

GK

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DUSSELDORF

## Medikamentöse Therapie von Refluxerkrankungen

Fortbildungsvortrag, Apothekerverband Köln e.V./Apothekerkammer Nordrhein  
6. März 2006, St. Franziskus Hospital, Köln-Ehrenfeld

Prof. Dr. Georg Kojda  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinikum, Düsseldorf

kojda.de

GK

### Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

Refluxerkrankungen sind Säurerkrankungen der Speiseröhre, die meist chronisch verlaufen und hauptsächlich auf Motilitätsstörungen (kaum Hyperacidität) beruhen.

**LPR**  
Laryngo-Pharyngealer-Reflux\*

**GERD**  
Gastro-Esophageal-Reflex-Disease

(nach: www.ptwc.org)

kojda.de

\*Koufman JA. Laryngoscope 1991 Apr; 101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.

GK

### Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

#### Symptome bei Refluxerkrankungen

**GERD**

- ▶ Sodbrennen, Aufstoßen (83 %)
- ▶ retrosternaler Schmerz
- ▶ Schluckstörungen (Dysphagie, 30 %)
- ▶ Heiserkeit (20 %)
- ▶ Blutungen, Gewichtsverlust, Anämie

**LPR**

- ▶ häufiges Rauspern (Schleimfernung, 98 %)
- ▶ persistierender Husten (97 %)
- ▶ Globus pharyngeus (95 %)
- ▶ Heiserkeit (95 %)

kojda.de

GK

### Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

#### Pathophysiologie der GERD

Hiatushernie (Schweregrad korreliert mit GERD)

vermehrte, transiente Relaxation (häufigste Ursache, leichte Ösophagitis)

unterer Ösophagussphinkterdruck (LES, selten, aber schwere GERD)

Abb. nach: www.mcq.edu/Otolaryngology/Images/reflux.jpg

kojda.de

GK

### Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

#### Epidemiologie von GERD und Komplikationen

- Reflux 20-30 %
- Arztbesuch ca. 8 %
- Refluxösophagitis 1,2 %
- Barrett-Ösophagus 0,12 %
- Adenokarzinom 0,012 %

(Zahlen nach: Vieth M, Seltz G, Pathologie 2001;22:62-71)

kojda.de

GK

### Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

#### Schweregrade bei GERD

(geringe Korrelation zwischen Symptomatik und endoskopischem Befund!!)

- ▶ **Sodbrennen** ( $\leq 2$ -3/Woche), kein saures Aufstoßen geringer bis mittlerer Leidensdruck
- ▶ **Sodbrennen** ( $> 2$ -3/Woche), evtl. saures Aufstoßen, keine oder nicht erosive **Ösophagitis** (Grad I, Erythem) höherer Leidensdruck, z.T. starke Einschränkung der Lebensqualität (Endoskopie-negative Reflux Erkrankung)
- ▶ **Sodbrennen** (täglich), saures Aufstoßen, evtl. weitere „Alarmsymptome“ (Dysphagie, Blutungen, Gewichtsverlust Anämie), **erosive Ösophagitis** (Grad II, nicht konfluent) hoher Leidensdruck, starke Einschränkung der Lebensqualität
- ▶ **Sodbrennen** (täglich), saures Aufstoßen, weitere „Alarmsymptome“ (Dysphagie, Blutungen, Gewichtsverlust Anämie), **erosive Ösophagitis** (Grad III, konfluent) oder **Barrett Ösophagitis** (Grad IV) hoher Leidensdruck, starke Einschränkung der Lebensqualität

kojda.de

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Fallbeispiel Barrett-Ösophagus



Frankiskus-Hospital Köln  
Prof. vom Dahl

Herr B.K., ein 55-jähriger übergewichtiger weißer Mann, hat seit 10 Jahren Sodbrennen. Selbsttherapie mit H<sub>2</sub>-Blockern war nur teilweise erfolgreich. Er sucht ärztlichen Rat, weil er von der Krebsgefahr gelesen hat. Weitere Erkrankungen hat er nicht, was die körperliche Untersuchung bestätigt. Die Endoskopie zeigt eine 5 cm lange spezialisierte intestinale Zylinderepithelmetaplasie mit Entzündung und möglicher „Dysplasie“.

