

# Reflux und Protonenpumpenhemmertherapie: Für wen, wie viel, wie lange?

Diagnostik und Therapie im Überblick

Sodbrennen ist ein häufiges Symptom und kann bekanntlich mit einem gastroösophagealen Reflux zusammenhängen. Um die genaue Refluxform zu eruieren beziehungsweise eine eventuelle Ösophagitis nachzuweisen, ist eine aufwendigere Diagnostik erforderlich. Unter bestimmten Bedingungen lässt sich jedoch auch zunächst eine probatorische Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI) rechtfertigen. Was beim Einsatz dieser Säureblocker zu beachten ist, wird im folgenden Beitrag geschildert.

Wolfram Bohle

Unter dem Oberbegriff der gastroösophagealen Refluxkrankheit werden mehrere unterschiedliche Entitäten zusammengefasst (Tabelle 1).

## Mögliche Formen des Refluxes

Für die Differenzierung der einzelnen Formen ist die Anamnese allein nicht ausreichend. NERD (non-erosive reflux

## MERKSÄTZE

- ❖ Unter dem Oberbegriff der gastroösophagealen Refluxkrankheit werden mehrere unterschiedliche Entitäten zusammengefasst.
- ❖ Für die sichere Diagnosestellung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit sind neben sorgfältiger Anamnese eine Endoskopie sowie gegebenenfalls eine ergänzende Funktionsdiagnostik mittels pH-Metrie notwendig.
- ❖ Es werden Akut- (bei Erstdiagnose), Langzeit- (kontinuierlich oder intermittierend) und Bedarfstherapie unterschieden. Protonenpumpeninhibitoren sind wirksamer als H<sub>2</sub>-Blocker oder Prokinetika.
- ❖ Bei Therapieversagen sollte die Diagnostik intensiviert werden. Ein anhaltend hoher Medikamentenbedarf (> 6 Monate) oder ein therapieresistenter Verlauf trotz ausreichender Compliance ist neben dem Vorliegen von Alarmsymptomen eine Indikation für eine endoskopische Untersuchung.

## Fallbericht

Im November suchte die 45-jährige Frau erstmals wegen Sodbrennen ihren Hausarzt auf. Weitere Symptome bestanden nicht, ebenso keine relevanten Vorerkrankungen. Der Hausarzt rezeptierte PPI. Hierunter trat innerhalb weniger Tage Beschwerdefreiheit ein. Nach vier Wochen wurde die Dosis reduziert. Gegen Jahreswechsel verschlechterte sich dann das Allgemeinbefinden der Frau. Sie berichtete über nachlassenden Appetit und Völlegefühl. Anfang Januar trat wiederholtes Erbrechen auf. Die daraufhin durchgeführte Endoskopie zeigte eine erstgradige Refluxösophagitis und einen flüssigkeitsgefüllten Magen. Nach Absaugen der Flüssigkeit zeigte sich als Ursache des gastroösophagealen Refluxes ein lokal fortgeschrittenes, überwiegend intramural wachsendes, hochgradig stenosierendes Antrumkarzinom.

disease) und ERD (erosive reflux disease) lassen sich definitionsgemäss nur durch eine Endoskopie differenzieren (Abbildungen 1 und 2). Insbesondere die Diagnose eines hypersensitiven Ösophagus und funktioneller Refluxbeschwerden erfordert eine sorgfältige Funktionsdiagnostik mittels Langzeit-pH-Metrie. Pathophysiologisch lassen sich drei unterschiedliche Formen des gastroösophagealen Refluxes unterscheiden:

- ❖ saurer Reflux
- ❖ nicht saurer Reflux
- ❖ Volumenreflux.

Der saure Reflux beruht auf dem Reflux von Magensäure, während beim nicht sauren Reflux ein Mischrefluat aus duodenaler und gastraler Flüssigkeit, unabhängig vom dabei vorliegenden pH-Wert des Refluats, vorliegt. Die Symptomatik des Volumenrefluxes wird durch das quantitative Volumen bestimmt. Naturgemäss beeinflussen PPI nur den sauren Reflux.

