

Es brennt im Magen-Darm-Trakt – Die Dyspepsie

H. Opty

Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes wie Oberbauchschmerzen, Schluckstörungen, Globusgefühl, Sodbrennen, retrosternaler Brustschmerz, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten Befindlichkeitsstörungen und Beschwerden. Eine zuverlässige diagnostische Zuordnung «organisch versus funktionell» ausschliesslich anhand der Symptomatik ist laut Prof. Dr. med. N. Gyr, Basel, nicht möglich. Eine solche Abgrenzung erfordert eine Basisdiagnostik, bestehend aus einer umfassenden Anamnese und der klinischen Untersuchung mit einfachen Labortests. Die eingenommenen Medikamente, allfällige Nahrungsmittelunverträglichkeiten sowie Suchtstoffe wie Alkohol und Nikotin müssen berücksichtigt werden.

Magen-Darm-Beschwerden: funktionell oder organisch?

Ausgeprägte Alarmsymptome (Blutung, Ikterus, Fieber, starkes Krankheitsgefühl und rasch progrediente Beschwerden) sprechen für eine organische Erkrankung. Ergeben sich Hinweise auf eine organische Pathologie, sind je nach Indikationsstellung apparative Zusatzuntersuchungen wie Ultraschallsonographie, CT, Ösophagastroduodenoskopie, Langzeit-pH-Metrie oder Manometrie der Speiseröhre notwendig. Ergibt sich bei diesen Untersuchungen kein Hinweis für eine strukturelle oder biochemische Störung, wird die Diagnose einer «funktionellen gastrointestinalen Störung» gestellt.

In vielen Fällen ist es schwierig, das diagnostische und therapeutische Vorgehen festzulegen, ohne überflüssige oder ungenügende Diagnostik und Therapie zu betreiben. Um kurzfristige Beschwerdebilder, wie sie in der Allgemeinbevölkerung häufig sind, auszuschliessen, sollte eine ausführliche Diagnostik jenen Beschwerdebildern vorbehalten bleiben, die dauerhaft oder rezidivierend für mindestens drei Monate bestehen. Seit Jahren andauernde oder wiederkehrende gleichartige Oberbauchbeschwerden und funktionelle Beschwerden in anderen Regio-

nen des Körpers sprechen eher für eine funktionelle Störung.

In der medizinischen Versorgungslinie von der Allgemeinpraxis bis zur Fachklinik machen funktionelle Störungen etwa 30–50% der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerdebildern aus. Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres chronischen Verlaufes sind derartige Beschwerdebilder eine grosse medizinische Herausforderung. Der natürliche Verlauf von funktionellen gastrointestinalen Störungen ist oft chronisch, nach 1–5 Jahren berichten etwa 50% der Patienten über unveränderte Beschwerden.

Funktionelle Dyspepsie: Wo liegt die Ursache?

Die pathophysiologisch-biologischen Kenntnisse zur funktionellen Dyspepsie sind ebenso wie der Kenntnisstand zur psychosozialen Situation der entsprechenden Patienten noch unzureichend, so Prof. Gyr weiter. Die funktionelle Dyspepsie (Synonym: Reizmagen) ist definiert zum einen durch Symptome, welche im Oberbauch empfunden oder auf ihn bezogen werden, und zum anderen durch den fehlenden Nachweis einer organischen Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt. Von einem Reizmagen sollte man erst sprechen, wenn die Beschwerden einige Wochen andauern. Überschneidungen mit dem Colon irritabile (Reizdarm) sind häufig. Bei manchen Patienten ist eine klare Zuordnung zu einem der beiden funktionellen Syndrome kaum möglich. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei beiden Syndromen ein ähnlicher Pathomechanismus vorliegen könnte.

Experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei der Entstehung einer gastroduodenalen Hyperalgesie eine Rolle spielen könnte. Ähnlich wie beim Reizdarm stand auch beim Reizmagen lange Zeit die abnorme Motilität im Mittelpunkt der pathophysiologischen Überlegungen. Gestörte Motilitätsabläufe oder eine verlangsamte Magenentleerung dürfen aber nicht die einzige Zielrichtung in der Ursachenforschung der funktionellen Dyspepsie sein, denn allenfalls die Hälfte der Patienten zeigt hier abnorme Befunde. Beschrieben wurden eine verminderte Kontraktionstätigkeit des Antrums nach dem Essen, verzögerte Ma-

genentleerung und abnorme Bewegungsabläufe im Duodenum. In keiner der publizierten Studien konnte aber ein überzeugender Zusammenhang zwischen dyspeptischen Beschwerden und abnormer Motilität nachgewiesen werden. Auch eine verzögerte Magenentleerung korreliert nicht mit den Symptomen. Ein wichtiges Argument für die Motilitätshypothese ist aber das Ansprechen von Medikamenten, deren Angriffspunkt die Bewegungsabläufe im Verdauungstrakt sind. Andererseits liegen Hinweise dafür vor, dass manche sogenannte Prokinetika auch die viszerale Sensibilität beeinflussen können.