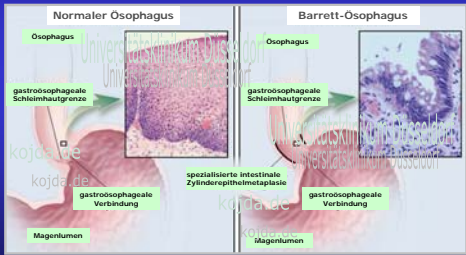
Wie soll Herr B.K. behandelt werden?

(Beispiel aus: Spechler SJ, NEJM 2002;346:836-842)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

Der Barrett-Ösophagus ist die gravierendste Komplikation der Refluxkrankheit und als eine präkanzeröse Kondition definiert.

Das größte Adenokarzinomrisiko haben weiße übergewichtige Männer > 50 Jahre.



Normaler Ösophagus vs. Barrett-Ösophagus

spezialisierte intestinale Zylinderepithelmetaplasie

(aus: N Engl J Med. 2002 Mar 14;346(11):836-42)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Ein ösophageales Adenokarzinom entwickelt sich bei etwa 0,5 % der Barrett-Patienten pro Jahr

Die Gefahr der Entwicklung von Adenokarzinomen steigt mit dem Lebensalter deutlich an. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Inzidenz vervierfacht!

Barrett-Syndrom



Universitätsklinikum Düsseldorf

transmurales Adenokarzinom mit Barrett-Syndrom



Universitätsklinikum Düsseldorf

(aus: N Engl J Med. 2002;346(11):836-42)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Richtlinien zur Behandlung des Barrett-Ösophagus (American College of Gastroenterology u.a.)

- intensive, längerfristige Refluxtherapie (Säurehemmung, PPIs)
- Bestimmung des Dysplasiegrades

ohne Dysplasie

Überwachungsendoskopie (alle 3-5 Jahre)

geringgradige Dysplasie

Überwachungsendoskopie nach 6-12 Monaten, bei fehlender Progression jährlich

mit Dysplasie

Diagnose bestätigen (Sicherheit ca. 85 %)

hochgradige Dysplasie

intensivierte Überwachungsendoskopie (alle 3 Monate)

Ösophagotomie

(Sicherheit ca. 50 %)

Klinisch valide Nachweise für Lebensverlängerung und verbesserte Lebensqualität fehlen!

(nach: N Engl J Med. 2002;346(11):836-42)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakotherapeutische Optionen zur Reduktion der gastralen Säureproduktion bei GERD

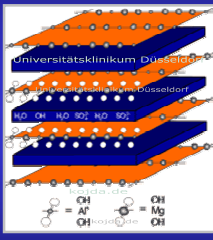


Prokinetika, Histamin, Gastrin, G-Zellen, Delta-Zellen, Prostaglandin, Histamin, H<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten, Misoprostol, Protonen-Pumpen-Blocker, ANTAZIDA

(nach: Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED-Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von Antazida




Schichtgitterstruktur von Magaldrat

- lokale Säureneutralisation
- kurze Wirkdauer (bei Einnahme nach Essen verlängert)
- rein symptomatisch wirksam
- Ösophagitis-Heilung nicht belegt
- wertvoll bei leichten Beschwerden
- gut geeignet zur Selbstmedikation
- gut geeignet in der Schwangerschaft
- bei häufigem Gebrauch Diarrhöen
- cave: Wechselwirkungen (2h vor oder nach anderen AM einnehmen)

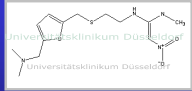
Antazida sind für die bei Herrn B.K. notwendige intensive Säurehemmung nicht geeignet!

