Häufige und wichtige Entitäten, aber oft untertherapiert

Diagnostik und Therapie der funktionellen Dyspepsie

Rezidivierende Oberbauchbeschwerden sind häufige Symptome, die einen Grossteil der Besuche im hausärztlichen Bereich ausmachen. Häufig findet sich jedoch mit der zur Verfügung stehenden Diagnostik keine organische Ursache. Diese Patienten leiden an einer sog. „funktionellen Dyspepsie".

Dr. med. Daniel Pohl
Zürich

Epidemiologie und Pathogenese

Bereits im Mittelalter beschäftigten abdominelle Beschwerden die Gelehrten und Ärzte, über die Moses Maimonides, geboren 1135 AD, frei übersetzt sagte: Man sollte sich zum Ziel nehmen, seine Gedärme zeitlebens zu entspannen. Heute ist die funktionelle Dyspepsie (FD), im Volksmund auch Reizmagen genannt, neben dem Colon Irritabile (Reizdarm) die häufigste funktionelle gastroenterologische Erkrankung. Zwischen 2 bis 5% aller Besuche im hausärztlichen Bereich sind Beschwerden infolge einer FD geschuldet, wobei nur die Hälfte der potentiellen Patienten einen Arzt konsultieren. Die direkten und indirekten ökonomischen Kosten, die neben ärztlichen Konsultationen Arbeitsausfall und Folgekosten beinhalten, werden in den USA auf ca. 1 Milliarde Dollar/Jahr geschätzt. Bei normaler Lebenserwartung ist die Lebensqualität an FD leidender Patienten in ähnlichem Ausmass wie an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leidender Patienten reduziert.

Die Diagnose einer FD wird in Abwesenheit einer nachweisbaren organischen, systemischen oder metabolischen Ursache, gestellt. Hilfreich für die Diagnosefindung können die ursprünglich für Studien entwickelten Konsensus-Kriterien der Rom Foundation sein, die aktuell in 3.Auflage vorliegen (Tab. 1).

Erst kürzlich wurde die Validität dieser Klassifizierung in grossen populationsbasierten Studien bestätigt (10). In der FD werden zwei hauptsächliche Symptomkonstellationen unterschieden (Tab. 2).

TAB. 1 Rom III Kriterien für funktionelle Dyspepsie

Symptome (mindestens eines)	• Epigastrischer Schmerz • Epigastrisches Brennen • Beschleunigtes Völlegefühl postprandial • Vorzeitige Sättigung
Symptomdauer	→ Erfüllen der Kriterien für ≥ 3 Monat → Symptombeginn vor ≥ 6 Monaten

TAB. 2 Symptomkonstellationen der funktionellen Dyspepsie

Postprandial distress syndrome (PDS)	• Postprandiales epigastrisches Unwohlsein mit frühem Sättigung- und/oder Völlegefühl
Epigastric pain syndrome (EPS)	• Mahlzeitenunabhängige Oberbauchbeschwerden • Nicht in anderen abdominellen und thorakalen Regionen • Keine Besserung durch Defäkation oder Windabgang

Weitere Symptome, die zusätzlich bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie auftreten können, sind Übelkeit, Blähungen und Eruktationen, seltener auch Erbrechen und Gewichtsverlust.

Die Pathogenese der funktionellen Dyspepsie ist komplex, variabel und bis heute inkomplett verstanden. Bei FD Patienten, die in universitären Zentren behandelt wurden, zeigten sich eine Vielzahl digestiver Dysfunktionen, die teils singulär und teils überlappend auftraten. Neben einer verzögerten Magenentleerung (30%) konnten eine beschleunigte Magenentleerung (10%), eine gestörte postprandiale gastrale Akkomodation (40%) und eine viszerale Hypersensitivität gegenüber gastraler Distension (40%) dokumentiert werden.

