

Gastroösophagealer Reflux und Säurehemmung

Aktuelle Optionen und Management in der Praxis

Beschwerden im Zusammenhang mit pathologisch gesteigertem gastroösophagealem Reflux beziehungsweise erhöhter Sensibilität für Säureexposition sind weitverbreitet und repräsentieren einen bedeutenden Anteil der Symptome, welche zur ärztlichen Konsultation führen. Nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen gilt es daher, zusammen mit dem Patienten die individuelle Vorgehensweise hinsichtlich Diagnostik und Therapie festzulegen. Während zur Diagnosestellung vor allem die Endoskopie zum Einsatz kommt und therapeutisch in erster Linie Säureblocker Verwendung finden, wurden in letzter Zeit verstärkt Anstrengungen zur Entwicklung von Alternativen unternommen.

**JÜRGEN M. GSCHOSSMANN,
ALEXANDER SENDENSKY, MANFRED ESSIG**

Gemäss epidemiologischen Erhebungen hat in den letzten Jahren die Prävalenz sowohl des gastroösophagealen Refluxes wie auch der gastroösophagealen Refluxerkrankung deutlich zugenommen (1). Dies geht einher mit der Beobachtung, dass von Patienten als Beweggrund für die Konsultation angegebene Beschwerden oft suggestiv für das Vorliegen einer säureassoziierten Erkrankung sind. Während die diesbezüglichen pathophysiologischen Mechanismen komplexer Natur sind und die medizinische Literatur auf eine multifaktorielle Genese der «typischen» Refluxbeschwerden hindeutet, ist die aktuelle Therapie primär auf eine effektive Säuresuppression fokussiert. Leider kann mit den standardmässig eingesetzten Medikamenten nicht bei allen Patienten gleichermassen eine

vollständige Beschwerdefreiheit bewirkt werden, sodass sich auch im Jahr 2008 die Frage nach alternativen beziehungsweise weiterführenden Therapieoptionen stellt.

Ziel der aktuellen Übersichtsarbeit soll deshalb sein, neben einem kurzen Überblick über den aktuellen Stand der Erkenntnisse zu Pathogenese und Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes die verschiedenen momentan zur Verfügung stehenden Therapieoptionen darzustellen und in diesem Zusammenhang auch einen Blick in die mögliche Zukunft zu werfen.

Pathogenese des gastroösophagealen Refluxes

Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese des gastroösophagealen Refluxes spielt das Versagen der physiologischen Anti-Reflux-Barriere im Bereich des gastroösophagealen Übergangs. Neben der transienten Relaxation des unteren Ösophagus-sphinkters (transient lower esophageal sphincter relaxation = TLESR) ist hierbei der gastroösophageale Druckgradient von Bedeutung. Ausser der Menge der gastralen Säuresekretion und der Zusammensetzung der nach proximal strömenden Flüssigkeit scheinen verschiedene weitere Faktoren, wie nur eingeschränkt wirksame endogene Reinigungsmechanismen des Ösophagus, mukosale Schutzmechanismen der ösophagealen Schleimhaut, aber auch Alterationen des autonomen Nervensystems mitbeteiligt zu sein. Die Frage, inwieweit Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus hierbei Ursache oder eher Folge der übermässigen Säureexposition des Ösophagus sind, wird unterschiedlich beantwortet. Ebenso kontrovers diskutiert wird die Frage der Bedeutung einer Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Merksätze

- Zwischen dem Beschwerdegrad und dem Ausmass des Säurerefluxes besteht keine zwingende Korrelation.
- Neben erosiven Formen der Refluxerkrankung gibt es nichterosive Varianten, welche endoskopisch mit einem makroskopischen Normalbefund einhergehen.
- Für den Zeitpunkt einer endoskopischen Untersuchung gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien.

