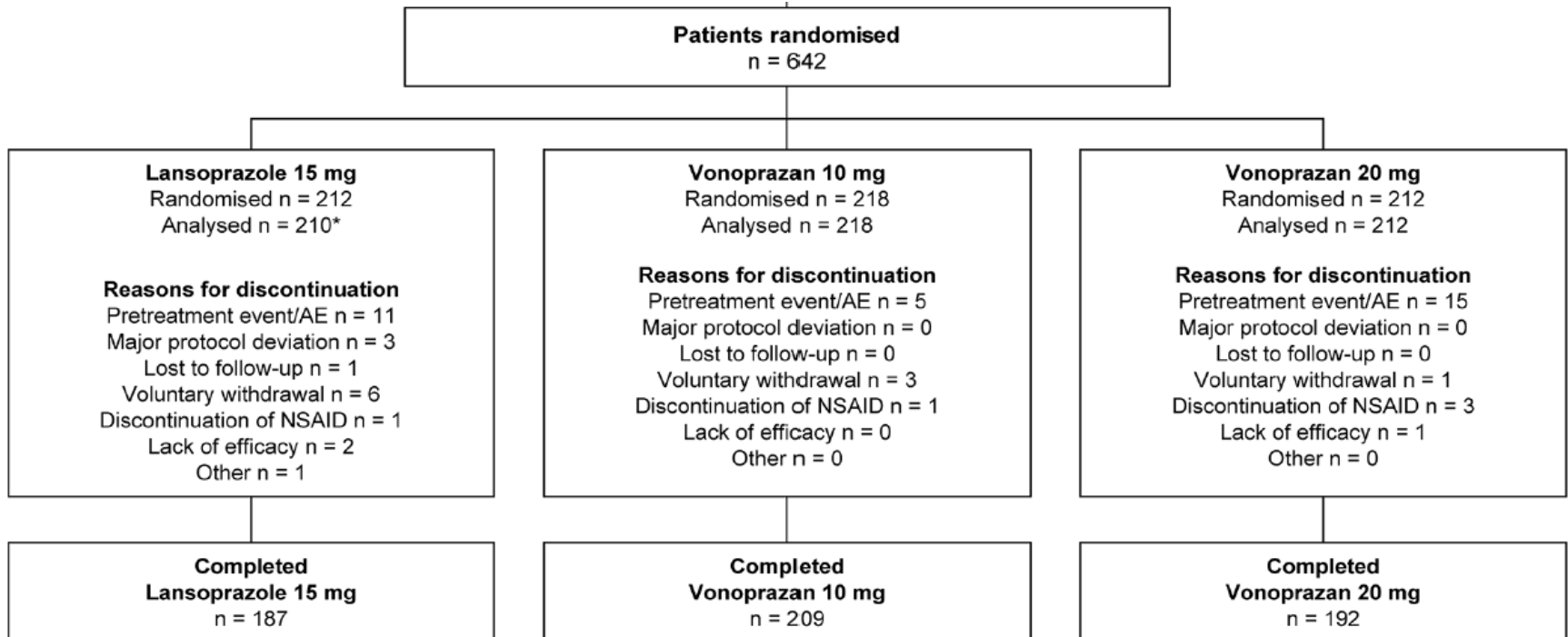
# Vonoprazan zur Prophylaxe von NSAR Ulcera

## Hintergrund:

- Vonoprazan ist ein „first-in-class“ kalium-kompetitiver Protonenpumpenblocker
- in Japan seit Februar 2015 zugelassen
- Vorteile: benötigt keine säureinduzierte Aktivierung; volle Säuresuppression bereits nach der ersten Dosis (PPI entfalten volle Wirkung erst nach 3-5 Tagen)

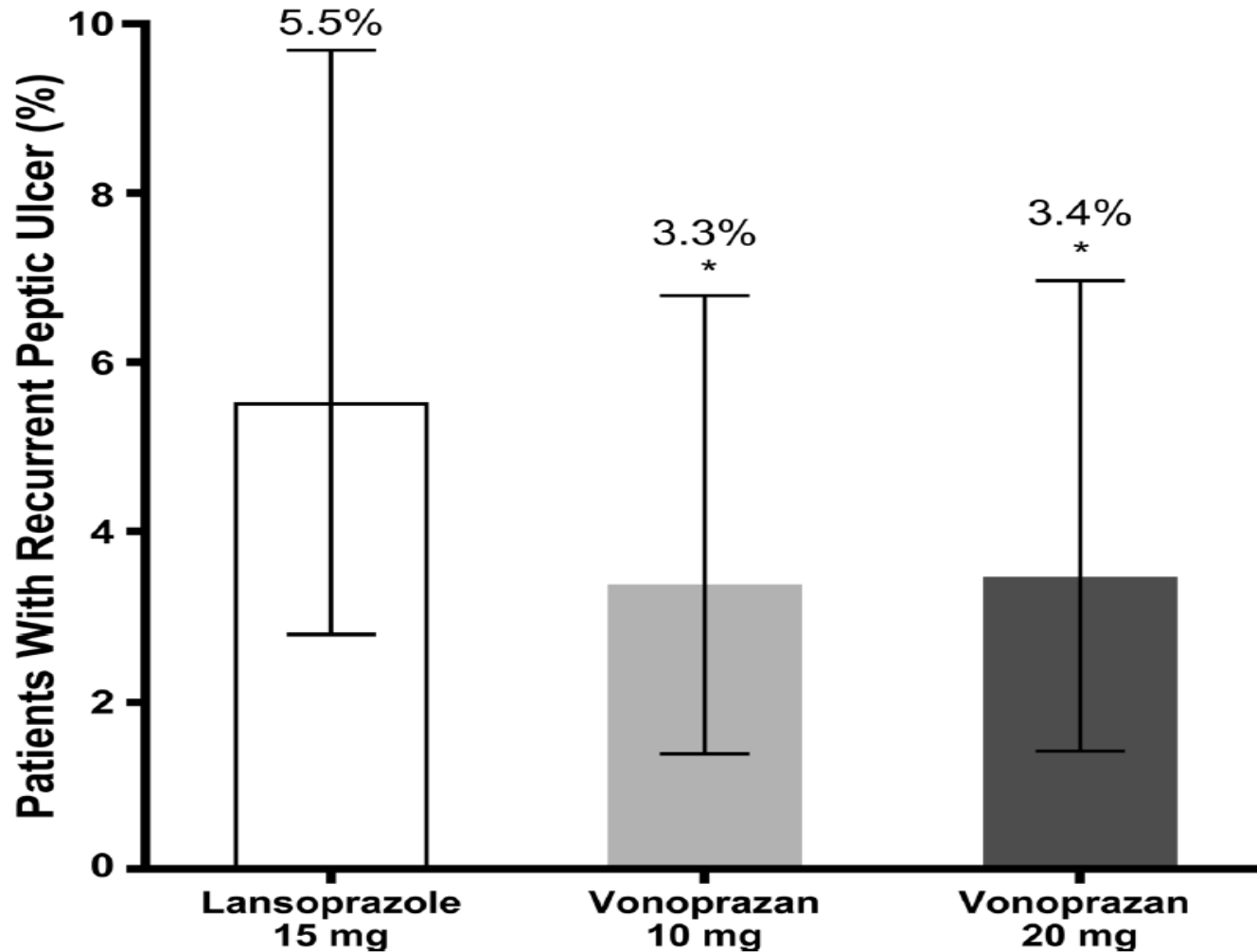
**Design:** prospektiv, randomisiert, doppel-blind, multizentrisch über 24 Wochen, dann einfach-blind über  $\geq 28$  Wochen (Phase-III, Japan)

