

Refluxösophagitis, Helicobacter pylori und NSAR-assoziierte Ulzera

RES JOST

Die peptischen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts stellen ein alltägliches Problem in der Praxis und im Spital dar. Ihnen gemeinsam ist, dass sie praktisch ausschliesslich durch die Einwirkung von Magensäure entstehen. So gilt auch heute der Grundsatz, dass es ohne Säure kein Ulkus gibt. Demzufolge darf auch davon ausgegangen werden, dass durch eine adäquate Säuresuppression die Schleimhautschäden abheilen und die Symptome zurückgehen.

In der Praxis geht es meistens darum, aufgrund von Anamnese, klinischer Untersuchung und einfachen Laboruntersuchungen zu entscheiden, ob bei nichtkardialen retrosternalen oder Oberbauchbeschwerden eine weitergehende Abklärung oder Hospitalisation angezeigt ist oder ob eine empirische antisekretorische, säurehemmende Therapie eingesetzt werden kann. In der Klinik sieht man sich zudem mit den Komplikationen (Blutungen, Perforation, Stenosen) konfrontiert.

Dyspepsie versus Ulzera und erosive Refluxösophagitis: endoskopische Abklärung

Obwohl die letzten Jahre bedeutende Fortschritte in vielen Aspekten der Diagnostik und Therapie peptischer Erkrankungen gebracht haben, bleibt ein zentraler Punkt bestehen: Rein klinisch lässt sich in vielen Fällen nicht entscheiden, ob eine schwerwiegende Schleimhautschädigung vorliegt oder ob es sich lediglich um harmlose dyspeptische Beschwerden handelt. Gerade die zu Komplikationen neigenden NSAR-assoziierten Ulzerationen verlaufen häufig asymptomatisch und daher unerkannt, bis eine mitunter letale Komplikation eintritt. Ähnliches gilt für die übrigen Erkrankungen. So basieren die allgemein anerkannten Algorithmen auf Wahrscheinlichkeiten. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass bei jüngeren Patienten (unter 45 Jahren) seltener und bei älteren häufiger abklärungswürdige Läsionen vorliegen. Bei NSAR- und Salizylat-Einnahme sind zusätzliche Punkte zu beachten. Bei Alarmsymptomen (Tabelle 1) ist eine rasche Weiterabklärung in jedem Fall angezeigt. Die Endoskopie hat sich dabei als überragende Untersuchungsmethode durchgesetzt, zumal bei Komplikationen endoskopisch therapeutisch vorgegangen werden kann.

Refluxösophagitis

Häufigkeit und Klinik

Während die Zahl der *Ulcera ventriculi* und *duodeni* zurückgeht, nimmt die Prävalenz der Refluxösophagitis seit Jahren zu. Dies mag mit dem Rückgang der *Helicobacter pylori* (HP)-Durchseuchung zusammenhängen. In den meisten Fällen führt die HP-Infektion zu einer leicht verminderten Säuresekretion. Nach HP-Eradikation oder beim Nichtinfizierten führen vermehrter Saurereflux, gestörte Antirefluxmechanismen und verminderte Säureclearance zu retrosternalen und epigastrischen Schmerzen mit oder ohne entzündliche Veränderungen.

Etwa 7 Prozent der erwachsenen Bevölkerung leiden täglich, 20 Prozent wöchentlich und 40 Prozent monatlich unter Refluxbeschwerden. Typischerweise handelt es sich um ein retrosternales und epigastrisches Brennen verbunden mit dem pathognomonischen Säure-/Bittergeschmack oral. In zahlreichen Fällen mit uncharakteristischen epigastrischen Schmerzen, nichtkardialen Thoraxschmerz, Globusgefühl, posteriorer Pharyngitis, chronischer Heiserkeit und nichtallergischem, nächtlichem Asthma liegen atypische Refluxbeschwerden vor.

Die Notwendigkeit oder Dringlichkeit einer endoskopischen Abklärung richtet sich nach Alter, Häufigkeit der Beschwerden und Rezidivtendenz nach einer säurehemmenden Therapie (Tabelle 2).