Tabelle 1: Auswahl möglicher Symptome der gastroösophagealen Refluxerkrankung

ösophageal	supra-/extraösophageal
■ retrosternales Brennen	■ Husten, vor allem morgens
■ retrosternale Schmerzen	■ Halskratzen
■ retrosternales Engegefühl	■ Heiserkeit
■ saures Aufstossen	■ Asthma/Atemnot
■ Nausea	■ Tachykardie
	■ Thoraxschmerzen

Tabelle 2: Entscheidungskriterien zum Zeitpunkt der Endoskopie

■ Gewichtsverlust	■ Regurgitation
■ Nachtschweiss	■ Blutungszeichen
■ Dysphagie	■ Alter > 50 Jahre
■ Odynophagie	■ PPI-resistente Symptome

Symptomatik

Bezüglich der vom Patienten im Zusammenhang mit gastroösophagealem Reflux angegebenen Beschwerden ist zwischen «typischen» ösophagealen Symptomen und «atypischen», supra- beziehungsweise extraösophagealen Symptomen zu unterscheiden (Tabelle 1). Klassischerweise berichten Patienten bei Vorliegen eines gastroösophagealen Refluxes über brennende Sensationen retrosternal, oftmals verbunden mit Schmerzen. Auch saure Regurgitationen werden oftmals von betroffenen Patienten angegeben. Postuliert wird ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Säurereflux und einer Vielzahl von Erkrankungen, welche klassischerweise auf den Gebieten der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Pulmologie angesiedelt sind (3). Während jedoch für ösophageale Beschwerden mittlerweile der Stellenwert des Säurerefluxes allgemein akzeptiert wird, finden sich für supraösophageale Effekte der Magensäure zurzeit noch unterschiedliche und sich teilweise widersprechende Studien, sodass diesbezüglich kein abschliessendes Urteil gesprochen werden kann. Hierzu gehören chronisch-rezidivierende Krankheitsbilder wie Laryngitiden ebenso wie Husten. Interessanterweise gilt aber unabhängig von der Lokalisation der potenziell mit dem Säurereflux assoziierten Beschwerden, dass zwischen dem Beschwerdegrad und dem Ausmass des Säurerefluxes keine zwingende Korrelation besteht. Hier scheinen Faktoren wie der maximale pH-Abfall, aber auch die zeitliche Länge und die proximale Ausdehnung des Säurerefluxes eine entscheidende Rolle zu spielen (4).

Diagnostik

Oftmals führen bereits die vom Patienten beschriebenen Symptome zur Verdachtsdiagnose eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes. Wie bereits erwähnt, besteht aber keine zwingende Assoziation zwischen dem Ausmass des gastroösophagealen Refluxes beziehungsweise den damit verbundenen Schleimhautläsionen und den subjektiv vom Patienten empfundenen Symptomen.

Neben einer indirekten Diagnostik durch positives Ansprechen der Symptome auf Einsatz eines Säureblockers in suffizienter Dosierung stehen verschiedene invasive diagnostische Verfahren zur Verfügung. Insbesondere zur Erfassung der effektiven mukosalen Schädigung sowie zum Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen wie des Ösophaguskarzinoms (Abbildung 1) als Ursache der Dysphagie steht hierbei die Endoskopie im Mittelpunkt. Oft diskutiert wird die Frage des Zeitpunktes der endoskopischen Untersuchung (Tabelle 2). Hierbei gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien. Abzuwägen sind damit verbundene Kosten und ein, wenn auch heutzutage nur noch minimales, periinterventionelles Risiko gegen die Gefahr einer Fehldiagnose und damit der unnötigen und potenziell gefährlichen Verzögerung der korrekten Diagnosestellung, wobei vor allem die Möglichkeit eines Ösophaguskarzinoms berücksichtigt werden muss. So ist es durchaus gerechtfertigt, bei jungen Patienten ohne B-Symptomatik initial den Versuch einer medikamentösen Therapie durchzuführen, wohingegen bei älteren Patienten mit Risikofaktoren beziehungsweise bei Vorliegen von Hämatemesis oder anderen Alarmsymptomen eine endoskopische Klärung der lokalen Verhältnisse am Anfang des diagnostischen Algorithmus stehen muss.