**Patienten:** positive Ulkusanamnese und Notwendigkeit einer fortgesetzten NSAR-Therapie



# Vonoprazan zur Prophylaxe von NSAR Ulcera

Ergebnisse:



# PPI, H<sub>2</sub>-RA und Eisenmangel

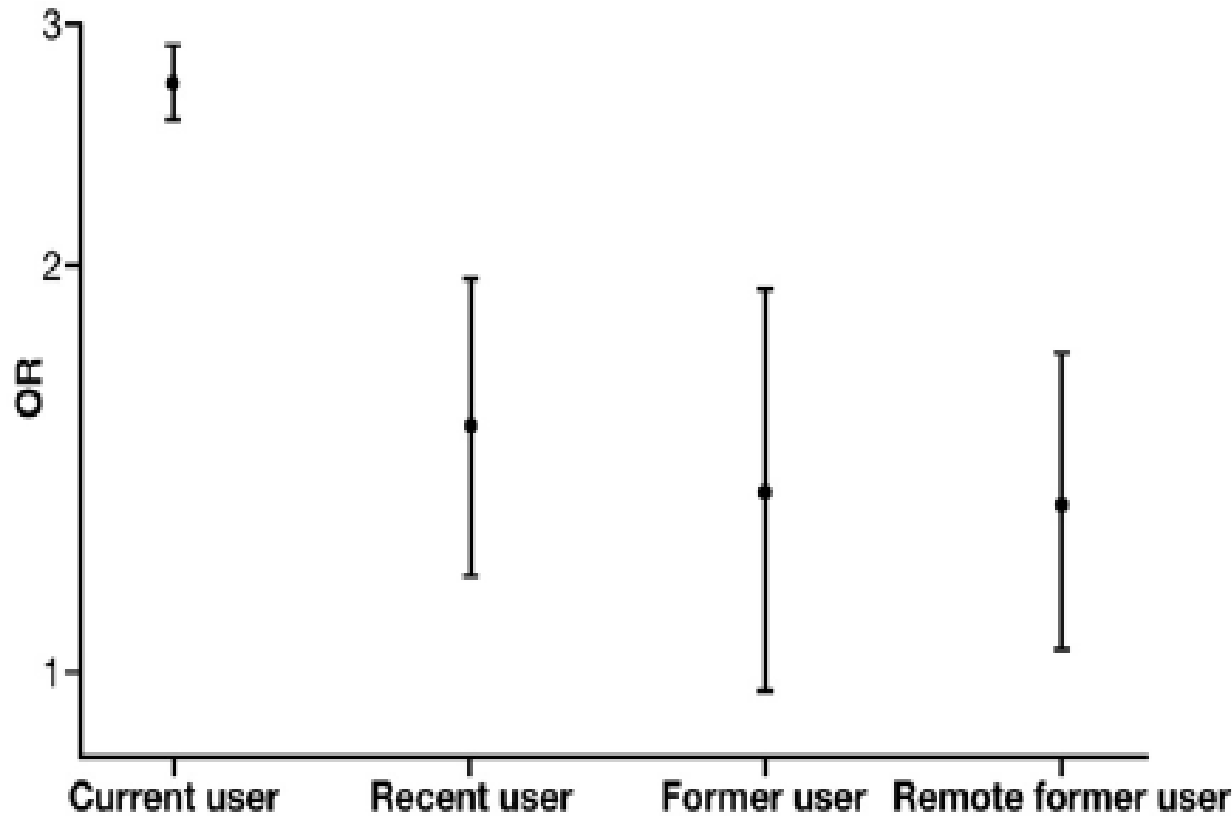
## Methodik:

- community-based case-control study
- 77.046 Patienten mit neu diagnostiziertem Eisenmangel (1/1999-12/2013) vs. 389.314 Kontrollen
- Patienten mit präexistenten Risikofaktoren für Eisenmangel wurden ausgeschlossen

## • Ergebnisse:

- $\geq 2$  Jahre PPI ist Risikofaktor für Eisenmangel (odds ratio: 2,49; 95% CI: 2,35-2,64)
- $\geq 2$  Jahre H<sub>2</sub>-RA ist Risikofaktor für Eisenmangel (odds ratio: 1,58; 95% CI: 1,46-1,71)
- Risiko unter PPI war dosisabhängig und sank mit Zeitdauer seit Absetzen der PPI-Therapie

# PPI, H<sub>2</sub>-RA und Eisenmangel



Cases	2343 (89.9)	95 (4.0)	51 (2.2)	91 (3.9)
Control	2781 (82.9)	210 (6.3)	123 (3.7)	240 (7.2)

## Letzte

### Verschreibung:

- „Current user“: 0-1 Jahr
- „Recent user“: 1-2 Jahre
- „Former user“: 2-3 Jahre
- „Remote former user“: >3 Jahre

# PPI und Risiko der Progression einer chronischen Nierenerkrankung (CKD)

## Methodik:

- retrospektive case-control study (Schweden)
- Patienten mit PPI (n = 105.305)
- Patienten mit H<sub>2</sub>-RA (n = 9.578)
- Primärer Endpunkt: Progression einer CKD (Verdoppelung des Kreatinins oder Absinken der GFR um mehr als 30%)

## Ergebnisse:

- Unter PPI etwas erhöhtes Risiko für Progression einer CKD:
- Hazard ratio für Verdoppelung von Kreatinin: 1,26 (95% CI: 1,05-1,51)
- Hazard ratio für Abnahme der GFR >30%: 1,26 (95% CI: 1,16-1,36)
- Möglicher, zugrunde liegender Pathomechanismus völlig unklar (interstitielle Nephritis?)
- „Confounding factors“ können nicht ausgeschlossen werden (NSAR??)

