

Medikamentöse Behandlung der Refluxkrankheit

Sodbrennen will nicht weichen – woran liegt es?

Bei Patienten mit Sodbrennen, die einen Protonenpumpenhemmer (PPI) erhalten, bessert sich oft die Symptomatik. Aber nicht immer. Woran liegt es, dass manche Patienten gut auf diese Therapie ansprechen, andere aber nicht? Und in welchen Abständen beziehungsweise in welcher Dosis sollte man nach erfolgreich behandelter Refluxösophagitis die PPI noch weitergeben?

AXEL HOLSTEGE

Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist der Einsatz von Protonenpumpenhemmern bei der Therapie der Refluxkrankheit empfohlen (1, 2). Zur Wirksamkeit der PPI als initiale Therapie der Refluxkrankheit liegen zahlreiche kontrollierte Studien vor (3). Nachdem durch eine initiale hochdosierte Therapie die Abheilung endoskopisch sichtbarer Läsionen erzielt werden konnte, stellt sich die Frage des weiteren Vorgehens. Es ist bekannt, dass 80 Prozent der Patienten innerhalb eines halben Jahres auch nach vollständiger Abheilung der Läsionen ein Rezidiv erleiden. Somit erscheint eine Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Rezidivs sinnvoll. Diese Erhaltungstherapie kann mit der halben Standarddosis dauerhaft, intermittierend oder nach Bedarf (on demand) durchgeführt werden. Ungeklärt ist durch Studien, wann nach der Langzeittherapie die Säureblockade beendet werden kann.

Ösophagitis heilt in knapp 80 Prozent ab

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse (3) von plazebokontrollierten randomisierten Studien, die die Wirkung einer vier- bis achtwöchigen Therapie mit Protonenpumpenhemmern bei der

Merksätze

- Ein Therapieversagen unter Protonenpumpenhemmern lässt sich am ehesten durch eine nicht refluxbedingte Ursache der Beschwerden erklären.
- Der therapeutische Erfolg der Protonenpumpenhemmer hängt wesentlich von der Dosis und der Therapiedauer, jedoch nicht von der Art des Protonenpumpenhemmers ab.
- Ein pharmakologisch begründetes Therapieversagen, etwa durch einen beschleunigten Abbau des Protonenpumpenhemmers, ist sehr selten.

endoskopisch diagnostizierten Refluxösophagitis (ERD) mit Placebo verglichen, kam zu folgenden Ergebnissen: Bei lediglich 23 Prozent der Patienten war ein Therapieversagen zu verzeichnen. Die Number-needed-to-treat (NNT) betrug 2 mit einem 95-Prozent-Konfidenzintervall von 1,4 bis 2,5. Eine Refluxkrankheit mit endoskopisch sichtbaren Läsionen war spätestens nach acht Wochen abgeheilt (3). Es gibt keine gesicherte Evidenz dafür, dass einer der derzeit auf dem Markt befindlichen verschiedenen Protonenpumpenhemmer hier Vorteile gegenüber anderen Präparaten aufweisen würde (4). Entscheidend scheinen lediglich die korrekte Dosierung und eine ausreichend lange Therapie zu sein.

Rezidivprophylaxe: wie dosieren?

In einer Studie (5) wurde die Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe eines Protonenpumpenhemmers mit einer On-demand-Therapie über sechs Monate zur Rezidivprophylaxe verglichen. Bei allen Patienten wurde nach einer achtwöchigen Initialtherapie eine Heilung bei 91 Prozent erzielt. Nach der sechsmonatigen Rezidivprophylaxe befanden sich in der Gruppe mit der On-demand-Therapie noch 50 Prozent der Patienten im Stadium der Abheilung. In der Gruppe mit täglicher PPI-Gabe von 20 mg Esomeprazol (Nexium®) waren es 81 Prozent. Nicht alle Patienten können offenbar durch eine Erhaltungstherapie in Remission gehalten werden.

Ursachen für ein Therapieversagen

Das initiale medikamentöse Therapieversagen erklärt sich dadurch, dass die Refluxkrankheit sowohl klinisch über die typische Symptomatik (saurer Aufstoßen, Sodbrennen) als auch über die Endoskopie mit sichtbaren Schleimhautdefekten und pH-metrisch über die Dauer der Säureexposition definiert wird. Nicht alle Patienten mit typischer Klinik haben jedoch endoskopisch sichtbare Schleimhautläsionen oder eine pathologische pH-Metrie. Umgekehrt gibt es Patienten mit makroskopisch sichtbaren Schleimhautdefekten, ohne dass diese an Sodbrennen leiden.

Insbesondere Patienten mit endoskopisch nicht erkennbarer Refluxkrankheit haben oft Beschwerden, die nicht unmittelbar durch einen Säurereflux erklärt werden können (6). Hierzu gehören das funktionelle Sodbrennen, der hypersensitive Ösophagus und die funktionelle Dyspepsie.