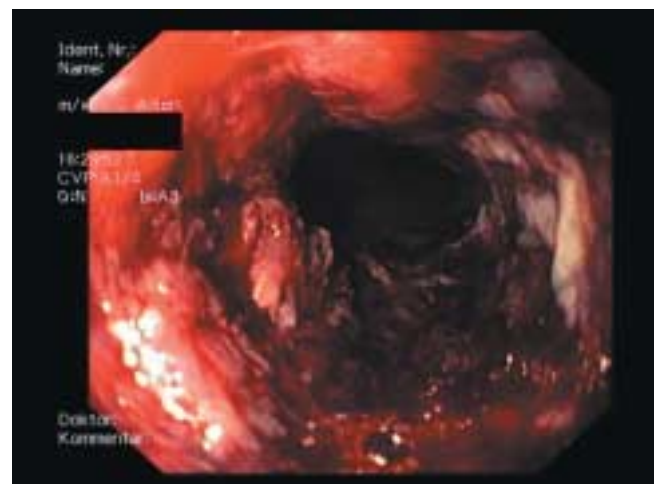


Abbildung 1: Ösophaguskarzinom

Vorteil der endoskopischen Untersuchung ist neben der direkten Visualisierung der Schleimhautverhältnisse die Möglichkeit der Biopsieentnahme. Dies ist vor allem zur Beantwortung der Frage nach dysplastischen Veränderungen, aber auch zum histologischen Beleg oder Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen wie der eosinophilen Ösophagitis unabdingbar.



Abbildung 2: Refluxösophagitis

Erschwert wird die endoskopische Diagnostik der gastroösophagealen Refluxerkrankung jedoch dadurch, dass neben erosiven Formen der Refluxerkrankung auch nichterosive Varianten dieser Krankheit bestehen, welche endoskopisch mit einem makroskopischen Normalbefund einhergehen. Zur endoskopischen Einteilung der erosiven Ösophagitis (Abbildung 2) stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung, von denen die Savary-Miller-Klassifikation und die Los-Angeles-Klassifikationen die am weitesten verbreiteten sind.

Weiterführende diagnostische Optionen sind die Säuremessung im Ösophagus mittels 24-Stunden-pH-Metrie (5), die Erfassung von Gallereflux durch Bilitec-Messung (6) und die Dokumentation von nichtsaurem Volumenreflux mittels Impedanzmessung (7) (Abbildung 3). Eine zentrale Indikation zur 24-Stunden-pH-Metrie stellen persistierende Schmerzen trotz maximaler medikamentöser Säuresuppression dar. Auch lässt sich mit dieser Untersuchungstechnik eine Korrelation zwischen vom Patienten beschriebenen Beschwerden und effektiv gemessenem Säurereflux ermitteln, was einen wichtigen Hinweis für das Vorliegen einer ösophagealen Hypersensitivität liefern kann.

Therapieziele

Obwohl die gastroösophageale Refluxerkrankung generell als benigne Erkrankung betrachtet wird, besteht durch die teilweise deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität ein starker Behandlungswunsch seitens der Patienten. Von ärztlicher Seite darf darüber hinaus nicht vernachlässigt werden, auf die dem Patienten allgemein nicht bekannte mögliche Kaskade von der Refluxösophagitis bis hin zur Entwicklung eines Barrettösophagus und schliesslich eines Ösophaguskarzinoms hinzuweisen und entsprechende therapeutische Schritte einzuleiten. Hieraus ergeben sich als Hauptziele einer Behandlung eines gastroösophagealen Refluxes

- unmittelbar die subjektive Beschwerdefreiheit sowie die objektive Abheilung der endoskopisch und bioptisch gesicherten Ösophagitis und
- langfristig die Vermeidung der Entwicklung beziehungsweise des Fortschreitens von refluxassoziierten Komplikationen.

Um diese Ziele zu erreichen, stehen dem behandelnden Arzt drei Säulen der Behandlung (allgemein, medikamentös und chirurgisch) zur Verfügung, welche in der Regel im Sinne einer Therapieeskalation zum Einsatz kommen (Abbildung 4).

Allgemeine Massnahmen

Neben der Modifikation der konsumierten Lebensmittel und Getränke (z.B. Alkohol, Koffein, kohlesäurehaltige Getränke, saures Obst und scharf gewürzte Speisen) sowie der Vermeidung der Nahrungsaufnahme kurz vor dem Schlaf sind dies vor allem Veränderungen der Schlafposition und die Reduktion des Körpergewichtes.