Diagnostik

Die funktionelle Dyspepsie ist nach wie vor als Ausschlussdiagnose unter Berücksichtigung eines stringenten Abklärungsalgorythmus zu betrachten. In Tabelle 3 sind wichtige Alarmsymptome zusammengefasst, die eine funktionelle Dyspepsie als unterliegende Ursache der Beschwerden zwar nicht ausschliessen, aber eine besonders sorgfältige Diagnostik notwendig machen und daher in Gänze abgefragt werden sollten.

Die Hauptdifferentialdiagnosen einer FD sind peptische Ulzera (chronisch), die in etwa 5 bis15% die Beschwerden erklären, sowie die gastro-ösophageale Refluxerkrankung (GERD, mit oder ohne Ösophagitis) in ca. 25% der Fälle. Seltenere Differentialdiagnosen, die in Zusammenhang mit der Entwicklung von FD Symptomen stehen, sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Nur in ca. 1.5% der Fälle, in denen sich ein Patient mit Symptomen einer FD ärztlich vorstellt, liegt ein Malignom als Ursache zugrunde.

Besonders wichtig ist bereits bei Erstkonsultation eine ausführliche Medikamentenanamnese: Nicht-steroidale Antirheumatika, inklusive Acetylsalicylsäure (ASS) und COX-2 Inhibitoren, verursachen dyspeptische Beschwerden in ca. 20% aller FD Patienten. Weitere Medikamente, die typischerweise dyspeptische Symptome verursachen können, sind Metformin, Kalium-Supplemente, Alendronat, Digitalis, Orlistat, Acarbose und Antibiotika (Erithromycin, Metronidazol).

In der Abklärung einer funktionellen Dyspepsie sind als diagnostischer Mindeststandard eine Blutentnahme, eine Gastroskopie, idealerweise mit Biopsien im Duodenum (Frage nach Zoeliakie), Antrum und Corpus (Frage nach Helicobacter Pylori), sowie eine Sonografie Abdomen, anzusehen. Der diagnostische Wert einer Endoskopie, selbst bei jüngeren Patienten ohne Alarmsymptome, ist belegt. So fanden sich in einer kanadische Studie an 7000 Patien-

TAB. 3 Alarmsymptome

Anamnese	• Gewichtsverlust • Dysphagie • Rezidivierendes Erbrechen • Ikterus • FA: Zöliakie, kolorektales Karzinom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Befunde	• Fieber • Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung • Gastrointestinale Blutungszeichen
Labor	• Anämie, Eisenmangel • Entzündungszeichen (Leukozytose, CRP-Erhöhung) • Alterationen Transaminasen, TSH, Elektrolyte

TAB. 4 Weitere Differentialdiagnosen und Diagnostik

Biliäre Ursache	Klinisch meist abgrenzbar (Sono Abdomen)
Pankreatitis	Selten (Labor mit P-Amylase oder Lipase)
Zoeliakie	Selten (Serologie Anti-tTG-AK, Gesamt IgA)
Laktoseintoleranz	Oft koexistent (Gentest LCT-13910)
Medikamenteninduziert	Häufig, insbesondere NSAR, Anamnese
Infitrative Magenerkrankungen	Selten, Endoskopie
Metabolische Störungen	Selten, HbA1c, TSH
Hepatopathie	Selten, Transaminasenbestimmung
Angina Intestinalis	Selten, Anamnese vaskuläre Risikofaktoren

ten < 45 Jahre in nur 31% der Fälle eine völlig blande Endoskopie, während neben 30% Gastritiden und 23% erosiver Refluxerkrankungen bei 6,7% der Patienten eine „wichtige" Diagnose (u.a. Ulcera, Neoplasien, Barrett-Ösophagus, Strikturen) identifiziert werden konnte. Eine weitere Studie aus Asien an einer ähnlichen Population konnte zudem eine höhere Patientenzufriedenheit endoskopierter Patienten (40% versus 21.6%) versus auf H.p. getesteter und behandelter Patienten („test and treat-strategy") 12 Monate nach Erstdiagnose nachweisen (2).