In einer Metaanalyse (7) von sieben verschiedenen Studien wurde das klinische, also rein auf die Symptome beschränkte Ansprechen einer vierwöchigen Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit nicht erosiver und erosiver Refluxösophagitis (NERD und ERD) untersucht. Während sich bei Patienten mit ERD unter Protonenpumpenhemmern in 55,5 Prozent der Fälle eine symptomatische Besserung zeigte, war dies bei NERD-Patienten nur bei 36,7 Prozent der Fall.

Beschwerden wirklich refluxbedingt?

Ein Therapieversagen bei Patienten mit NERD unter einem Protonenpumpenhemmer weist darauf hin, dass die Auslösung der Beschwerden eher funktionell als refluxbedingt ist. Auch bei Patienten mit ERD konnte bei simultaner pH-Metrie und Bilitec-Messungen (Sonde im Ösophagus, die kontinuierlich das Ausmass eines galligen Refluxes registriert) festgestellt werden, dass bei 41 Prozent dieser Patienten überhaupt kein Reflux vorlag (8). Lediglich ein Drittel hatte einen Säurereflux, 10 Prozent hatten einen duodeno-gastroösophagealen Reflux und 16 Prozent einen gemischten Reflux, bei denen Protonenpumpenhemmer nur wirksam sein können.

Protonenpumpenhemmer sind also effektive Medikamente, wenn der gastroösophageale Reflux pH-metrisch, durch Bilitec-Messungen oder endoskopisch bewiesen werden kann.

Einen weiteren Hinweis auf die vielfältige Ätiologie des Symptoms Sodbrennen lieferte die folgende Studie: 70 Patienten mit einem Therapieversagen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit und einfacher Standarddosis eines Protonenpumpenhemmers erhielten einen Säure-Perfusionstest und eine pH-Metrie (9). Bei 63,8 Prozent der angeblichen Therapieversager konnten die Autoren einen normalen pH-Test nachweisen. Die Patienten hatten also trotz fehlendem Säurereflux weiterhin Sodbrennen.

Echte Therapieversager sind selten

Eine pharmakologisch begründbare fehlende Säurehemmung bei einer Behandlung mit Protonenpumpenhemmern ist sehr selten. Protonenpumpenhemmer werden am Zytochrom Cyp2C19 abgebaut. Theoretisch vorstellbar wäre, dass es durch die Inter-

aktion von Wirkstoffen zu einer Induktion des Cyp2C19 und damit zu einem Therapieversagen durch einen beschleunigten Abbau des jeweiligen Protonenpumpenhemmers kommen könnte. In letzter Zeit wurde eine Genvariante identifiziert – Cyp2C19*17 –, die zu einem ultraschnellen Abbau von Protonenpumpenhemmern führt (10–12). Diese Genvariante wurde bei 18 Prozent der Schweden und 4 Prozent der Chinesen festgestellt. Bei Menschen mit dieser Genvariante muss aufgrund des ultraschnellen Abbaus mit einer verkürzten Halbwertszeit und dadurch mit einer geringeren Wirkung des Protonenpumpenhemmers gerechnet werden. Polymorphismen des Cyp2C19 führen dazu, dass die prozentuale Zeit der pH-Anhebung über pH zwischen dem vierten und achten Tag, beispielsweise nach einer Standarddosis von Omeprazol (Antramups® und Generika), zwischen 37,72 und 95 Prozent schwanken kann (13), je nachdem, ob diese Probanden den Wildtyp, eine Heterozygotie für den Wildtyp und Mutation oder eine Homozygotie für die Mutationen am Cyp2C19 aufweisen.

Fazit

Zusammenfassend liegt dem Symptom Sodbrennen oder saurer Reflux eine unterschiedliche Ätiologie und Pathophysiologie zugrunde, die zu 70 Prozent nicht unmittelbar säureassoziiert ist. Protonenpumpenhemmer sind aber nur wirksam bei Säurereflux oder duodeno-gastroösophagealem Reflux. Dies erklärt, warum nicht alle Patienten mit ERD oder NERD auf diese Therapie ansprechen. Ein pharmakologisch begründetes Therapieversagen, das sich durch einen beschleunigten Abbau am Zytochrom Cyp2C19 erklären würde, ist sehr selten. Der therapeutische Erfolg der Protonenpumpenhemmer hängt wesentlich von der Dosis und der Therapiedauer, jedoch nicht von der Art des Protonenpumpenhemmers ab. Somit wird ein Präparatwechsel ein Therapieversagen nicht beeinflussen. Ein therapieresistentes Sodbrennen findet sich erfreulicherweise selten bei einer endoskopisch sichtbaren Refluxkrankheit. ■

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de

Prof. Dr. med. Axel Holstege
Medizinische Klinik I
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Strasse 1
D-84034 Landshut

Interessenkonflikte: Eine Fortbildungsreihe des Autors wird durch die Firma Altana unterstützt.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 19/2006. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.