

Jutta Küpper-Nybelen

Dr. sc. hum.

## **Einfluss des Alkoholkonsums auf die Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori***

Geboren am 22.04.1972 in Geilenkirchen

Diplom der Fachrichtung Oecotrophologie am 28.10.1997 an der Universität Bonn

Promotionsfach: Epidemiologie, Deutsches Zentrum für Altersforschung (DZFA)

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Brenner, MPH

Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit dem Magenkeim *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infiziert. Die Infektion mit *H. pylori* verursacht fast immer eine chronische Gastritis und spielt eine kausale Rolle bei fast allen Ulcera duodeni und bei der überwiegenden Zahl der Ulcera ventriculi. Des Weiteren ist die Infektion mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs assoziiert.

Eine Erstinfektion mit *H. pylori* scheint hauptsächlich in der frühen Kindheit zu erfolgen und dann bei einem Großteil der Infizierten ein Leben lang zu persistieren. Im Erwachsenenalter scheinen Neuinfektionen selten zu sein. Dagegen gibt es Hinweise, dass es zu „spontanen“ Eliminationen von *H. pylori* kommen kann. In einer Reihe von epidemiologischen Studien konnten eine inverse Beziehung zwischen moderatem Alkoholkonsum und der *H. pylori* Infektion bei Erwachsenen gezeigt werden. Dies legt nahe, dass der Konsum von Alkohol die Unterdrückung oder Elimination des Keims bewirken könnte.

Das Ziel dieser Arbeit war es, anhand dreier verschiedener Studienkollektive die Rolle verschiedener alkoholischer Getränke, sowie verschiedener Konsumgewohnheiten weiter zu analysieren. Darüber hinaus sollte auch der Zusammenhang zwischen dem Lebenszeitalkoholkonsum, der ein besserer Marker zur Bestimmung der Exposition als der derzeitige Alkoholkonsum sein könnte, und einer *H. pylori* Infektion analysiert werden. Schließlich sollte bei Personen mit der Infektion die Assoziation zwischen dem Alkoholkonsum und einem niedrigen *H. pylori* Immunglobulin G (IgG) Antikörpertiter sowie

der näherungsweise mittels des C<sup>13</sup>-Harnstoff Atemtests bestimmten Dichte der bakteriellen Besiedlung quantifiziert werden.

Die erste hier untersuchte Studienpopulation ist die des Bundes-Gesundheitssurveys 1998, einer repräsentativen Erhebung der deutschen Wohnbevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren, die zwischen Oktober 1997 und März 1999 durchgeführt wurde. Insgesamt konnten 7124 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens machten sie Angaben zur Konsumhäufigkeit und der durchschnittlich konsumierten Menge verschiedener alkoholischer Getränke in den letzten 12 Monaten. Der *H. pylori* Infektionsstatus wurde durch die Bestimmung von IgG Antikörpern im Serum ermittelt.

Die zweite hier berücksichtigte Studienpopulation basiert auf der Basiserhebung einer prospektiven Längsschnittstudie (KAROLA-Studie („Langzeiterfolge der kardiologischen Anschlussheilbehandlung“)) an 1206 Patienten zwischen 30 und 70 Jahren, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung zwischen Januar 1999 und April 2000 zur stationäre Rehabilitation kamen. Die Patienten machten in einem standardisierten Fragebogen Angaben zum durchschnittlich konsumierten Alkohol während der letzten 12 Monate vor dem Akutereignis sowie in verschiedenen Altersstufen während ihres bisherigen Lebens. Auch hier wurde der *H. pylori* Infektionsstatus durch Messung von IgG Antikörpern im Serum bestimmt.

Die dritte Studienpopulation ist die der Ulmer Säuglingsstudie, eine prospektive Kohortenstudie an Neugeborenen und ihren Eltern. In die Studie wurden zwischen November 2000 und November 2001 alle Mütter aufgenommen, die in der Ulmer Universitätsfrauenklinik ein gesundes, mindestens 2500 g schweres Kind zur Welt gebracht haben. Die Mütter machten in einem standardisierten Interview sowohl Angaben zu ihren eigenen Alkoholkonsumgewohnheiten im Jahr vor und während der Schwangerschaft als auch zur Häufigkeit und der durchschnittlichen Menge des von den Vätern konsumierten Alkohols. Bei den Müttern wurde das Vorliegen einer aktiven *H. pylori* Infektion mittels des C<sup>13</sup>-Harnstoff Atemtests bestimmt, bei den Vätern wurde der Infektionsstatus mittels Antigennachweis im Stuhl bestimmt.