Medikamentöse Behandlungsansätze

Ausgehend von den Antazida waren H_2 -Blocker der erste entscheidende Schritt, auf medikamentöse Weise die Säuresekretion des Magens effektiv zu hemmen. Als Standardmedikation zur Säuresuppression abgelöst wurde die Substanzklasse der H_2 -Blocker durch die potenteren Protonenpumpeninhibitoren

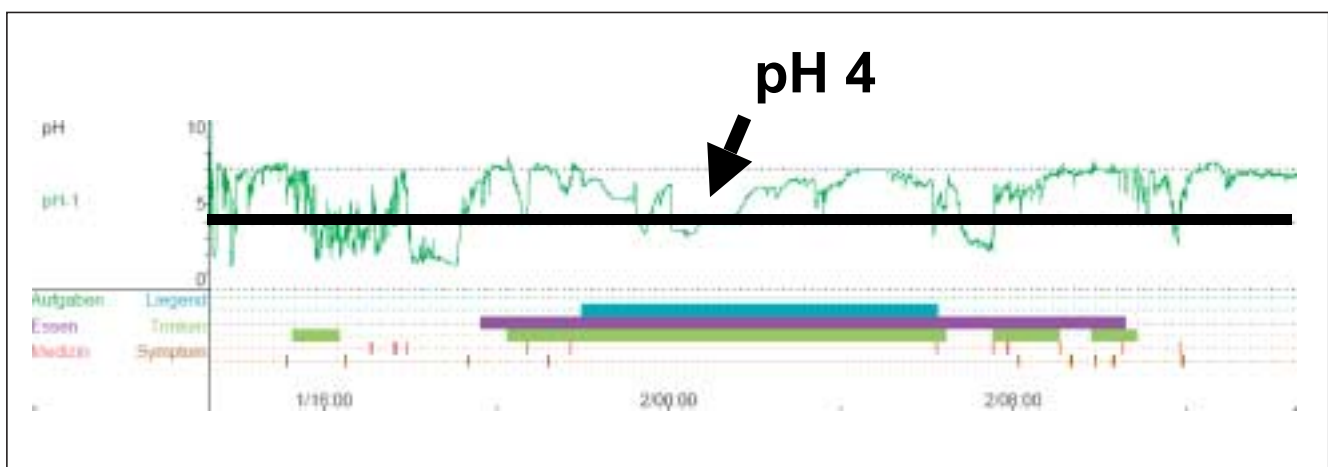


Abbildung 3: 24-Stunden-pH-Metrie

(PPI). Während H₂-Blocker direkt die histaminvermittelte gastrale Säureproduktion hemmen, blockieren PPI die H⁺/K⁺-ATPase und verhindern so eine Sekretion der Magensäure in das Magenumen.

«Bottom-up» oder «top-down»?

Nachdem in der Vergangenheit zwei gegensätzliche Behandlungsstrategien («bottom-up» versus «top-down») formuliert worden waren, setzte sich mittlerweile die letztere Variante des Top-down-Vorgehens durch. Während bei der Bottom-up-Methode PPI erst nach einer erfolglosen Umstellung der Lebensgewohnheiten sowie dem erfolglosen Einsatz von Antazida und H₂-Blockern zum Einsatz kamen, wird bei der Top-down-Methode direkt eine säuresuppressive Therapie mit einem PPI eingeleitet. Je nach dem Grad subjektiver Beschwerden beziehungsweise endoskopischem Befund wird mit einer Standarddosierung des jeweilig verwendeten PPI begonnen oder diese direkt verdoppelt. Die Dauer der initialen säuresuppressiven Behandlung beträgt in Abhängigkeit von der Intensität der Beschwerden und des Ausmasses der Schleimhautschädigung vier bis acht Wochen. Der weitere Verlauf ist individuell unterschiedlich. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akuttherapie ausreichend oder kann langfristig auf ein Einnahmeschema nach Bedarf umgestellt werden. Bei ausgeprägtem Reflux und damit verbundenen Beschwerden kann auch eine lang dauernde beziehungsweise permanente Säuresuppression notwendig werden.

Was tun, wenn PPI nicht den gewünschten Erfolg bringen?