Falsche Verteilung der Nahrung im Magen?

Eine Brücke zwischen diesen beiden konträr erscheinenden Hypothesen «Dysmotilität» und «Hyperalgesie» könnten Studienbefunde zeigen, wonach das Hauptproblem bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie nicht die verzögerte Magenentleerung ist, sondern eine abnorme intragastrale Verteilung der Nahrung im Magen. Bei gesunden Kontrollpersonen sammelt sich die Nahrung zunächst im proximalen Magen und wandert dann langsam ins Antrum. Bei Reizmagen-Patienten sammelt sich die Nahrung dagegen sofort im Antrum und dehnt dieses auf. Dies passt gut zu den sonographisch erhobenen Befunden, die bei Reizmagen-Patienten eine stärkere postprandiale Aufdehnung des Antrums feststellten als bei Kontrollpersonen. Dieses Phänomen ist aber nicht nur postprandial zu beobachten. Auch im Nüchternzustand ist das Antrum bei Patienten mit Reizmagen weiter gestellt als bei beschwerdefreien Kontrollpersonen. Zwischen Zahl und Schweregrad der Symptome – gemessen anhand eines Symptomscores und der sonographisch bestimmten Weite des nüchternen Antrums – lässt sich eine enge Beziehung aufzeigen.

Morphologische und histologische Veränderungen der gastroduodenalen Schleimhaut wurden zu Beginn der Endoskopie-Ära in der Dyspepsie-Diagnostik überbewertet. Inzwischen ist klar, dass die Diagnose «Gastritis» per se keine Erklärung für dyspeptische Symptome bietet. Die Diskussion darüber, ob eine sogenannte «aktive Gastritis» mit betonter neutrophiler Schleimhautinfiltration eine Beziehung zu dyspeptischen

Symptomen aufweist oder zu einer Hypersensitivität gegenüber Säure führt, ist noch nicht abgeschlossen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine klaren Beweise für eine Beziehung zwischen «Gastritis» und funktioneller Dyspepsie. Gleiches gilt auch für die Helicobacter-assoziierte Gastritis, die im übrigen nicht mit einer verzögerten Magenentleerung zu korrelieren scheint. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass dyspeptische Patienten gehäuft eine aktive Duodenitis mit Leukozyten-Infiltration der duodenalen Schleimhaut aufweisen.

Säure scheint keine Rolle in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie zu spielen. Dafür sprechen die insgesamt enttäuschenden Ergebnisse klinischer Studien mit säuresupprimierenden Substanzen und der fehlende Nachweis einer vermehrten Säuresekretion bei Patienten mit Reizmagen. Allenfalls werden Dyspepsie-Patienten, bei denen das Symptom Sodbrennen im Vordergrund steht, von einer säuresupprimierenden Therapie profitieren.

Helicobacter pylori: Eradizieren oder nicht?

Helicobacter pylori (HP) bleibt nach den Worten von *Dr. med. H.-R. Schwarzenbach, Melide*, weiterhin ein faszinierender Keim, der viele Fragen unbeantwortet lässt. Die Therapieindikationen zur HP-Eradikation sind in letzter Zeit zwar unverändert geblieben, der Therapieerfolg hat sich bei einzelnen Indikationen aber relativiert. So sprechen niedriggradig maligne MALT-Lymphome des Magens initial gut auf eine Eradikation an.

Die Ulkuskrankheit stellt unverändert die «Paradeindikation» zur HP-Eradikation dar. Der Wert einer Therapie bei funktioneller Dyspepsie bleibt unbewiesen, obwohl in der Schweiz bei 10% aller Dyspepsien und bei 80% aller therapierefraktären Dyspepsien eine Eradikationsbehandlung durchgeführt wird. Weltweit besteht bei dieser Indikation eine Diskrepanz zwischen Praxis und wissenschaftlicher Datenlage. Neben der Möglichkeit, dass nach der Eradikation eine sogenannte Posteradikations-Refluxerkrankung als Therapienebenwirkung entsteht, spricht vor allem die Resistenzentwicklung gegen einen unkritischen Einsatz der Eradikationstherapie.