# PPI - Nebenwirkungen

- Kein Hinweis, dass PPI-Einnahme das Risiko eines Myokardinfarktes im Vergleich zu H<sub>2</sub>-RA hebt

Landi SN et al. Gastroenterology 2017, in press

- Keine Hinweis auf eine Assoziation zwischen PPI-Einnahme und kognitiven Funktionen

Lochhead P et al. Gastroenterology 2017, 153: 971-979

- Kein Hinweis für verminderte Knochendichte unter PPI-Therapie

Targownik LE et al. AJG 2017, 112: 95-101

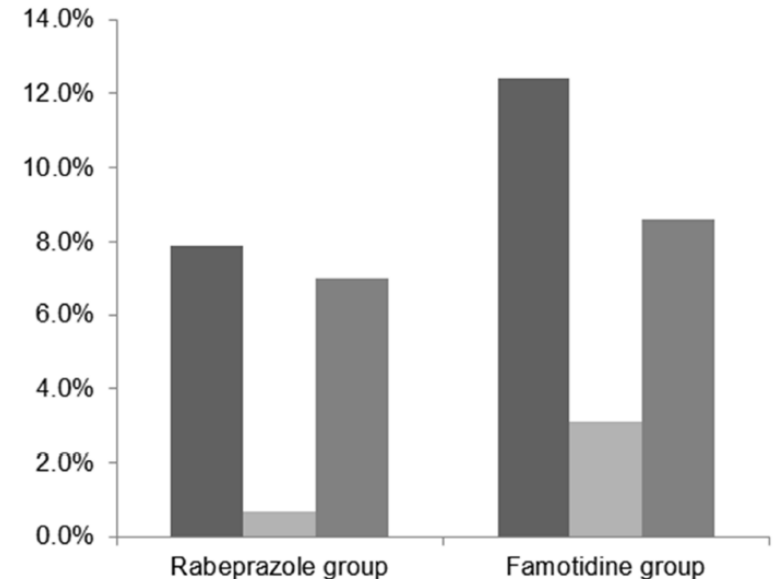
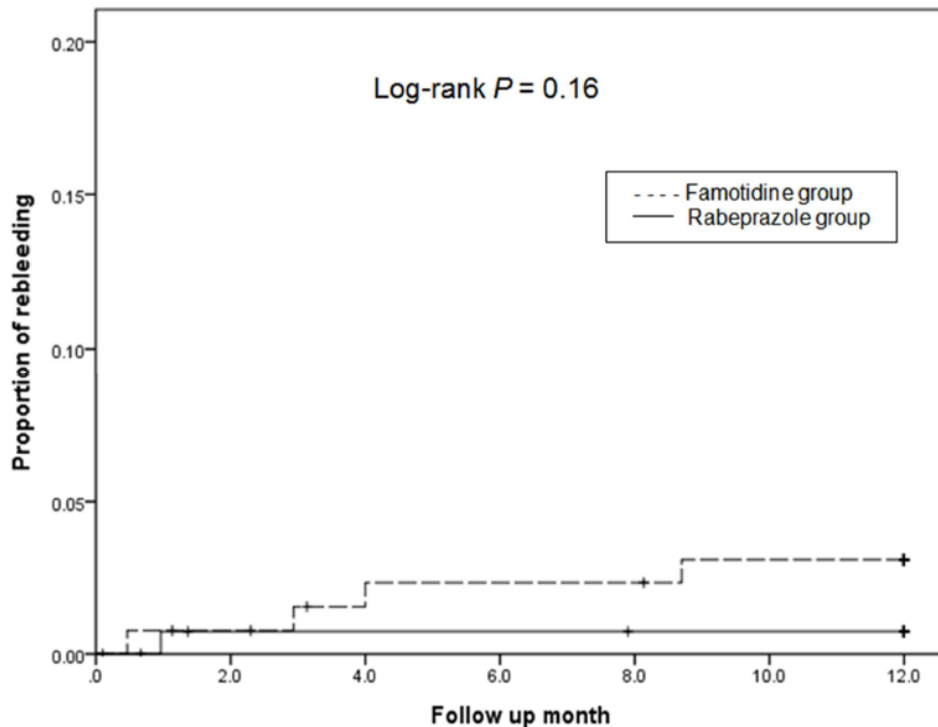
# H<sub>2</sub>-RA vs. PPI zur Prophylaxe oberer GI-Blutungen unter low-dose ASA

**Design:** prospektiv, randomisiert, multizentrisch (Hong Kong und Japan)

**Patienten:** 270 H.p.-negative Patienten, die unter low-dose ASA ein histologisch gesichertes Ulcus entwickelt hatten; nach Ulcusheilung zur Rezidivulcusprophylaxe Randomisierung in 2 Gruppen:

- **Gruppe A:** Rabeprazol 20 mg 1x1; **Gruppe B:** Famotidin 40 mg 1x1
- Alle Patienten erhielten 80 mg ASA tgl.; Therapiedauer: 12 Monate
- Gastroskopiekontrolle: nach 12 Monaten bzw. bei Symptomen

## Ergebnisse:



- Composite of recurrent upper GI bleeding or endoscopic ulcer at month 12
- Recurrent upper GI bleeding
- Endoscopic ulcers at month 12