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten



Histamin



Ranitidin

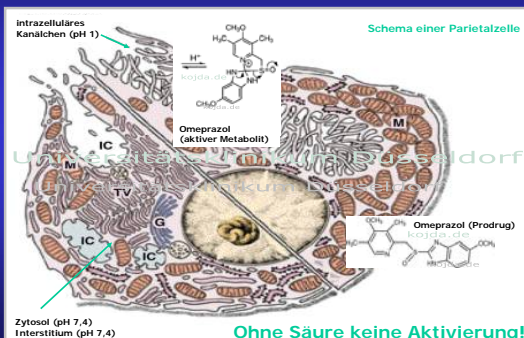
- hemmen basale und stimulierte H<sup>+</sup>-Bildung
- vermindern Magensaftvolumen
- bei milder GERD ca. 80 % Responder
- bei schwerer GERD ca. 40 % Responder
- hilfreich bei nächtlichem Sauredurchbruch
- Tachyphylaxie möglich
- teilweise zur Erhaltungstherapie geeignet
- geeignet zur Kombination mit PPIs (cave: Wirkungsabschwächung von PPIs, getrennt einnehmen)
- Gabe zur Nacht
- cave: Cynkomastie (Cimetidin > Ranitidin)

**H<sub>2</sub>-Blocker sind für die bei Herrn B.K. notwendige intensive Säurehemmung nur bedingt geeignet!**

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von Protonenpumpenblockern (PPIs)



**Ohne Säure keine Aktivierung!**

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von Protonenpumpenblockern

**PPIs vor dem Frühstück einnehmen!**

keine H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Expression  
keine PPI-Wirkung



vor dem Essen

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Expression  
PPI-Wirkung

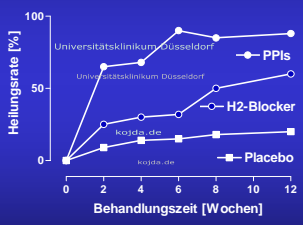


während und nach dem Essen

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Vergleich der Wirksamkeit von PPIs und H<sub>2</sub>-Blockern



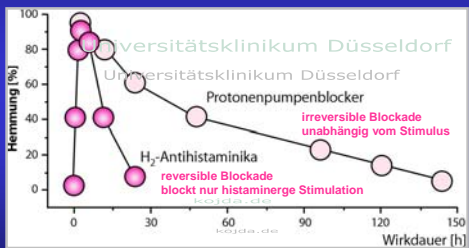
Behandlungszeit [Wochen]	PPIs	H <sub>2</sub> -Blocker	Placebo
0	0	0	0
2	~65	~25	~10
4	~75	~35	~15
6	~85	~45	~20
8	~90	~55	~25
10	~92	~60	~28
12	~95	~65	~30

- 43 randomisierte Studien
- endoskopisch gesicherte erosive Ösophagitis (Grad II-IV)
- 7635 Patienten
- höchste Heilungsrate für PPIs
- schnellste Heilungsrate für PPIs

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Vergleich der Wirkdauer von PPIs und H<sub>2</sub>-Blockern



**Protonenpumpenblocker**  
irreversible Blockade unabhängig vom Stimulus

**H<sub>2</sub>-Antihistaminika**  
reversible Blockade blockt nur histaminerge Stimulation

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von Protonenpumpenblockern



- lange Wirkdauer (irreversible Hemmung der Protonenpumpe)
- wirksamste Pharmakotherapie
- Ösophagitis-Heilung belegt (>90 %)
- bei starken Beschwerden geeignet
- langfristig wirksam (bis 11 Jahre belegt)
- alle PPIs klinisch gleich wirksam
- CYP2C19 Polymorphismen verändern Plasmaspiegel aber NICHT Wirkung
- cave: leichte gastrointestinale Störungen Kopfschmerz

**Ohne Pumpe keine Säure!**

**PPIs sind für die bei Herrn B.K. notwendige intensive Säurehemmung Mittel der Wahl!**

[kojda.de](http://kojda.de)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Erhaltungstherapie

175 Patienten mit erosiver Ösophagitis  
(Vigneri et al., N Engl J Med 1995;333:1106-1110)

endoskopisch gesicherte Heilung

Universitätsklinikum Düsseldorf

PPIs akut 8 Wo

In Remission nach 1 Jahr: 80 %

In Remission nach 1 Jahr: 50 %

H<sub>2</sub>-Blocker

Veränderungen des Lebensstils

Zeit

kojda.de

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Kombinationsstrategie bei nächtlichem Säuredurchbruch

Bei 2x-täglicher Gabe von PPIs bei 73 % der Patienten für > 1h nächtlicher pH<4\*

Nächtlicher Säuredurchbruch

verhindert Säuredurchbruch zu 50-90 %  
möglicherweise Abschwächung der PPIs  
2-3 Stunden Einnahmeabstand!