## Diagnostisches Vorgehen

Für die sichere Diagnosestellung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit sind neben einer sorgfältigen Anamnese eine Endoskopie sowie gegebenenfalls eine ergänzende Funktionsdiagnostik mittels pH-Metrie notwendig, da sich hiermit auch ein nicht saurer Reflux detektieren lässt. Aus Praktikabilitätsgründen wird man angesichts der Häufigkeit eines

Tabelle 1:

**Formen der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Nicht erosive Refluxkrankheit (NERD)	keine endoskopisch nachweisbare Entzündung
Erosive Refluxkrankheit (ERD)	endoskopisch nachweisbare Entzündung
Hypersensitiver Ösophagus	Beschwerden ausgelöst durch physiologischen Reflux
Funktionelle Refluxbeschwerden	Beschwerden, unabhängig von Refluxepisoden
Extraösophageale Refluxsymptomatik	ursächlich auf einen Reflux bezogene Symptome wie Laryngitis, bronchiale Symptomatik etc.



Abbildung 1: Gastroskopisch unauffälliger gastroösophagealer Überhang: scharfe Grenze (Z-Linie) zwischen dem weissen Plattenepithel des Ösophagus und dem rötlichen Zylinderepithel des Magens. Keine Entzündungszeichen



Abbildung 2: Geringgradige Refluxösophagitis: einzelne, gelblich-fibrinbelegte, zungenartige, kurzstreckige Entzündungszone von zirka 1 cm Länge, zirka ein Viertel der Zirkumferenz umfassend

klinisch relevanten Refluxes diesen diagnostischen Aufwand jedoch meist nicht betreiben, sondern oftmals nach sorgfältiger Anamnese eine probatorische Therapie einleiten. Hierbei sollte man sich aber darüber bewusst sein, dass dieser probatorischen PPI-Therapie keine diagnostische Bedeutung zukommt: Weder ist durch ein symptomatisches Therapieansprechen eine Refluxkrankheit bewiesen, noch schliesst ein fehlendes Ansprechen eine Refluxkrankheit aus.

**Therapieprinzipien**

Man unterscheidet Akuttherapie (bei Erstdiagnose), Langzeittherapie (kontinuierlich oder intermittierend) und Bedarfstherapie. Eine probatorische Therapie ohne vorherige weiterführende Diagnostik ist bei Vorliegen typischer Refluxsymptome (Regurgitation oder Sodbrennen mindestens 1- bis 2-mal pro Woche mit Beeinträchtigung der Lebensqualität) bei gleichzeitigem Fehlen von sogenannten Alarmsymptomen (Gewichtsabnahme, Dysphagie, Odynophagie, Anämie, Blutungszeichen) möglich. Hierbei ist zu bedenken, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität dieser Alarmsymptome für das Vorliegen einer bedrohlichen Erkrankung (wie z.B. Tumor, Ulkus etc.) sehr niedrig sind, was sich auch eindrücklich bei dem einleitenden – und sicher ungewöhnlichen – Fallbeispiel zeigt.