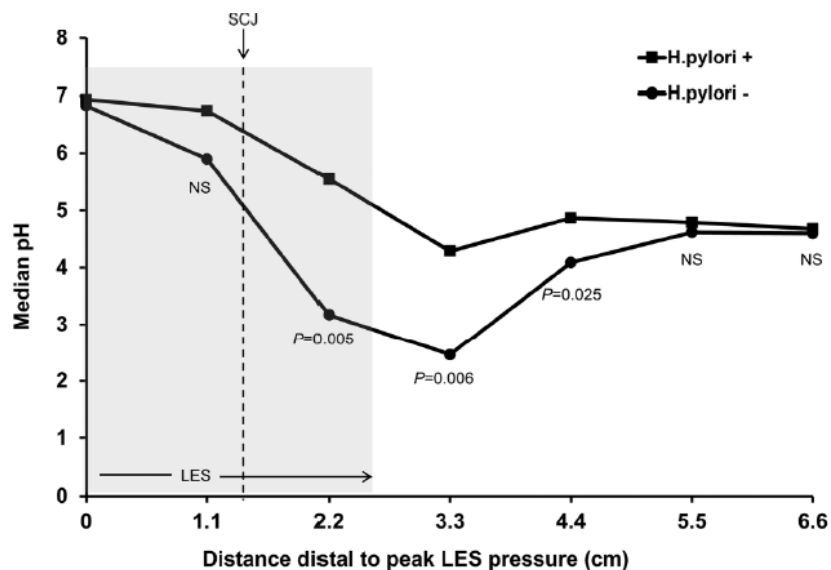
# Magensäureproduktion und H.p.

**Fragestellung:** Physiologischer Hintergrund der negativen Assoziation zwischen H.p.-Infektion und GERD

**Patienten:** 31 H.p.-positive und 28 H.p.-negative Freiwillige (Schottland)

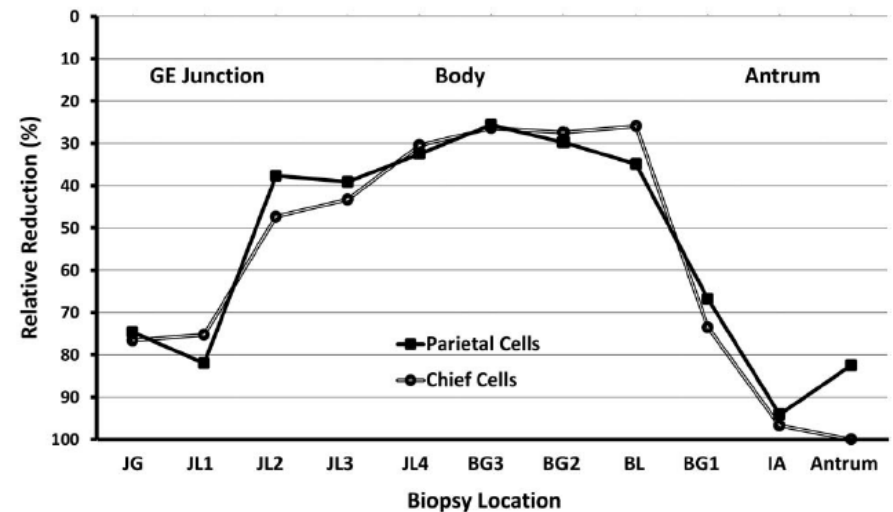
**Methoden:** kombinierte hochauflösende pH-Metrie und Manometrie; Gastroskopie mit Jumbobiopsien von 11 prädefinierten Lokalisationen

**Ergebnisse:**



**Figure 2** Median pH for 0–30 min period after meal relative to lower oesophageal sphincter (LES) and squamocolumnar junction (SCJ) in *Helicobacter pylori* positive (HP+) and negative (HP-) subjects.

„Gastric acid pocket“ wichtig für GERD

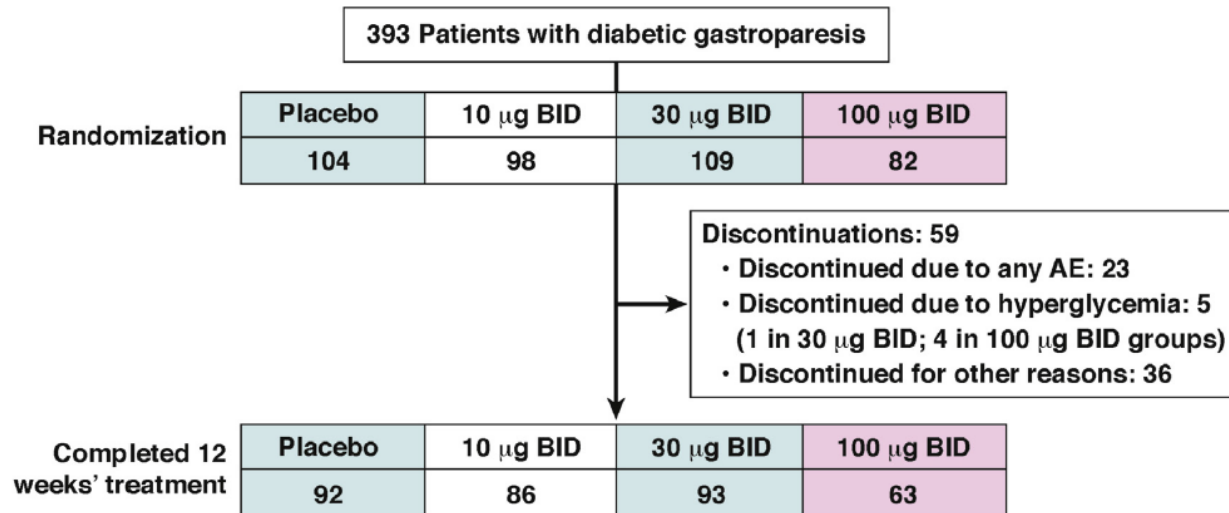
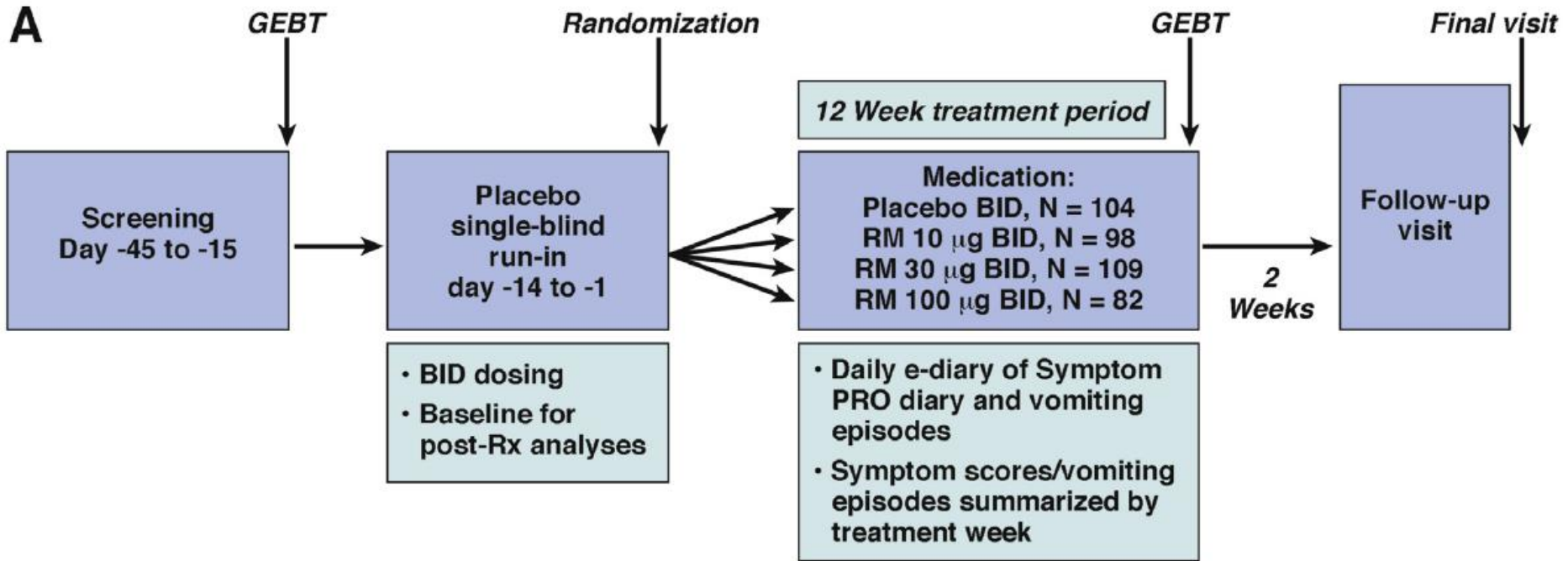