Erosive und nichterosive Refluxösophagitis

Nur knapp die Hälfte der endoskopisch untersuchten Personen mit Refluxbeschwerden zeigt erosive oder ulzeröse Schleimhautveränderungen. Die Übrigen weisen makroskopisch normale Verhältnisse (nicht-

Refluxösophagitis, Helicobacter pylori und NSAR-assoziierte Ulzera

Tabelle 1: Alarmsymptome oder Befunde, bei denen eine peptische Erkrankung endoskopisch abgeklärt werden sollte

Generell:

- Anämie
- Wiederholtes Erbrechen
- Hämatemesis, Meläna
- Frühere Ulzera
- Schmerzprogredienz
- Gewichtsabnahme
- Alter über 45–50 Jahre
- Rasches Rezidiv nach empirischer, antisekretorischer Therapie

Speziell bei Refluxbeschwerden:

- Dysphagie
- Odynophagie
- Regurgitation

Speziell bei NSAR-Einnahme:

- Zusätzlich Steroide
- Hohe Dosis, verschiedene Präparate
- Antikoagulation
- Chronische Polyarthrit
- Hohes Alter

erosiver Reflux) oder nur mikroskopisch fassbare entzündliche Veränderungen auf. Zu dieser Gruppe gehören vor allem die jüngeren Patienten, während im höheren Alter eher mit erosiv-ulzerösen Veränderungen zu rechnen ist. In den endoskopisch negativen Fällen kann eine ambulante 24-Stunden-pH-Metrie die Diagnose bestätigen. Eine empirische säurehemmende Therapie nach normaler Endoskopie lässt sich jedoch bei typischen Symptomen ohne diese Weiterabklärung vertreten.

Therapie der Refluxkrankheit

Das vorrangige Therapieziel besteht in einer *Beschwerdefreiheit* und *Verhinderung von Komplikationen*. Es basiert auf zwei Behandlungsarmen: Lifestylemodifikation und Säurebehandlung. Der Stellenwert der Lifestylemodifikation (Gewichtsabnahme, Vermeidung auslösender Speisen, Hochstellen der Bettstatt und frühe kleine

Abendmahlzeiten) darf zwar nicht als entscheidend eingestuft werden, immerhin kommt sie jedoch dem Patientenbedürfnis nach einem Eigenbeitrag entgegen.

In praxi wird in den meisten Fällen primär eine *empirische antisekretorische Therapie* durchgeführt. Bei sehr leichten und seltenen Schmerzepisoden kommen zuerst Antazida bei Bedarf, bei Nichtansprechen Säurehemmer (H₂-Blocker oder Protonenpumpenhemmer [PPI]) zum Einsatz. Bei ausgeprägteren Symptomen hat sich der «Step-down»-Ansatz bewährt (*Tabelle 3*), dies aufgrund der Überlegung, dass ein rascher Therapieerfolg mit Beschwerdefreiheit und Abheilung allfälliger Schleimhauterosionen angestrebt werden muss. Hier nehmen die PPI einen überragenden Stellenwert ein, kann doch in 90 Prozent der Fälle das Therapieziel nach zwei bis vier Wochen erreicht werden. Nach erfolgreicher Remission kann auf eine kostengünstige Symptomenkontrolle bei Bedarf mit Antazida, H₂-Blocker oder PPI je nach subjektivem Ansprechen gewechselt werden. Bei rascher Rezidivtendenz oder bei Risikogruppen ist eine frühe endoskopische Standortbestimmung angezeigt.

Lassen sich höhergradige erosive oder gar ulzeröse (bei ca. 20% der endoskopisch positiven Fälle) Schleimhautschädigungen dokumentieren, muss von einem Rezidiv bei über 80 Prozent der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Absetzen einer säuresuppressiven Therapie ausgegangen werden. Deshalb ist hier eine *Dauerprophylaxe* nach einer dokumentierten Abheilungskontrolle mit PPI in mittlerer Dosierung angezeigt.