**Dosierung von PPI**

Eingesetzt werden PPI in einfacher Standarddosierung (Tabelle 2) für vier Wochen. Therapieziel ist die Symptomlinderung oder -freiheit, was in rund 85 Prozent der Fälle innerhalb von 5 bis 10 Tagen erreicht werden kann. PPI sind wirksamer als H<sub>2</sub>-Blocker oder Prokinetika. Nach erfolgreicher Akuttherapie kann auf die halbe Dosis als Erhaltungstherapie reduziert werden. Bei gutem Ansprechen ist eine weitere Reduktion auf eine Bedarfsgabe möglich. Auch hierfür sollten weiterhin PPI eingesetzt werden; ein Wechsel auf H<sub>2</sub>-Blocker im Sinne einer Therapiede Eskalation wird nicht empfohlen. Therapieziel ist die Symptombefreiung. Ist nach vierwöchiger Therapie noch keine relevante Besserung erreicht, sollte eine erneute Evaluation erfolgen. Mögliche Gründe einer Therapieresistenz sind neben einer falschen Diagnose Complianceprobleme (die Therapieadhärenz liegt nach 1 Monat nur bei etwa 55%, nach 6 Monaten bei nur noch 30%), ein falscher Einnahmezeitpunkt, ein nicht saurer Reflux oder auch funktionelles Sodbrennen.

Ein anhaltend hoher Medikamentenbedarf für über sechs Monate oder ein therapieresistenter Verlauf trotz ausreichender Compliance ist – genauso wie das Vorliegen von Alarmsymptomen – eine Indikation für eine endoskopische Untersuchung. Weitere Indikationen für eine Endoskopie sind langjährige Refluxsymptomatik sowie Risikokonstellationen wie Alkohol- und Nikotinabusus oder Tumorerkrankungen im HNO-Bereich.

**Wirkungsweise von PPI**

PPI blockieren mit der H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase die gemeinsame Endstrecke der humoral, neural und parakrin vermittelten basalen und stimulierten Säuresekretion. Hierdurch kann der Magen-pH-Wert dauerhaft auf einen Wert von > 6 angehoben werden. PPI wirken insbesondere auf die stimulierte nahrungsaufnahmeabhängige Säureproduktion. Daraus resultiert auch der optimale Einnahmezeitpunkt (ca. 30 min vor dem Essen). Im Gegensatz dazu beeinflussen H<sub>2</sub>-Blocker überwiegend die basale Säureproduktion, was den Einnahmezeitpunkt (zur Nacht) erklärt.

**Therapie für schwere Fälle**

Bei endoskopisch schwergradiger Refluxösophagitis (Abbildung 3) empfiehlt sich eine Akuttherapie in doppelter Standarddosierung für mindestens acht Wochen. Therapieziel ist die Abheilung aller endoskopisch nachweisbaren Läsionen. Oftmals ist im Anschluss eine einfach dosierte Dauertherapie notwendig. Nach erfolgreicher Dauertherapie mit langfristig (> 1 Jahr) stabiler Remission kann ein Auslassversuch gemacht werden. Jedoch ist nach Absetzen der säuresuppressiven Therapie in 60 bis 70 Prozent der Fälle innerhalb von sechs Monaten mit einem Rezidiv zu rechnen. Bei schwerer Refluxösophagitis beträgt das Rezidivrisiko sogar rund 90 Prozent innerhalb der ersten Woche nach Absetzen.

Die Therapiesteuerung erfolgt symptomorientiert und macht oftmals einen wiederholten Wechsel der Therapieformen (höher dosierte Akuttherapie, niedrig dosierte Dauertherapie, symptomorientierte Bedarfstherapie) notwendig. Bei sogenannter komplizierter Refluxkrankheit, also zum Beispiel (erfolgter) refluxassoziiierter Blutung oder Stenoseentwicklung (Abbildung 4), ist eine – oftmals auch hoch dosierte – Dauertherapie notwendig.

Tabelle 2:

**Standarddosis einzelner PPI**

Esomeprazol (Nexium® und Generika)	40 mg
Lansoprazol (Agopton® und Generika)	30 mg
Omeprazol (Antramups® und Generika)	20 mg
Pantoprazol (Pantozol® und Generika)	40 mg
Rabeprazol (Pariet® und Generika)	20 mg