**Figure 3** Relative reduction in parietal and chief cell densities at different gastric locations in *Helicobacter pylori* infected versus non-infected. Note: At the GE junction and distal stomach, these cells are reduced by 80%, whereas in the midbody, reduction was about 30%. Biopsy locations: JG—across squamocolumnar junction (SCJ) above greater curve; JL1—across SCJ above lesser curve; JL2—6 mm distal SCJ; JL3—12 mm distal SCJ; JL4—18 mm distal SCJ; BG3—fundus; BL—midbody, lesser curve; BG2—midbody, greater curve; BG1—distal body, greater curve; IA—incisura angularis; Ant—antrum.



- Helicobacter pylori
- Ulkuskrankheit und säuresuppressive  
Medikamente
- Dyspepsie

# Relamorelin\* bei diabetischer Gastroparese

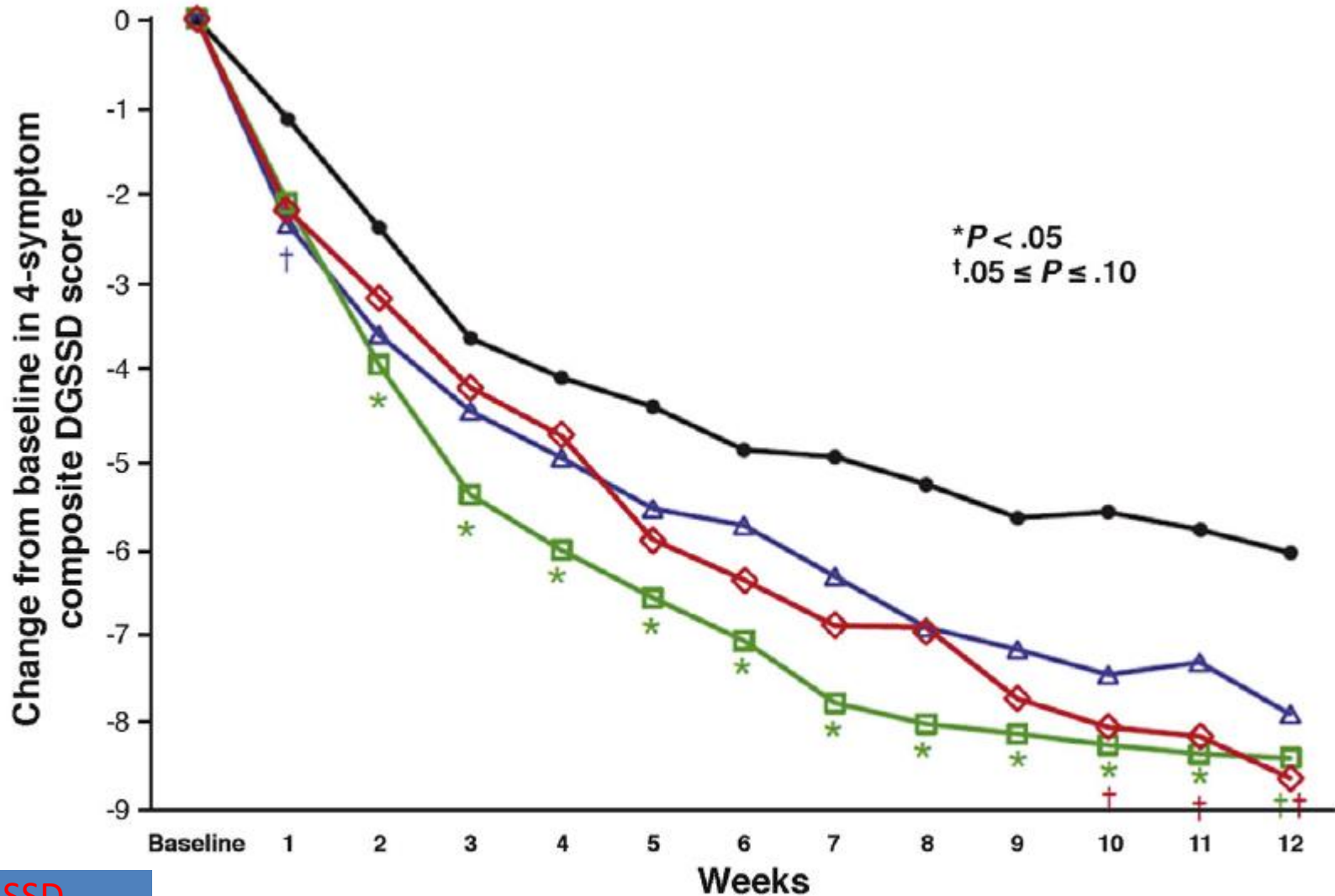


\*Relamorelin ist ein selektiver, prokinetisch wirksamer Ghrelin-Agonist

# Relamorelin bei diabetischer Gastroparese

Parameter	Placebo b.i.d. (n=88)	RM 10 µg b.i.d. (n=86)	RM 30 µg b.i.d. (n=91)	RM 100 µg b.i.d. (n=63)
Weekly vomiting episodes	n=85	n=81	n=86	n=66
Baseline, mean ± SD	5.7 ± 6.0	7.7 ± 17.2	6.9 ± 10.3	4.8 ± 5.2
Week 12, mean ± SD	2.8 ± 5.9	3.9 ± 17.1	3.1 ± 9.1	3.8 ± 13.7
Change from baseline, mean ± SD	-2.9 ± 5.8	-3.7 ± 12.5	-3.8 ± 7.6	-1.1 ± 13.5