Unklar bleibt der Stellenwert der HP-Therapie auch bei NSAID-induzierten Ulzera. Unter Säurehemmung hatten HP-positive Patienten gegenüber HP-negativen bei fortgesetzter NSAID-Einnahme sowohl in der Ulkusabheilung als auch in der Ulkusrezidivprophylaxe einen Vorteil. Weiterhin offen bleibt die Frage, ob HP-positive Patienten vor einer Langzeittherapie mit einem Protonenpumpenhemmer von einer HP-Eradikation profitieren. In einer Nachuntersuchung von Refluxpatienten verhinderte die HP-Eradikation eine Ausbreitung der Entzündung im Magenkorpus und tendenziell das Auftreten von Atrophie während einer zwölfmonatigen Omeprazol-Therapie.

Fazit

Das Syndrom Dyspepsie ist ein häufiges Problem: 20–40% der Bevölkerung haben zumindest intermittierend dyspeptische Symptome. Nur bei höchstens einem Drittel der Patienten findet man eine organische Ursache, wie zum Beispiel ein peptisches Ulcus oder eine Refluxösophagitis. Diese Relation sollte Richtschnur für Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Dyspepsie sein. Eine endoskopische Diagnostik wird daher nur bei Patienten mit Erstmanifestation im höheren Lebensalter und bei Personen mit Alarmsymptomen wie Dysphagie, Gewichtsabnahme, Ikterus und Teerstuhl unbedingt erforderlich. Bei allen anderen Patienten mit dyspeptischen Symptomen wird in der Praxis zunächst der Effekt einer Therapie ex juvantibus mit Prokinetika wie Cisaprid, Metoclopramid und Domperidon abgewartet.

Helicobacter pylori – Problem in der ärztlichen Praxis

H. Opty

Als Sir James Black im Jahr 1971 die H₂-Rezeptorantagonisten als wirksame Substanzgruppe für die Behandlung des Ulcusleidens entdeckte, gingen die Kosten für eine stationäre Behandlung wie auch die Operationsfrequenz peptischer Ulzera drastisch zurück. Protonenpumpenhemmer erwiesen sich als noch wirksamer im Vergleich zu H₂-Rezeptorantagonisten, konnten jedoch den natürlichen Verlauf der Ulkuskrankheit ebenfalls nicht beeinflussen. Hingegen führte eine Behandlung mit Wismut-Präparaten im ersten Jahr nach Therapie zu einer Reduktion von Ulkusrezidiven. Die Erklärung dafür lieferten 1983 Warren und Marshall, als sie erstmals auf die pathogenetische Rolle von *Helicobacter pylori* bei der Ulkuskrankheit hinwiesen.

Das spiralartige, Urease-produzierende Bakterium *Helicobacter pylori* (H.p.) wurde auf dem gastralen Epithel und in der darüber-

liegenden Schleimbarriere (wieder)entdeckt. Es wurde eine hohe Korrelation zwischen *Helicobacter-pylori*-Besiedlung des Magens und Gastritis sowie Ulcus ventriculi und duodeni festgestellt. Die erfolgreiche Therapie der bakteriellen Infektion führte zur Beschleunigung der Ulkusheilung und drastischen Reduktion von Rezidiven. Zahlreiche Untersuchungen in den letzten zehn Jahren haben diese Beobachtungen unterstützt: H.p. ist neben der Säure der wichtigste pathogenetische Faktor bei der peptischen Ulkuskrankheit. In der Zwischenzeit wurde für weitere Krankheiten des oberen Gastrointestinaltrakts die mögliche ätiologische Bedeutung der H.p.-Infektion diskutiert: Dyspepsie, Magenkarzinom, MALT-Lymphom und Riesenfaltens-Gastritis.

Diagnostik der *Helicobacter-pylori*-Infektion

Die H.p.-Diagnostik sollte integraler Bestandteil jeder Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts sein, sagte Prof. Dr. med. N. Gyr, Basel. Die alleinige Durchführung des serologischen H.p.-Tests oder des nichtinvasiven ¹³C-Harnstoff-Atemtests zur Erstdiagnostik der H.p.-Infektion kann nicht empfohlen werden.