Obwohl prinzipiell durch eine hohe Wirksamkeit gekennzeichnet, führen PPI nicht bei allen Patienten direkt zur gewünschten Wirkung. Als Lösungsansatz zur Steigerung der Säuresuppression bietet sich neben einer Dosissteigerung auch der Wechsel auf eine andere Wirksubstanz dieser Medikamentengruppe an. Neben einer gegebenenfalls eingeschränkten Patientencompliance spielen hier möglicherweise aber auch genetische Polymorphismen eine Rolle, welche individuell den Metabolismus der PPI und damit die individuelle Wirksamkeit beeinflussen können. Letztlich müssen aber auch mögliche Differenzialdiagnosen als Ursache der scheinbar refluxassoziierten Beschwerden in Erwägung gezogen und ausgeschlossen werden.

Obwohl überaus erfolgreich und durch minimale Nebenwirkungen gekennzeichnet, stellen gelegentlicher nächtlicher Säuredurchbruch unter laufender PPI-Therapie und die fehlende Beeinflussung des nichtsauren Refluxes durch PPI den behandelnden Arzt noch immer vor nicht einfach zu lösende Probleme (9). Ersteres kann durch den zusätzlichen Einsatz eines H₂-Blockers, Letzteres durch eine Co-Medikation mit

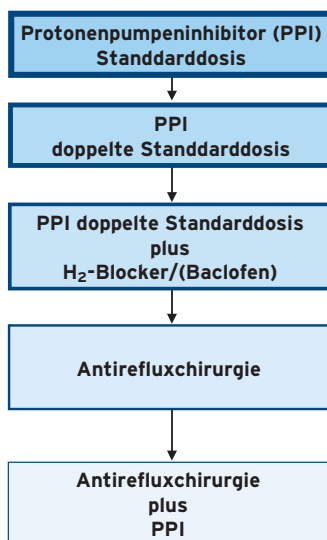


Abbildung 4: Stufentherapie des gastroösophagealen Refluxes

Baclofen erfolgreich angegangen werden (10). Bei diesem Präparat handelt es sich um einen GABA-B-Rezeptoragonisten, welcher inhibitorisch auf die TLESR (transient lower esophageal sphincter relaxation) wirkt. Eine neue Wirkstoffgruppe zur Säuresuppression stellen kaliumkompetitive Säureblocker (P-CAB) dar, welche sich von den klassischen PPI durch einen reversiblen Bindungsmechanismus unterscheiden.

Invasive Therapien

Besonders für Patienten mit säureassoziiertem oder nichtsaurem Reflux, deren Beschwerden nicht beziehungsweise nur ungenügend auf die herkömmlichen medikamentösen Behandlungsschemata ansprechen, aber auch für Patienten, welche eine langfristige Einnahme eines PPI ablehnen, stellt sich die Frage nach alternativen Vorgehensweisen.

Vor diesem Hintergrund wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche endoskopische Techniken entwickelt, welche den gastroösophagealen Übergangsbereich artifiziell einengen sollen durch

- eine Raffung des Gewebes
- die Applikation von Wärmeenergie
- die Injektion von inertem Material in die Muskelschichten.

Obwohl theoretisch eine attraktive Vorgehensweise, konnten sich alle entsprechenden endoskopischen Techniken nicht etablieren und fanden bis heute einzig in Studien Verwendung (11).

So ist auch im Jahr 2008 als allgemein anerkannte und belegte Alternative zur medikamentösen Therapie die Anti-Reflux-Chirurgie zu nennen, welche mittlerweile in der Regel laparoskopisch erfolgt. Einschränkend muss jedoch auch hierbei darauf hingewiesen werden, dass ein entsprechender chirurgischer Eingriff nicht zwingend von der Einnahme eines Säuresuppressors befreit, sondern vielmehr auch in der Langzeitbeobachtung zumindest ein Teil der operativ versorgten Patienten weiterhin einen PPI benötigt (12). ■

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Jürgen M. Gschossmann
 Chefarzt Innere Medizin
 Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität
 Erlangen-Nürnberg
 Krankenhausstrasse 10
 D-91301 Forchheim
 E-Mail: juergen.gschossmann@klinikum-forchheim.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur auf Anfrage beim Verlag: info@rosenfluh.ch