Percent change from baseline <sup>a</sup>	-70.5	-74.9	-75.8	-73.4
P value <sup>b</sup> (difference from placebo)		.36	.25	.59
DGSSD 4-symptom composite score <sup>c</sup>				
Baseline, mean ± SD	22.7 ± 7.3	22.7 ± 7.9	22.4 ± 6.7	24.0 ± 7.5
Week 12, mean ± SD	17.1 ± 8.8	14.0 ± 10.3	13.8 ± 9.6	14.2 ± 9.5
Change from baseline, mean ± SD	-5.6 ± 8.8	-8.7 ± 9.0	-8.7 ± 9.0	-9.7 ± 8.8
Change from baseline <sup>d</sup>	-6.07	-7.91	-8.41	-8.64
LS mean difference vs placebo		-1.85	-2.34	-2.57
P value (difference from placebo)		.134	.053	.052
GEBT (T <sub>1/2</sub> in min)				
Baseline, mean ± SD	127.1 ± 36.5	126.8 ± 37.6	128.6 ± 35.9	133.6 ± 35.4
Week 12, mean ± SD	126.3 ± 39.8	112.8 ± 43.5	115.8 ± 45.7	118.0 ± 49.5
Change from baseline, mean ± SD	-0.0 ± 38.5	-12.7 ± 38.1	-12.8 ± 36.5	-13.6 ± 40.5
Change from baseline	-0.43	-13.36	-12.55	-12.47
LS mean difference vs placebo		-12.93	-12.12	-12.04
95% CI of difference		-24.04; -1.82	-22.92; -1.33	-24.11; 0.04
P value (difference from placebo) <sup>b</sup>		.023	.028	.051

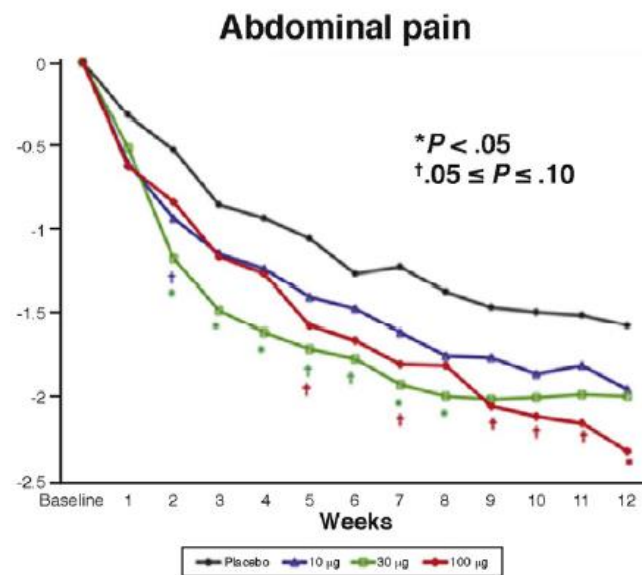
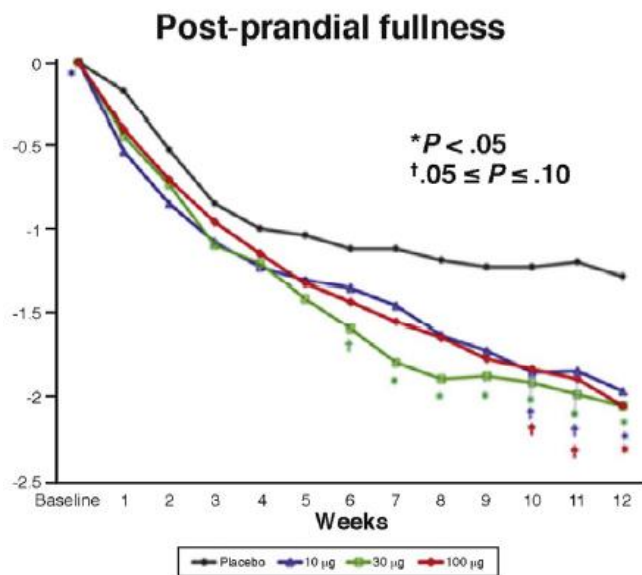
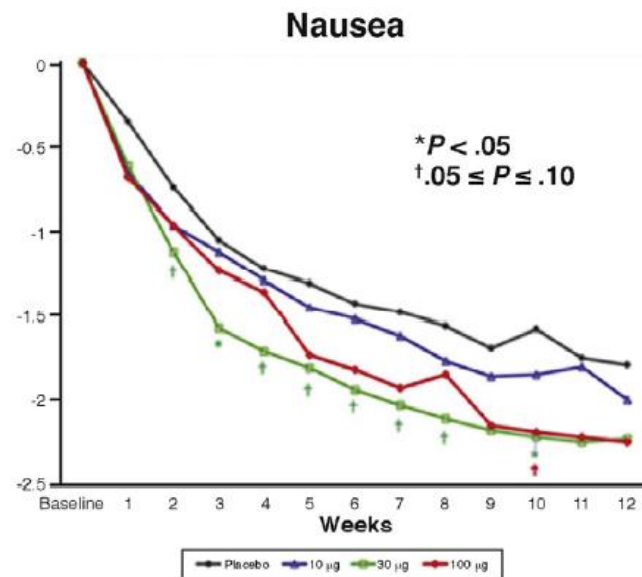
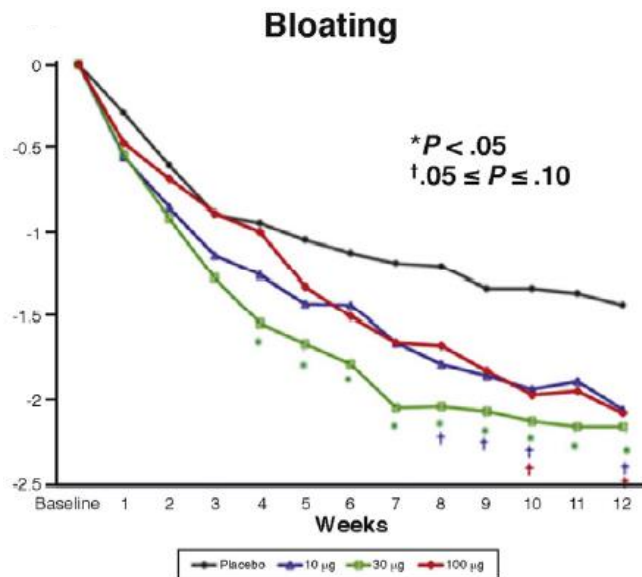
# Relamorelin bei diabetischer Gastroparese