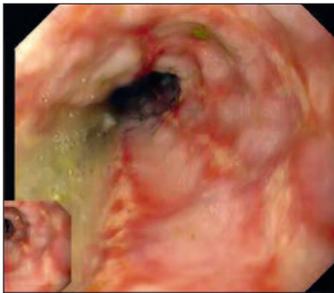


Abbildung 3: Schwergradige Refluxösophagitis: ausgedehnte, die gesamte Zirkumferenz umfassende, langstreckige, longitudinale, gelblich-fibrinbelegte Erosionen der Ösophagusschleimhaut mit roten hyperämischen Randstreifen



Abbildung 4: Komplizierte schwere Refluxösophagitis mit Stenose und zwei Ulzera, davon eines mit akuter Blutung

**Was tun bei Therapieversagen?**

Ein Therapieversagen wird als eine unzureichende Symptomkontrolle oder fehlende Abheilung bei endoskopisch diagnostizierter Refluxkrankheit nach viermonatiger Therapie definiert. In diesem Fall sollte die Diagnostik intensiviert werden (erneute Endoskopie, Funktionsdiagnostik mittels pH-Metrie, gegebenenfalls Manometrie mit Impedanzmessung). Ursache der fehlenden Symptomkontrolle bei gesicherter Refluxkrankheit ist in etwa einem Drittel der Fälle ein unzureichender Medikamenteneffekt (persistierender pH-Wert < 4), und in rund zwei Dritteln ein schwach saurer, zum Beispiel duodeno-gastraler Reflux oder ein Volumenreflux.

Bei persistierendem saurem Reflux kann eine Kombinationstherapie aus PPI zu den Mahlzeiten und H<sub>2</sub>-Blocker zur Nacht eingesetzt werden. Ebenfalls versucht werden kann ein Wechsel des PPI. In Einzelfällen lässt sich dadurch eine Symptombesserung erzielen. Bei gleichzeitig bestehender Motilitätsstörung können Prokinetika zum Einsatz kommen. Einzelne Patienten profitieren auch von einem Einsatz von Antazida. Es muss jedoch betont werden, dass es für all diese Therapieansätze keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz gibt.

Ebenso sollte die Komedikation daraufhin überprüft werden, ob hier Substanzen mit relaxierender Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter wie zum Beispiel Kalziumantagonisten, Nitrate, Theophyllin, Anticholinergika, β-Agonisten, Benzodiazepine oder Östrogene zum Einsatz kommen. Acetylsalicylsäure (ASS), nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Bisphosphonate, Doxycyclin und Eisensulfat können eine direkt toxische Ösophagitis auslösen.

Mit einer Refluxoperation, üblicherweise als laparoskopische Fundoplicatio durchgeführt, kann eine Sphinkterinsuffizienz behoben werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch neben einem schweren klinischen Verlauf eine vorherige sorgfältige Funktionsdiagnostik.

**Verträglichkeit von PPI**

PPI werden in aller Regel auch in der Langzeittherapie gut vertragen. Bei kritischer Durchsicht der Literatur ergibt sich ein leicht erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen der Atemwege und Frakturen an Schenkelhals oder Wirbelkörper. Darüber hinaus ist das Risiko für Infektionen des Verdauungstrakts etwas erhöht. In Absolutzahlen bedeutet das, dass pro Jahr eine zusätzliche Infektion auf zirka 3900 mit PPI behandelte Patienten auftritt. Weiter beschrieben sind bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorptionsstörung, Hypomagnesiämie, Interaktion mit anderen Medikamenten (wobei sich der initiale Verdacht auf eine relevante Wirkungsabschwächung von Clopidogrel nicht bestätigt hat) und eine beschleunigte Atrophie einer unbehandelten Helicobacter-pylori-(HP-)Gastritis. Hieraus ergibt sich jedoch nicht die Empfehlung einer prophylaktischen HP-Eradikation bei PPI-Langzeittherapie. ❖

Dr. med. Wolfram Bohle

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie  
Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart  
D-70174 Stuttgart

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte.

Alle Abbildungen: © Bohle

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 6/2017. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.