Chirurgische und endoskopische Behandlung

Die erfolgreiche medikamentöse Säuresuppression mit PPI hat dem chirurgischen Vorgehen eine Reserverolle zugeteilt. Die laparoskopische Fundoplikatio hat zwar das therapeutische Spektrum erweitert, ist aber nur ausnahmsweise einer medikamentösen Dauerprophylaxe vorzuziehen (Abneigung gegen Dauermedikation, echte Therapieversager, ausgeprägt grossvolumiger Reflux mit Aspiration), dies aufgrund der Tatsache, dass neben operativen

Tabelle 2: Vorgehen bei gaströsophagealem Reflux

Niedriges Risiko für schwer wiegende Refluxerkrankung:

- < 45 Jahre
- Typische Beschwerden
- Weniger als 3 Episoden pro Woche: Empirische Säuresuppression 14 Tage oder bei Bedarf:
 - Protonenpumpenhemmer
 - H₂-Blocker
 - Antazida

Hohes Risiko für schwer wiegende Refluxerkrankung:

- < 45 Jahre ohne Ansprechen auf empirische Therapie, häufige Rezidive
- Atypische Beschwerden, nächtliches Husten
- > 45 Jahre
- Alarmbefunde

Endoskopische Abklärung

und postoperativen Komplikationen zahlreiche Patienten im Langzeitverlauf wiederum einer Säuresuppressionstherapie bedürfen.

Endoskopische Interventionen mit dem Ziel, den unteren Ösophagus sphinkter zu straffen, sind noch experimentell und müssen sich in grossen Studien bewähren.

Komplikationen der Refluxkrankheit: Stenosen, Barrettösophagus und Adenokarzinom

Peptische Stenosen treten meistens im Gefolge von Ösophagusulzera mit oder ohne Barrettösophagus auf. Klinisch äussern sich diese benignen Veränderungen als Dysphagie und sind einer Bougiebehandlung gut zugänglich. Postinterventionell ist eine hoch dosierte Dauerprophylaxe mit PPI (2 x 20–40 mg täglich) notwendig, um einem raschen Rezidiv vorzubeugen.

Etwa 10 Prozent der Refluxpatienten entwickeln einen Barrettösophagus, welcher sich endoskopisch als Kardiepithel im tubulären Ösophagus und bioptisch als spezialisierte intestinale Metaplasie im Öso-

Refluxösophagitis, Helicobacter pylori und NSAR-assoziierte Ulzera

Tabelle 3: **Therapie bei Refluxbeschwerden**

Empirisch ohne Endoskopie

- «Step-up»-Ansatz: milde Beschwerden
 - Stufe 1: Lifestyle-Modifikation, Antazida
 - Stufe 2: H₂-Rezeptorenblocker, Prokinetika
 - Stufe 3: PPI in mittlerer Dosierung
- «Step-down»-Ansatz: mittelstarke Beschwerden
 - Start: Lifestyle-Modifikation; PPI 1–2 x 20 mg/Tag für 4 Wochen
 - Später Rückstufung auf H₂-Blocker oder Antazida oder
 - PPI nach 4 Wochen beenden
 - Langzeitbehandlung: Kostengünstigstes Medikament zur Symptomkontrolle

Endoskopisch milde Refluxösophagitis

- PPI 1–2 x 20–40 mg/Tag für 4–8 Wochen
- Therapiestopp
- Evtl. Kontrollendoskopie
- Wenn geheilt (klinisch oder endoskopisch)
 - Symptomenkontrolle («On-demand»-PPI, «Step-down»-Ansatz)
- Wenn nicht geheilt
 - PPI weiterfahren, Dosis steigern
 - Kontrollendoskopie