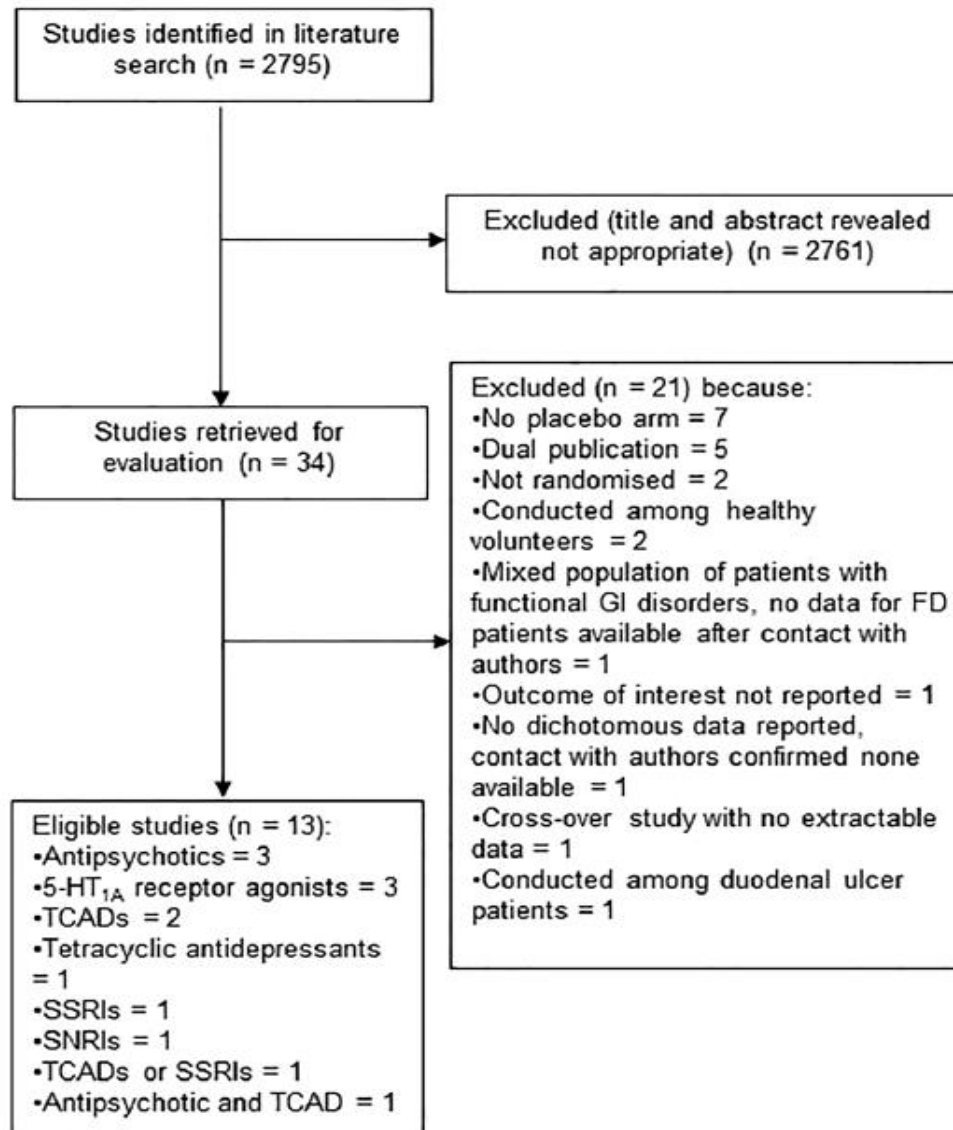
DGSSD

Diabetic  
gastroparesis  
symptom severity  
diary

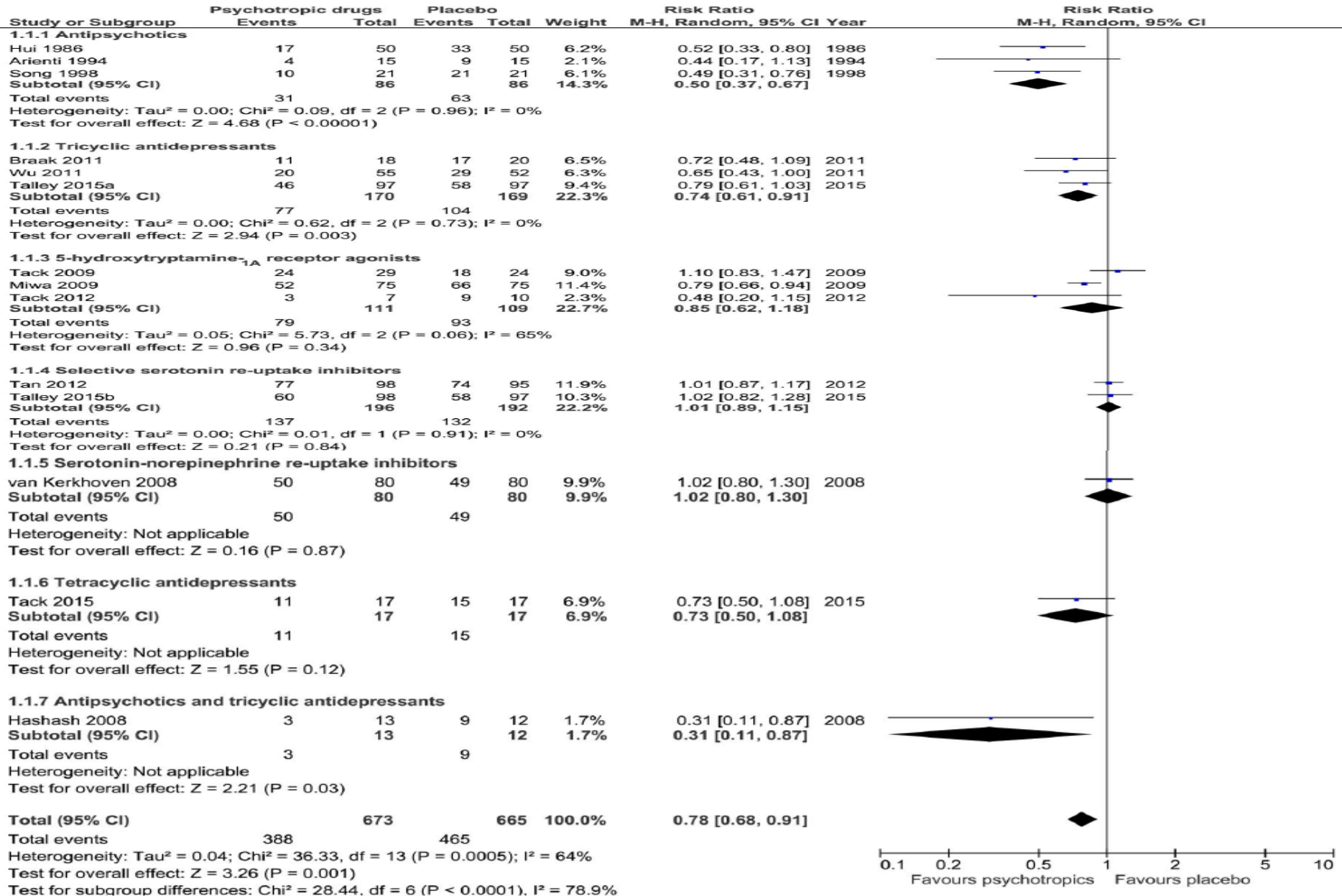
# Relamorelin bei diabetischer Gastroparese



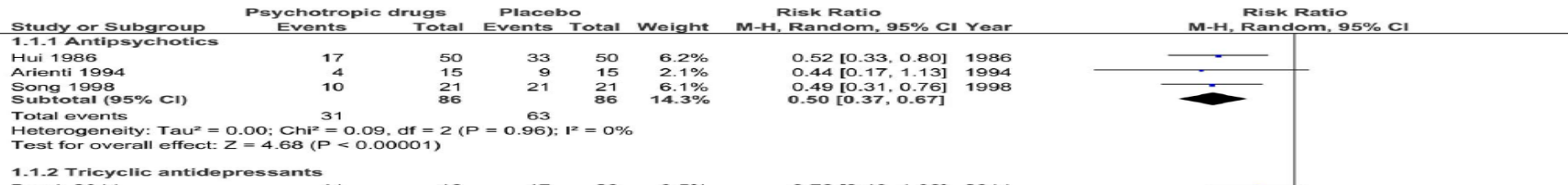
# Psychotrope Substanzen bei funktioneller Dyspepsie - Metaanalyse



# Psychotrope Substanzen bei funktioneller Dyspepsie - Metaanalyse



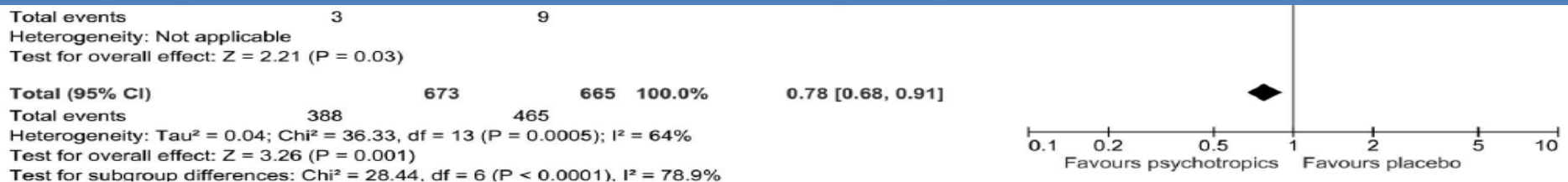
# Psychotrope Substanzen bei funktioneller Dyspepsie - Metaanalyse



Der günstige Effekt psychotroper Substanzen bei funktioneller Dyspepsie ist beschränkt auf:

- Antipsychotische Substanzen (wie Sulpirid und Levosulpirid)
- Tricyclische Antidepressiva (wie Amitryptilin und Imipramin).

Der Effekt verschwindet, wenn nur Studien berücksichtigt werden, in welche ausschließlich Patienten ohne psychiatrische Begleiterkrankungen eingeschlossen wurden.





# Take Home Messages

- Mehr als 50% der Weltbevölkerung sind H.p.-infiziert.
- In Ländern (wie Österreich) mit hoher Clarithromycin-Resistenzrate (>15%) – aber niedriger kombinierter Clarithromycin/Metronidazol-Resistenzrate - wird die bismuth-basierte Quadrupeltherapie oder „Concomitant therapy“ (A+C+M+PPI) als „First-line“-Therapie zur H.p.-Eradikation empfohlen – bevorzugt über 14 d.
- Als „Second-line“-Therapie können levofloxacin-basierte Regime empfohlen werden.
- Vonoprazan ist eine vielversprechende säuresuppressive Substanz.
- PPI sind auch in der Langzeittherapie „sehr sicher“ – trotzdem sollten Verschreibungen kritisch hinterfragt werden.
- Relamorelin ist eine vielversprechende Substanz zur Therapie der diabetischen Gastroparese.