Bei der H.p.-Diagnostik kann man sich **319**

beim Ulcus duodeni in der Regel mit dem Urease-Schnelltest begnügen. Dazu werden je eine Biopsie aus Antrum und Korpus – je nach Testansatz zusammen (CLO-Test) oder getrennt (HUT-Test) – in das Testmedium eingebracht. Bei 37 °C ist der Test meist innerhalb von 1–2 Stunden positiv (Rotfärbung); erst nach 24 Stunden positiv reagierende Urease-Tests sind nicht mehr verwertbar. Beim Ulcus ventriculi sollten neben den obligaten Ulkusrand- und Ulkusgrundbiopsien Gewebentnahmen aus Antrum und Korpus für den Urease-Schnelltest und zur histologischen Untersuchung durchgeführt werden. Unter Therapie mit Antibiotika, Protonenpumpenhemmern und Wismutsalzen ist ein negativer Urease-Schnelltest nicht verwertbar. Stand der Patient allein unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern, kann zur Diagnostik der *Helicobacter-pylori*-Infektion der 13C-Harnstoff-Atemtest frühestens 14 Tage (besser: vier Wochen) nach Therapieende eingesetzt werden.

Der kulturelle Keimnachweis ist sehr aufwendig und für die Routinediagnostik nicht geeignet, wird aber in der Zukunft möglicherweise mehr Bedeutung für Resistenzbestimmungen erlangen. Der serologische H.p.-Antikörpernachweis zeigt lediglich an, dass sich der Organismus mit dem Keim auseinandergesetzt hat, erlaubt jedoch keine sichere Aussage darüber, ob derzeit eine aktive H.p.-Infektion vorliegt.

Therapie des unkomplizierten Ulkus

Eine Heilung der H.p.-Infektion ist heute bei nahezu jedem Patienten möglich, der bereit ist, die verordneten Medikamente zuverlässig einzunehmen, sagte *Dr. med. H.-R. Schwarzenbach*. Eine ideale Therapie sollte folgenden Kriterien genügen:

- einfach in der Durchführung
- hocheffizient und nebenwirkungsarm (mehr als 90% Erfolg)
- Sanierungsraten sollten keine regionalen Schwankungen erkennen lassen
- die Behandlungsdauer sollte eine Woche (bis 10 Tage) nicht überschreiten
- primäre und sekundäre Resistenzen sollten keine wesentliche Rolle spielen
- akzeptabler Preis

Diese Forderungen werden derzeit am besten von der modifizierten Tripel-Therapie erfüllt. In diesen Therapieprotokollen sollten die

Antibiotika nur im Rahmen von Studien modifiziert werden; so ist es keinesfalls vertretbar, Amoxicillin durch Ampicillin zu ersetzen. Clarithromycin sollte nicht durch Erythromycin ersetzt werden. Ob neben Clarithromycin auch andere Makrolidantibiotika (beispielsweise Roxithromycin oder Azithromycin) zur H.p.-Sanierung eingesetzt werden können, muss vom Ergebnis laufender Studien abhängig gemacht werden.

Statt 400 mg Metronidazol können auch 500 mg Tinidazol verordnet werden. Für Omeprazol als antisekretorisches Therapeutikum liegen bisher die meisten positiven Daten vor. Bei den anderen Protonenpumpenhemmern (Lansoprazol, Pantoprazol) ist die Datenlage weit weniger umfangreich. Eine Einschränkung gilt allerdings für H₂-Rezeptorantagonisten, die in kurzzeitigen Therapiekontrollen bisher noch nicht ausreichend evaluiert worden sind. Wenn die initiale «italienische» Tripel-Therapie erfolglos war, kann die «französische» Tripel-Therapie oder die Quadrupel-Therapie eingesetzt werden, wobei die letztgenannte wegen der hohen Nebenwirkungsraten nur als Reserveoption eingestuft werden sollte.

Die Dualtherapie mit Omeprazol 2 × 40 mg und Amoxicillin 2 × 1 g hat weltweit sehr unterschiedliche Sanierungsraten erbracht (teils weniger als 70–80%), so dass sie als Therapie der ersten Wahl nicht mehr empfohlen werden kann. Die duale Therapie mit Omeprazol/Clarithromycin (zweimal 500 mg) ist kein therapeutischer Fortschritt und weist zudem das Problem auf, dass mehr als 56% der Therapieversager H.p.-Stämme haben, die gegen Clarithromycin resistent geworden sind. Hinzu kommt, dass diese Therapie inadäquat kostspielig ist.

Therapie des blutenden Ulkus

Beim blutenden Ulkus sollte die H.p.-Infektions-Sanierung unmittelbar nach endoskopischer oder chirurgischer Blutstillung begonnen werden, da der Erfolg der Behandlung beeinträchtigt wird, wenn die entsprechende antibiotische Therapie erst nach mehreren Tagen einer hochdosierten Monotherapie mit Säureblockern begonnen wird. Bei der Notfallendoskopie sollte ein Keimnachweisverfahren durchgeführt werden.