Bei allen drei Studienpopulationen fand sich eine inverse Beziehung zwischen der *H. pylori* Prävalenz und dem Alkoholkonsum. Die Infektionsprävalenz war bei den Personen am höchsten, die angaben, keinen Alkohol zu trinken (Bundes-Gesundheitssurvey: 49,3 %,

KAROLA-Studie: 52,3 %, Ulmer Säuglingsstudie Mütter: 35,6 %; Väter: 33,6 %), und nahm mit zunehmendem Alkoholkonsum ab, mit der niedrigsten Odds Ratio (OR) von 0,63 für einen Alkoholkonsum von  $\geq 225$  g pro Woche für die Teilnehmer des Bundes-Gesundheitssurveys, einer OR von 0,63 bei einem Konsum von 125 bis 225 g Alkohol pro Woche für die Teilnehmer der KAROLA-Studie und einer OR von 0,48 für die Mütter bzw. von 0,34 für die Väter der Ulmer Säuglingsstudie jeweils für die höchste Alkoholkategorie. Diese inverse Beziehung konnte auch bei den getränkespezifischen Analysen des Bundes-Gesundheitssurveys und der Ulmer Säuglingsstudie für den ausschließlichen Konsum von Bier und Wein sowie für den Konsum von verschiedenen alkoholischen Getränken gezeigt werden.

Ebenso ergab sich eine inverse Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Häufigkeit des Alkoholkonsums und der *H. pylori* Infektion. Am größten war die Reduktion der Infektionsprävalenz bei täglichem Alkoholkonsum (adjustierte OR = 0,62; 95 % KI 0,50-0,78 (Bundes-Gesundheitssurvey) bzw. adjustierte OR = 0,45; 95 % KI 0,19-1,06 (Väter der Ulmer Säuglingsstudie)). Darüber hinaus konnte im Rahmen der Auswertungen zum Bundes-Gesundheitssurvey gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Alkoholkonsums und der *H. pylori* Infektion bei Teilnehmern, die regelmäßig Alkohol konsumierten, stärker war, als bei solchen, die selten, dann aber größere Mengen Alkohol zu sich nahmen.

Auch zwischen dem Lebenszeitalkoholkonsum und der *H. pylori* Seroprävalenz ergab sich eine inverse Dosis-Wirkungsbeziehung mit der größten Risikoreduktion bei den Teilnehmern, die mehr als 500.000 g Alkohol in ihrem Leben konsumiert hatten (adjustierte OR: 0,65; 95 % KI 0,42–1,00).

Der Alkoholkonsum schien auch mit der Höhe des IgG-Antikörpertiters assoziiert zu sein. *H. pylori* positive Teilnehmer des Bundes-Gesundheitssurveys, die angaben, Alkohol konsumiert zu haben, hatten eine größere Wahrscheinlichkeit (OR = 1,32; 95 % KI 0,78 – 2,22) einen niedrigen IgG Titer (gerade über dem Grenzwert) des serologischen *H. pylori* Tests zu haben, im Vergleich zu *H. pylori* positiven Personen, die keinen Alkohol konsumiert haben.

Auch war der Delta over Baseline Wert (DOB) des Atemtests, ein semiquantitativer Indikator für die Bakteriendichte, der *H. pylori* positiven Mütter der Ulmer Säuglingsstudie, die angaben, während der Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben, im geometrischen Mittel niedriger (7,0 ‰) als der der abstinenten Frauen (8,3 ‰). Nach Berücksichtigung der Störgrößen ergab sich für die Alkohol trinkenden Mütter eine Reduktion des DOB-Wertes von 11 %. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant.

Diese Analysen an Querschnittsdaten weisen deutlich und übereinstimmend darauf hin, dass regelmäßiger aber moderater Alkoholkonsum, unabhängig von der Art des konsumierten Alkohols, die Eliminierung einer *H. pylori* Infektion bei Erwachsenen fördern könnte. Die bisherige Evidenz basierend auf Untersuchungen des derzeitigen Alkoholkonsums konnte durch die Analyse des Einflusses des Lebenszeitalkoholkonsums bestätigt werden. Neben den deutlichen Dosis-Wirkungsbeziehungen in allen drei Studien deutet auch die größere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigen IgG-Titer und einen reduzierten DOB-Wert bei Alkoholkonsum darauf hin, dass vorhandene Infektionen wahrscheinlich durch die antimikrobielle Wirkung des Alkohols unterdrückt bzw. eliminiert werden könnten.