

## Themenkomplex IV: Erosive Refluxkrankheit (ERD)

A. Madisch, J. Hotz †, W. Longdong, R. Arnold, R. Gugler, M. L. Hermans, P. Layer

### Akuttherapie

#### Therapieziele

##### **Konsens**

Die primären therapeutischen Ziele der Akuttherapie der ERD sind die Beschwerdefreiheit des Patienten und die Abheilung der Läsionen. Die medikamentöse Therapie orientiert sich in erster Linie am Beschwerdebild und nicht am endoskopischen Stadium (C).

##### **Kommentar**

Da eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und dem Ausmaß der Läsionen nicht besteht [1, 2], der Leidensdruck aber im Wesentlichen durch die Beschwerden bestimmt wird

[3], orientieren sich Art und Dauer der Therapie vorwiegend an den Symptomen.

Die Geschwindigkeit der Abheilung der Läsionen korreliert mit der Stärke und Dauer der pharmakologischen Säuresuppression. Die Abheilungsraten betragen innerhalb von 4–8 Wochen 70–100% [4–6].

#### **Medikamentenwahl, Behandlungsstrategie und Einfluss der Therapie auf den natürlichen Verlauf**

##### **Konsens**

Die Akutbehandlung der ERD sollte mit einem Protonenpumpenblocker (PPI) begonnen werden. Eine Dosissteigerung kann erforderlich sein, wenn unter der Anfangsdosierung keine Beschwerdefreiheit eintritt. Nach einigen Wochen wird bei Nachlassen der Beschwerden die Intensität der Behandlung durch Dosisreduktion versuchsweise abgebaut (sog. Step-down-Therapie) (B).

H<sub>2</sub>-Blocker werden in der Primärtherapie der ERD nicht empfohlen, weil sie in der Standarddosierung bei nur etwa 50% der Patienten zur Beschwerdefreiheit führen (A).

Antazida, Protektiva (z. B. Sucralfat, Alginsäure) und Prokinetika werden als Monotherapie bei ERD nicht empfohlen (A).

**Kommentar**

Die Reduktion der Säurekonzentration im Refluat ist zurzeit die einzige wirksame Maßnahme in der GERD-Behandlung. PPI werden hierbei als Mittel der Wahl bei GERD angesehen [1, 3, 9]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei endoskopisch dokumentierter erosiver oder ulzeröser Refluxösophagitis mit PPI im Vergleich zu H<sub>2</sub>-RA nicht nur die prozentuale vollständige Abheilung innerhalb von 12 Wochen höher, sondern auch die Geschwindigkeit der Abheilung doppelt so hoch lag [5]. Antazida haben aufgrund ihrer kurzen neutralisierenden Wirkung nur einen schwachen Effekt auf die intragastrale Azidität und auf die Beschwerden [7]. Verfügbare Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon u.a.) sind in der Behandlung der ERD wirkungslos.

Die Behandlungsstrategie der Wahl ist die Step-down-Therapie, bei der im Gegensatz zur Step-up-Therapie (primär Antazida, H<sub>2</sub>-RA, Prokinetika) das wirksamste Medikament in der zu erwartenden optimalen Wirkdosis primär eingesetzt und nach promptem Ansprechen in der Folgezeit die Dosis auf Bedarf abgebaut wird. Hierdurch werden nachweislich 1. schnellere Beschwerdefreiheit und Abheilung der Läsionen erreicht, es wird 2. die Therapiesamtdauer verkürzt und es werden dadurch 3. die Patientenzufriedenheit sowie 4. auch die Wirtschaftlichkeit erhöht [11, 14, 15]. Die Dauer der Akuttherapie erstreckt sich je nach Ausgangsstadium und Beschwerdevorlauf über 4–8 Wochen. Bei anhaltender Beschwerdefreiheit wird die Akuttherapie beendet mit nachfolgendem Auslassversuch.

**Kombinationstherapie****Konsens**

Prinzipiell werden Kombinationen von PPI mit anderen Anti-refluxtherapeutika nicht empfohlen (B).

**Kommentar**

Kontrollierte Studien zeigen keinen Vorteil einer Kombinationstherapie gegenüber einer beschwerdeadaptierten Monotherapie mit einem Protonenpumpenhemmer [1, 11].