Universitätsklinikum Düsseldorf

Gabe von H<sub>2</sub>-Blockern zur Nacht

Therapie mit PPIs jeweils vor Frühstück und Abendessen

kojda.de

(\* Pughni et al., Gastroenterology 1998;93:763-767)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Pharmakologie von Sucralfat

bildet mit Säure polymeren Mukoschutz (irreversible Hemmung der Protonenpumpe)

bindet Pepsin und Gallensäuren

stimuliert Prostaglandinbildung

bei leichten Beschwerden geeignet

zur Kombination mit Säureblockern

nicht mit Antacida zusammen geben

4x1g/Tag, je 1 h vor dem Essen

cave: Obstipation, Bezoare, Al

2 h vor/nach anderen AM (u.a. Chinolone, Phenytoin, Digoxin, Tetrazykline)

kojda.de

(Kojda G, Apothekenmagazin 2003;21(7/8):8-13) (Fachinformation Ulcogant R, Stand April 2005)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Fallbeispiel mittelgradige GERD

Frau C.M., eine 35-jährige normalgewichtige weiße Frau, klagt über häufiges Sodbrennen sowie Schlafstörungen und nächtliches Husten. Sie arbeitet im Schichtdienst und nimmt oft Imbissgerichte (fast-food) spät am Abend zu sich. Zur Behandlung des Sodbrennens hat sie bereits Antazida und niedrig dosiertes Ranitidin versucht, mit mäßigem Erfolg. Auch die Verordnung eines einmal täglichen PPI brachte wenig Besserung. Die Endoskopie zeigte eine geringe Hiatushernie aber eine normale Ösophagus-Schleimhaut.

Wie soll Frau C.M. behandelt werden?

kojda.de

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Endoskopie-negative Refluxerkrankung (ENRD)

bei etwa 50% von GERD keine Ösophagitis

geringe Motilitätsstörung (LES-Druck normal)

Zeiten mit pH<4 nur geringfügig erhöht

NICHT mildere Form von GERD (Leidensdruck!)

evtl. Beteiligung von viszeraler Hypersensitivität, autonomer Fehlfunktion, nichtsaurem Reflux, psychischen Faktoren (Stress etc. \*)

Erfolg von Pharmakotherapie geringer als bei GERD

PPIs Mittel der Wahl, H<sub>2</sub>-Blocker wirksam

multifaktorielle Pathogenese erfordert individuelle Therapie einschließlich Psychotherapie<sup>#</sup>

kojda.de

\*Avidan et al., Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1907, McDonald-Halle et al., Gastroenterology 1994 Jul;107(1):61-9, Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD002095, Review, Cochrane Database Syst Rev 2005 Apr 18;(2):CD003245, Review www.medicaps.com/viewprogram/2724\_ppt

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Veränderungen des Lebensstils

Klinisch valide Nachweise für Lebensverlängerung und verbesserte Lebensqualität fehlen!

Reflux-Risiko und BMI (n=42.985)

Odds Ratio (95% CI)

Frauen

Männer

BMI

< 25 25-30 >30-35 >35

Bett am Kopfende 15 cm anheben

auf linker Seite liegend schlafen

erst 3 h nach Mahlzeit hinlegen

Rauchstopp

Gewichtsverlust

präzipitierende Nahrungsmittel meiden

psychosozialen negativen Stress meiden

Arzneimittel mit Refluxwirkung meiden u.a. Oxybutinin, Solifenacin, Bupropion, Lornoxicam, Kalziumantagonisten, Anticholinergika (NWI), alpha-Blocker, orale beta-Agonisten, Nitrate, Theophyllin

kojda.de

(Daten aus: Nilsson M., JAMA 2003;290:66-72)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Auf- bzw. absteigende Behandlungsstrategie

ermöglicht u.U. Kosteneinsparung und verminderte Arzneistoffbelastung

**„step up“-Therapie**

oft vor Arztbesuch durch Selbstmedikation geeignet bei Sodbrennen  $\leq 2-3$  x/Woche keine weiteren GI-Symptome oft bekannte Noxen (Rauchen)