Endoskopisch schwere Refluxösophagitis

- PPI 1–2 x 20–40 mg/Tag für 8–12 Wochen
- Endoskopische Abheilungskontrolle nach 8–12 Wochen
- Rezidivprophylaxe: PPI 1–2 x 20–40 mg/Tag (Dauerprophylaxe)

phagus manifestiert. Betroffen sind vor allem Individuen mit einem langjährigen und häufigen Reflux, welcher gelegentlich oligo-bis asymptomatisch ist. Da es sich um eine Präkanzerose mit einer jährlichen Adenokarzinominzidenz um 1 Prozent handelt, zieht die Diagnose eines Barrettösophagus Konsequenzen nach sich. Die beobachtete rasante Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus hängt höchstwahrscheinlich mit der gestiegenen Refluxhäufigkeit zusammen. Die Betroffenen werden in regelmäßigen Abständen (je nach Ausgangsbefund 3-monatlich bis alle 5 Jahre) endoskopisch-biopsisch nachkontrolliert, um eine maligne Transformation nicht zu verpassen. Entscheidend ist, ob im biopsischen Material hochgradige dysplastische Veränderungen nachzuweisen sind. In diesen Fällen ist eine engmaschige Überwachung oder eine Resektion des betroffenen Abschnitts angezeigt, da bereits ein Karzinom

vorliegen kann. Medikamentöse Therapien und die nichtresektive Chirurgie beeinflussen den natürlichen Verlauf des Barrettösophagus kaum.

Ulcera ventriculi und duodeni

Häufigkeit und Klinik

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Helicobacter pylori (HP) sind die hauptsächlichen Ursachen peptischer Ulzera. Etwa 10 Prozent der Bevölkerung machen mindestens eine Episode einer Ulkuserkrankung durch. Trotz zunehmendem NSAR-Gebrauch hat aber die Inzidenz der Ulkuserkrankung insgesamt abgenommen. Als Ursachen hierfür können der Rückgang der HP-Durchseuchung in der Bevölkerung und die weit verbreitete Einnahme von Säureblockern postuliert werden. Symptomatische Ulzera manifestieren sich typischerweise als periodischer Oberbauch-

schmerz, der eine Abhängigkeit gegenüber der Nahrungsaufnahme (vorübergehende Besserung oder Exazerbation) zeigt. Eine empirische säurehemmende Therapie führt meistens zu einer vorübergehenden Beschwerdefreiheit. Ein beträchtlicher Anteil der Ulkuspatienten gibt demgegenüber nur geringe oder keine Beschwerden an. Dies trifft vor allem für die mit NSAR assoziierten Fälle zu. Dort handelt es sich um einen endoskopischen Zufallsbefund, oder die initiale Präsentation besteht in einer Komplikation: Stenose, Blutung oder Perforation.

Helicobacter pylori: Zentrale Rolle in der Ulkuserkrankung und Erregernachweis

HP spielt eine zentrale Rolle in der Ulkuserkrankung. Etwa 70 Prozent der Ulcera ventriculi (UV) und über 90 Prozent der Ulcera duodeni (UD) sind HP-positiv. In der UV-Gruppe nimmt jeder vierte Patient zusätzlich NSAR ein. Dieser Anteil ist in der UD-Gruppe viel kleiner. Die übrigen Fälle sind praktisch immer mit einer NSAR-Einnahme vergesellschaftet. Es ist erwiesen, dass HP und NSAR zwar aufgrund verschiedener Mechanismen ulzerogen sind, aber kombiniert sich additiv verhalten. So verdoppelt sich die Ulkuserkrankung bei HP-positiven NSAR-Konsumenten.

Eine seltene HP-Manifestation ist das Mucosa-assoziierte T-Zell-Lymphom (MALT). In diesen Fällen zieht eine Eradikation des Erregers meistens ein Verschwinden des Lymphoms nach sich. HP ist auch als Karzinogen an der Entstehung von Magenkarzinomen beteiligt.

Zum Nachweis stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Nichtendoskopisch handelt es sich um serologische Antikörpertests (weniger genau), Stuhltest mit Antigennachweis und C13-Atemtest (genauer). Eine Antibiotika- oder säuresuppressive Therapie kann den Keim vorübergehend supprimieren, sodass der Antigennachweis (Stuhltest) oder die Funktionstests (C13-Atemtest) in dieser Phase falsch-negativ ausfallen können. Endoskopisch lässt sich der Erreger histologisch, mittels Urease-reaktion oder kulturell nachweisen.