**Therapierefraktäres Verhalten – Vorgehen bei Non-Respondern****Konsens**

Bleiben die typischen Refluxsymptome unter der Standard-PPI-Therapie über 4 Wochen unbeeinflusst, wird im ersten Schritt die Dosis verdoppelt und dann in einem weiteren Schritt bei Bedarf verdreifacht. Bei weiterem Nichtansprechen sollte eine Langzeit-pH-Metrie durchgeführt und die Diagnose überprüft werden. Bei hierbei in den Abend- und Nachtstunden erhöht gefundenen Säurewerten kann eine abendliche Dosis verabreicht werden (B).

**Kommentar**

Die verschiedenen PPI weisen in ihrer auf Milligrammbasis bezogenen säurehemmenden Wirkung eine relativ hohe Streubreite auf, die bei schlechtem Ansprechen durch Verdoppelung der Dosis oder durch Wechsel auf ein anderes PPI-Präparat überwunden werden kann [16].

Ein Abfall des nächtlichen pH auf Werte um pH 1 (gastric acid breakthrough) ist ein häufiges Phänomen und auch bei be-

schwerdefreien Refluxpatienten zu finden [36]. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass durch abendliche additive Gabe eines H<sub>2</sub>-RA in hoher Dosierung oder durch Aufteilung der PPI-Dosis auf zwei Gaben ein Teil der Patienten behandelt werden kann [17, 37].

**Endoskopische Verlaufskontrollen****Konsens**

Bei sicherem Ausschluss eines Barrett-Ösophagus oder einer GERD-Komplikation im Rahmen der Index-Endoskopie ist die endoskopische Kontrolle der Abheilung von Erosionen nicht erforderlich. Auch im Langzeitverlauf sind bei unkomplizierter GERD und unveränderter Symptomatik keine endoskopischen Kontrollen notwendig (C).

**Kommentar**

Unter einer adäquat dosierten PPI-Therapie werden ca. 90% aller Patienten innerhalb von 2 Wochen beschwerdefrei. Dies ist bei Fortführung der PPI-Therapie ein guter Indikator für eine Abheilung der Läsionen innerhalb von 4–8 Wochen je nach endoskopischem Ausgangsbefund [18].

**Langzeittherapie****Medikamentenwahl, Dosierung und Dauer der Langzeittherapie****Konsens**

Die Langzeittherapie sollte mit der letzten effektiven Dosis der Akutphase beginnen. Sie kann im Verlauf symptomabhängig angepasst werden (step-down oder on-demand). Sie wird nach klinischen und nicht nach endoskopischen Kriterien kontrolliert. Eine Langzeittherapie ist in den meisten Fällen über viele Jahre notwendig (B).

**Kommentar**

Die Überlegenheit der PPI in der Langzeitbehandlung im Vergleich zu den H<sub>2</sub>-RA wurde in zahlreichen Studien gezeigt [1, 24, 25, 29, 30]. Zur Langzeittherapie reichen häufig die niedrigeren Dosierungen der PPI (Esomeprazol 20 mg; Lansoprazol 15 mg; Omeprazol 20 mg; Pantoprazol 20 mg; Rabeprazol 10 mg).<sup>1</sup> In den meisten kontrollierten Langzeitstudien erwies sich das Step-down-Prinzip der Akuttherapie auch für die Langzeittherapie am günstigsten [21, 24, 28–30]. Die symptomatischen und endoskopischen Rezidivraten sind nach Absetzen der Akuttherapie in den Schweregraden (LA-Klassifikation) C und D höher als unter den geringen Schweregraden A und B und treten schneller nach Absetzen der PPI auf [11, 28]. Die Literaturdaten und die Erfahrungen des Panels zeigen, dass bei vielen Patienten, besonders mit höheren ERD-Stadien, eine medikamentöse Prophylaxe über viele Jahre und Jahrzehnte notwendig ist. Hierbei ist das wichtigste Entscheidungskriterium für eine Langzeittherapie das Intervall, nach dem nach Beendigung einer Akuttherapie wieder Refluxbeschwerden auftreten.

Bei der Langzeittherapie sollte in 1- bis 2-Jahres-Abständen ein Auslassversuch gemacht werden [1].