**Antacida**

**H<sub>2</sub>-Blocker (niedrig dosiert)**

**H<sub>2</sub>-Blocker (hoch dosiert)**

**PPIs**

geeignet bei Sodbrennen  $> 2-3$  x/Woche weitere GI-Symptome, erosive GERD rasche symptomatische Wirkung

**„step down“-Therapie**

**Veränderungen des Lebensstils**

Universitätsklinikum Düsseldorf

(Lowe RC, Wolfe MM, Minerva Gastroenterol Dietol 2004;50:227-237)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Intermittierende Behandlungsstrategie (nach Akutbehandlung, „on-demand“)

ermöglicht u.U. Kosteneinsparung und verminderte Arzneistoffbelastung nach erfolgreicher Akutbehandlung, Form der Erhaltungstherapie

bei leichter bis leicht erosiver GERD bei raschem Ansprechen auf PPIs eher für junge Patienten geeignet

**PPIs (3-6 Tage)**

**PPIs (3-6 Tage)**

Sodbrennen

Sodbrennen

**Veränderungen des Lebensstils**

**Zeit**

Universitätsklinikum Düsseldorf

(Bardhan KD, Am J Gastroenterol 2003;98(Suppl3):S40-48)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Fallbeispiel Laryngopharyngealer Reflux



Frau P.K., eine 23-jährige normalgewichtige und sonst gesunde weiße Frau, klagt über einen permanenten „Kloß im Hals“ (Globus pharyngeus), gelegentlich Dysphonie und Heiserkeit sowie trockenen Husten. Sodbrennen habe sie nicht, jedoch wurden sich die Beschwerden verschlechtern, wenn scharfe Nahrungsmittel oder Kaffee zu sich nimmt.

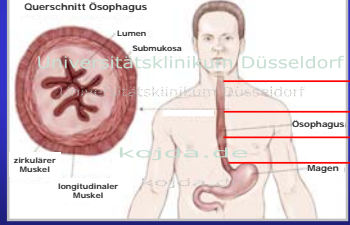
Wie soll Frau P.K. behandelt werden?

Universitätsklinikum Düsseldorf

Abb. aus: www.thermal-cancer-symptoms.com

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

### Laryngopharyngealer Reflux hat eine multifaktorielle Genese mit geringen Refluxatvolumina, Tagesreflux und untypischer Symptomatik



Universitätsklinikum Düsseldorf

(aus: www.phwc.org)

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

Empirische Therapie für 3 Monate

Bei Erfolg Step-down

Bei Nichterfolg

Bei Teilerfolg höhere PPI-Dosis für weitere 3 Monate

Bei Erfolg Step-down

Bei Nichterfolg

Ausführliche Diagnostik

Frau P.K. zeigte laryngeale Erytheme und Ödeme. Sie erhielt 2x/Tag 20 mg Omeprazol, eine Empfehlung für Antacida sowie eine Patienteninformation zu Veränderungen des Lebensstils.

Nach 8 Wochen hatten sich ihre Larynxveränderungen sowie die Symptome deutlich gebessert.

Omeprazol wurde durch Ranitidin ersetzt (Step-Down), es wurde ihr geraten die Lebensstiländerungen beizubehalten. Nach weiteren 3 Monaten konnte Medikation abgesetzt werden.

Universitätsklinikum Düsseldorf

vereinfachtes Schema nach: Ford CN, JAMA 2005(September);294:1534-1540

Cochrane Database Syst Rev 2004;18(4):CD002095

Cochrane Database Syst Rev 2005;18(2):CD003245

**GK** Zertifizierte Fortbildung - Refluxerkrankungen

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Kontakt für Vortragsunterlagen

- anfordern via **email**
  - [kojda@uni-duesseldorf.de](mailto:kojda@uni-duesseldorf.de)
- anfordern via **fax**
  - 0211-81-14781, Stichwort „Reflux 2006 Köln“
- anfordern per **Post**
  - Postkarte mit Stichwort „Reflux 2006 Köln“ an: Prof. Dr. Georg Kojda, Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Universitätsklinikum Düsseldorf