Refluxösophagitis, Helicobacter pylori und NSAR-assoziierte Ulzera

Tabelle 4: **Eradikationstherapie bei Helicobacter pylori**

Indikation zur Eradikation

- Dokumentierte Ulcera ventriculi (UV) oder duodeni (UD) mit Erregernachweis
- Ulkus unter NSAR und Erregernachweis
- MALT-Lymphom mit H. pylori
- Vor NSAR-Therapie?

Ungesicherte bis keine Indikation

- Asymptomatischer Patient
- Dyspepsie
- Refluxösophagitis

Eradikationstherapie: Antibiotika und PPI

- Immer 2 Antibiotika kombinieren
- Therapie 10–14 Tage, 2-mal täglich
- Amoxicillin, Tetracyclin, Metronidazol, Clarithromycin
- Beispiel: Amoxicillin 2 x 1 g
Clarithromycin 2 x 500 mg
PPI 2 x 20 mg

Dauer PPI-Therapie

- UD unkompliziert: 7–14 Tage
- UD kompliziert oder UV: 28 Tage

Nachkontrollen nach Eradikation

- Endoskopie und H. pylori
 - kompliziertes UD (Blutung, Stenose)
 - jedes UV (Karzinomausschluss)
- Nur H. pylori (C13-Urease, evtl. Stuhltest)
 - unkompliziertes Ulkus (fakultativ)
 - erneute Eradikation nach Therapieversagen

Therapie und Nachkontrollen (Tabelle 4)

Die Eradikationsindikation ist bei UV und UD mit Erregernachweis mit oder ohne gleichzeitige NSAR-Einnahme gegeben. Zudem beim seltenen MALT-Lymphom, welches nach Eradikation verschwinden kann. Eine Gastritis per se stellt keine Indikation dar. Der Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und HP ist nicht vollständig geklärt. Die meisten Refluxpatienten profitieren von einer Eradikation kaum. Ebenso wenig haben sich die Hoffnungen erfüllt, dass Dyspepsie-

Tabelle 5: **NSAR: Risikogruppen, Ulkusprophylaxe und Therapie**

Erhöhtes Risiko für Ulkuserstehung und Komplikationen

- Positive Ulkusanamnese, speziell Komplikationen
- Hohes Alter
- Polymorbidität
- Antikoagulation
- Steroide
- Mehrere und hoch dosierte NSAR (auch Aspirin)

Prophylaxe NSAR-Ulkus bei Risikopatienten

- PPI-Prophylaxe 1–2 x 20–40 mg/Tag
- Selektive COX-2-Inhibitoren
- Misoprostol 4 x 200 µg/Tag
- HP-Eradikation bei Nachweis vor NSAR-Therapie?

Therapie bei Ulkus

- NSAR notwendig, Alternativen?
- PPI: 2 x 20 mg oder 40 mg/Tag für 4–8 Wochen
- H.-pylori-Eradikation, Erregernachweis
- Endoskopische Abheilungskontrolle
- PPI-Prophylaxe 1–2 x 20–40 mg/Tag, wenn NSAR oder Aspirin fortgesetzt

beschwerden nach einer Behandlung dauerhaft ausbleiben.

Meistens werden nach einer vorübergehenden Besserung im Langzeitverlauf wieder dieselben Beschwerden registriert.

Bei der Eradikation haben sich die Schemata, welche zwei Antibiotika mit einem PPI kombinieren, als wirkungsvoll erwiesen (Eradikationsrate um 90%), sofern die Compliance und eine genügend lange Therapiedauer gewährleistet sind.

Am gebräuchlichsten ist die Kombination Amoxicillin, Clarithromycin und PPI. Je nach zugrunde liegender peptischer Erkrankung wird die PPI-Therapie noch fortgesetzt (kompliziertes UD, UV), und eine endoskopische/biopsische Nachkontrolle ist erforderlich (UV, Karzinomausschluss).