<sup>1</sup> Zugelassene Langzeitdosierungen

## Risiko der Langzeittherapie unter PPI

### Konsens

Es gibt keine Hinweise auf relevante Risiken einer PPI-Dauertherapie (A).

### Kommentar

Es besteht Übereinstimmung, dass die verfügbaren PPI sämtlich auch in der Langzeittherapie sicher und frei von ernsteren unerwünschten Wirkungen sind [1, 21, 29, 30, 32]. Mögliche Risiken einer Langzeittherapie mit PPI beziehen sich auf die Sicherheit der verschiedenen PPI wie auch auf die Folgen einer anhaltenden Unterdrückung der Säuresekretion.

Mögliche Nebenwirkungen einer Langzeittherapie sind eine Hypergastrinämie und ein Fortschreiten einer chronischen Korpusgastritis und als deren Folge eine ECL-Zell-Hyperplasie [34]. Daneben werden eine intragastrale Nitrosaminbildung, ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und intestinale bakterielle Fehlbesiedlung beobachtet, die aber klinisch nicht relevant sind. Auch eine Malabsorption für Nahrungsfette, Eisen, Kalzium und Magnesium oder fettlösliche Vitamine wurde in zahlreichen Studien nicht gefunden [31].

## Intermittierende Therapie (= on demand = Bedarfstherapie) bei ERD

### Konsens

Die „on demand“-Therapie ist die bevorzugte Form der Langzeittherapie (B).

### Kommentar

In der Regel bietet sich die „on demand“-Strategie bei leichteren symptomatischen und endoskopischen Schweregraden der ERD an [20, 25]. Die Bedarfstherapie ist immer dann sinnvoll, wenn nach Absetzen der PPI-Medikation längere beschwerdefreie Intervalle auftreten [19]. Gegen das Risiko einer latenten Progression und Auftreten von Komplikationen wie Strikturen, Barrett-Ösophagus oder Adenokarzinom unter einer „on demand“-Therapie spricht die wissenschaftlich belegte Tatsache, dass auch ohne Therapie, d. h. im natürlichen Verlauf, das jeweilige Stadium und der Schweregrad der GERD in der überwiegenden Mehrzahl über viele Jahre stabil bleiben und keine Progression zeigen [12].

## Strikturen

### Konsens

Nach erfolgreich bougierter Strikturen ist eine adäquat dosierte Langzeitbehandlung mit PPI indiziert (A).

### Kommentar

Die Inzidenz einer Ösophagusstriktur bei Patienten mit GERD liegt bei 1–1,5% [35] und scheint insgesamt abzunehmen, wahrscheinlich aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten. ERD-Patienten mit peptischen Strikturen sollten auch nach einer meist notwendigen Bougierung mit PPI in voller Dosierung behandelt werden [36, 37].

## Indikation zur H.-p.-Therapie bei ERD

### Empfehlung

Die Indikation zur H.-p.-Eradikation wird durch das Vorliegen einer Refluxösophagitis nicht beeinflusst (B). Ob die Notwendigkeit einer Langzeittherapie mit säurehemmenden Pharmaka

eine Indikation zur H.-p.-Eradikation darstellt, wird kontrovers beurteilt.

### Kommentar

Wichtigstes Argument gegen eine H.-pylori-Eradikation war bislang die Beobachtung, dass nach H.-pylori-Sanierung und Besserung der Korpusgastritis die Säuresekretion des Magens ansteigt und so als Folge eine Refluxkrankheit neu auftritt. Dem widersprechen aber andere Studien. Viele Autoren befürworten eine H.-pylori-Sanierung, da andernfalls unter einer PPI-Therapie die Korpusgastritis fortschreitet mit einer möglichen Gefährdung hinsichtlich eines Magenkarzinoms [38, 39, 42]. Andererseits werden bei H.-p.-Gastritis unter PPI-Therapie höhere intragastrale pH-Werte erreicht [40] und daher auch höhere Heilungsraten als bei H.-p.-negativen Individuen erzielt [41]; dennoch kann durch H.-p.-Rx keine Medikamenteneinsparung erzielt werden [43].