Therapie der H.p.-Infektion im Kindesalter

Da weder H₂-Rezeptorantagonisten noch Protonenpumpenhemmer für pädiatrische Patienten zugelassen sind, muss vor Behandlungsbeginn in jedem Fall die Diagnose gesichert sein. Kinder benötigen eine wesentlich höhere Omeprazol-Dosis (1–2 mg pro Kg Körpergewicht) als Erwachsene. Die Verträglichkeit ist trotz der relativ hohen Dosierung sehr gut. Die Dualtherapie besteht aus Omeprazol in Kombination mit Amoxicillin (50 mg pro Kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen) über zwei Wochen mit einer Sanierungsrate von nur 60%. Beim zusätzlichen Einsatz von Clarithromycin (20 mg pro Kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen) und einer Therapiedauer von einer Woche liegt der Sanierungserfolg bei 87%.

Wichtiges in Kürze

Gesichert ist die Behandlung der H.p.-Infektion beim Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, wobei die Therapie unter dem Aspekt der Rezidivprophylaxe bereits beim Erstulcus erfolgen sollte, betonten beide Redner. Beim blutenden Ulkus sollte der Therapieerfolg in jedem Fall überprüft werden, da bei Keimpersistenz mit einer erneuten Blutung bei einem Rezidivulkus in 30–40% zu rechnen ist. Auch heute noch nehmen 10% aller Ulkusblutungen einen tödlichen Verlauf.

Bei Patienten mit Antibiotika-Allergie ist Vorsicht geboten. Besteht lediglich eine Penicillin-Allergie, ist eine Therapie nach dem modifizierten Tripel-Schema möglich. Bestehen auch Allergien gegen Clarithromycin oder Metronidazol, sollte zur Rezidivprophylaxe eine Langzeittherapie mit Säureblockern erfolgen.

Beim H.p.-positiven Ulkus unter nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR-Therapie) ist eine H.p.-Sanierung sinnvoll. Im Falle einer Ulkuskomplikation ist auch nach Sanierung der H.p.-Infektion eine Langzeittherapie mit Säurehemmern zur Rezidivprophylaxe geboten, wenn die ASS/NASR-Medikation weiter erfolgen muss. Beim Ulkus im operierten Magen liegen bislang keine verlässlichen Daten vor, dass der Patient von einer H.p.-Sanierung profitiert.

Es sollte deshalb eher eine antisekretorische Therapie erfolgen.

Zur Klärung der Frage, ob eine H.p.-Gastritis oder medikamentös-toxisch induzierte Gastritis vorliegt, sollten je zwei Biopsiepartikel aus Antrum und Korpus entnommen werden. Der alleinige H.p.-Nachweis beinhaltet bislang keine Indikation zur Behandlung der chronischen Gastritis. Bestimmte Formen der Gastritis (Riesenfaltengastritis mit und ohne Eiweissverlust, Gastritis mit starker lymphozytärer Infiltration) sollten allerdings behandelt werden.

Eine durch eine H.p.-Infektion induzierte Oberbauchsymptomatik im Sinne einer funktionellen Dyspepsie (NUD) ist möglich, entsprechende Therapiestudien haben jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt, so dass derzeit noch keine Sanierung der H.p.-Infektion bei NUD empfohlen werden kann. Eine Therapie der H.p.-Infektion zur Prophylaxe des Magenkarzinoms ist allenfalls bei Patienten mit positiver Magenkarzinom-Familienanamnese zu diskutieren.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine komplette Remission von Frühformen eines niedrig malignen B-Zell-Lymphoms des Magens (MALT-Lymphom) durch eine Sanierung der H.p.-Infektion bei etwa 70% der Patienten möglich ist.

Ausblick

Eine gewisse Sorge bereitet derzeit die Resistenzentwicklung von H.p.-Stämmen gegenüber Metronidazol und Clarithromycin, die meist durch eine Kombinationsbehandlung (Tripel- und Quadrupel-Therapie) überspielt werden kann. In mehreren Zentren wird derzeit an einem Impfstoff gegen H.p. gearbeitet. Eine klinische Phase-1-Studie mit Urease-B-Untereinheiten als Antigen und einer immunmodulierenden Substanz ist erfolgreich abgeschlossen worden, wobei sich der Impfstoff im Tierversuch sowohl therapeutisch wie auch prophylaktisch als wirksam erwiesen hat. Da das Genom von H.p. jetzt bekannt ist, erscheinen auch gentherapeutische Ansätze für die Zukunft nutzbar.