NSAR-induzierte Ulzera

Häufigkeit, Risiko und Prophylaxe (Tabelle 5)

Endoskopische Überwachungsstudien haben bei bis zu 45 Prozent der Patienten

Ulzera bei einer sechsmonatigen NSAR-Einnahme nachgewiesen. Die NSAR-bedingten Todesfälle gehen meistens auf eine schwer wiegende Ulkuskomplikation zurück, und über 80 Prozent der letalen Ulkuskomplikationen treten bei NSAR-Verbrauchern auf. Eine positive Ulkusanamnese, höheres Alter (ab 50 Jahre), gleichzeitige Antikoagulation oder Steroid-Therapie oder Kombination verschiedener NSAR auch mit niedrig dosiertem Aspirin lassen das Ulkusrisiko deutlich ansteigen. Sind alle Risikofaktoren vorhanden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Ulkuserstehung bis 40fach erhöht. Selektive COX-2-Inhibitoren oder eine Prophylaxe mit PPI beziehungsweise Misoprostol ziehen eine Reduktion der Inzidenz um 75 Prozent nach sich. Schwer wiegende Komplikationen (Blutung, Stenosen oder Perforation) treten mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 Prozent auf und lassen sich mit Misoprostol, selektiven COX-2-Inhibitoren und vermutlich auch PPI um die Hälfte senken. Allerdings wird die Zukunft zeigen, ob COX-2-Hemmer aufgrund ihrer vaskulären Nebenwirkungen überhaupt noch eingesetzt werden können.

Refluxösophagitis, Helicobacter pylori und NSAR-assoziierte Ulzera

In dieser Arbeit verwendete Abkürzungen und Präparatenamen

PPI: Protonenpumpenhemmer (-inhibitoren)

Präparate:

Esomeprazol	Nexium®
Lansoprazol	Agopton®
Omeprazol	Antrammups® und Generika
Pantoprazol	Pantozol®, Zurcal®
Rabeprazol	Pariet®

In der Wirkung auf mg-Dosis weit gehend äquivalent:

H₂-Blocker: H₂-Rezeptorenblocker

Präparate:

Ranitidin	Zantic® und Generika
-----------	----------------------

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

Präparate:

Diclofenac	Voltaren® und Generika
Ibuprofen	Brufen® und Generika
Mefenaminsäure	Ponstan® und Generika
u.ä.	

COX-2-Inhibitoren: Cyclooxygenase-2-spezifische Inhibitoren

Präparate:

Celecoxib	Celebrex®
Valdecoxib	Bextra®

Ist eine lang dauernde NSAR-Therapie indiziert, ist theoretisch bei Risikopatienten ein nichtendoskopischer HP-Nachweis mit allfälliger Eradikation vertretbar, allerdings liegen diesbezüglich noch keine grösseren Studien vor.

Therapie und Sekundärprophylaxe, umstrittene COX-2 Hemmer

Bei einem Ulkusanachweis hat sich die PPI-Therapie als erfolgreich erwiesen und lässt den Schleimhautschaden auch bei fortgesetzter NSAR-Therapie in 80 bis 90 Prozent abheilen. Mitunter lassen sich später

alternative, nichtulzerogene Schmerztherapien einsetzen, sodass sich eine weitere Ulkusprophylaxe erübrigt. Andernfalls sollte eine Dauerprophylaxe mit PPI veranlasst werden. Der Stellenwert von COX-2-Hemmern muss in diesem Zusammenhang als zunehmend unsicher eingestuft werden.

Trotzdem besteht auch bei selektiven COX-2-Inhibitoren ein Restrisiko, und eine PPI- oder Misoprostol-Prophylaxe ist zumindest theoretisch in der Höchststrisiko-gruppe erwägenswert. Speziell wenn selektive COX-2-Inhibitoren mit Aspirin

kombiniert werden müssen, da dann die Vorteile der COX-2-Spezifität verloren gehen. ●

*Dr. med. Res Jost
Leitender Arzt Gastroenterologie
Medizinische Klinik
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
8401 Winterthur*

Interessenkonflikte: keine deklariert