Es gibt auch keinen Hinweis, dass bei Patienten ohne Barrett-Ösophagus sich dieser nach einer H.-p.-Rx entwickelt oder bei vorhandenem Barrett-Ösophagus das Karzinomrisiko unter PPI-Therapie erhöht ist, wenn der H. pylori belassen wird [44, 45].

In der Abwägung dieser Argumente spricht sich der überwiegende Anteil der internationalen Reviews und Empfehlungen dafür aus, vor einer jahrelangen notwendigen PPI-Langzeittherapie besonders bei jungen Patienten unter 50 Jahren eine H.-p.-Rx durchzuführen [44]. Aktuelle verfügbare Daten belegen eine solche Empfehlung aber bisher nicht.

## Literatur

- Dent J, Brun J, Frederick A et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: Suppl 2
- Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119–124
- Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW et al. Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1621–1630
- Bell NJ, Burget D, Howden CW et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl 1): 59–67
- Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798–1810
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1729–1736
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression; Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9–S31
- Hatlebakk JG, Berstad A. Gastro-oesophageal reflux during 3 months of therapy with ranitidine in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 954–958
- Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 226: 983–988
- Fennerty BM, Castell D, Fendrick MA et al. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. *Arch Intern Med* 1996; 156: 477–484
- Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease – an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 765–772

- <sup>12</sup> Isolaari J, Luostarinen M, Isolaari E et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17–22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37–41
- <sup>13</sup> Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH et al. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. *Gut* 1992; 33: 1590–1596
- <sup>14</sup> Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S et al. Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. *Gut* 1998; 42: 13–16
- <sup>15</sup> Inadomi JM, Jamal R, Murata GH et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095–1100
- <sup>16</sup> Koop H, Kuly S, Flug M et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 915–918
- <sup>17</sup> Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335–1339
- <sup>18</sup> Hendel J, Hendel L, Hage E et al. Monitoring of omeprazole treatment in gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 417–420
- <sup>19</sup> Bytzer P. On-demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (Suppl 1): S19–S22
- <sup>20</sup> Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On-demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907–914
- <sup>21</sup> Klinkenberg-Knoll EC, Nelis F, Dent J et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661–669
- <sup>22</sup> Maton PN, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease – a prospective controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 819–826
- <sup>23</sup> Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276: 983–988
- <sup>24</sup> Vakil NB, Shaker R, Johnson DA et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927–935
- <sup>25</sup> Tytgat GNJ. Long-term therapy for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1148–1150
- <sup>26</sup> Vigneri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106–1110
- <sup>27</sup> Holloway RH, Dent J, Narielvala F et al. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis. *Gut* 1996; 38: 649–654
- <sup>28</sup> Carlsson R, Galmiche JP, Dent J et al. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 473–482
- <sup>29</sup> Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 49–52
- <sup>30</sup> Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol Hepatol* 2001; 96: 27–34
- <sup>31</sup> Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M et al. Omeprazole vs ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994; 35: 590–598
- <sup>32</sup> Hallerbäck B, Unge P, Carling L et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1305–1311
- <sup>33</sup> Laine L, Ahnen D, McClain C et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651–668
- <sup>34</sup> Eissele R, Brunner G, Simon B et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997; 112: 707–717
- <sup>35</sup> Ben-Rejeb M, Bouche O, Zeitoun P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 388 cases of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 733–736
- <sup>36</sup> Marks RD, Richte JE, Rizzo J et al. Omeprazole vs H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 907–915
- <sup>37</sup> Smith PM, Kerr GD, Cockel R et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in prevention of recurrence of benign esophageal stricture. *Gastroenterology* 1994; 107: 1312–1318
- <sup>38</sup> Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knoll E et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole for fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018–1022
- <sup>39</sup> Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615–621
- <sup>40</sup> Martinek J, Blum AL, Stolte M et al. Effects of pumaprazole (BY841), a novel reversible proton pump antagonist, and of omeprazole, on intragastric acidity before and after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27–34
- <sup>41</sup> Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999; 117: 11–16
- <sup>42</sup> Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319–326
- <sup>43</sup> Kuipers EJ, Klinkenberg-Knoll EC, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors and gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 211–218
- <sup>44</sup> Dent J. Review article: is *Helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 16–12
- <sup>45</sup> Hunt RH, Sumanac K, Huang JO. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 51–59