Auf repetitive Untersuchungen nach einmalig erfolgter Endoskopie sollte allerdings ohne neue klinische Anhaltspunkte verzichtet werden: Falls primär keine Biopsien gastral oder duodenal entnommen wurden, können ein 13C-Atemtest (Stop PPI mindestens 7 Tage vor Untersuchung) zur Suche nach H.p. und eine Zoeliakie-Serologie zusätzliche Erkenntnisse liefern. Der ergänzende Informationsgewinn einer Sonografie Abdomen ist laut Literatur gering (1–3%) und wird z.B. von den amerikanischen Leitlinien nicht bei Patienten unter 45 Jahren empfohlen, allerdings von uns als einfache und harmlose Untersuchung als Basisdiagnostik bei allen Patienten durchgeführt. Inzidentiell gefundene Gallensteine müssen mit der Anamnese zusammen kritisch beurteilt werden, um unnötige Cholezystektomien zu vermeiden.

Therapie

Vor einem medikamentösen Therapieversuch einer FD steht eine Aufklärung über die gutartigen Beschwerden („reassurance"), der Aufbau eines guten Arzt-Patienten Verhältnisses sowie das Identifizieren von symptomverschlimmernden Nahrungsmitteln (Mahlzeiten-Grösse, Anzahl und Zusammensetzung). Aufgrund der Komplexität einer guten Erfassung der Ernährungsweise und der gleichzeitig notwendigen Beratung ist das Hinzuziehen von Ernährungsexperten ratsam. Die Leitlinien empfehlen eine „Beratung zu gesunder Lebensweise". Auch wenn dieser Begriff schwammig erscheint, ist ein aktiver Lebensstil mit ausreichender Bewegung trotz aktuell fehlender Datenlage für die FD analog anderer funktioneller Erkrankungen, wie dem Reizdarmsyndrom oder Komorbiditäten wie der Fibromyalgie, als positiv zu bewerten.

Ein empirischer Behandlungsversuch mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für mindestens 6 Wochen in Einfachdosierung (1x40 mg/d 15–30 Minuten vor erster Mahlzeit/Hauptmahlzeit) ist in der FD-EPS Gruppe nicht zuletzt aufgrund des Überlappungsgrades zu GERD als wirksam gezeigt worden. Statt eines abrupten Stops der Therapie kann ein Ausschleichen des PPI über 1–2 Wochen die Gefahr eines symptomatischen „Acid-Rebounds" reduzieren. Interessanterweise konnte bei einer Gruppe an erosiver Refluxerkrankung (ERD) erkrankter Patienten mit FD-Symptomatik noch 6 Monate nach gestoppter PPI Therapie trotz überwiegender Rückkehr der klassischen Refluxsymptome eine Wirksamkeit bezüglich der FD zuzuordnenden Symptome in 74% der Fälle erreicht werden (6). Neben der EPS Gruppe zeigte eine neuere Arbeit auch für die PDS-Gruppe ein überzeugendes Ansprechen auf PPI, welches besser als die Kombination eines H2-RA plus Prokinetikum wirkte (8).

Aus der Gruppe von Arzneimitteln auf pflanzlicher Basis ist Iberogast hervorzuheben, welches auf Alkoholbasis die Extrakte von 9 Pflanzen beinhaltet. In einer grossen plazebokontrollierten Studie war nach 4 und 8 Wochen eine signifikante Symptombesserung gegenüber Plazebo nachweisbar (11). Iberogast ist aufgrund seiner pflanzlichen Zusammensetzung bei Patienten sehr beliebt. Da es zudem nebenwirkungsarm und günstig ist, wird es von uns häufig in der Ersttherapie (insbesondere FD-PDS) eingesetzt.

Die Eradikation eines allfälligen H.p. wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert und der erwartete Nutzen bei einer „number needed to treat" (NNT) von 14 in der letzten Cochrane Review von 2006 als klein, aber signifikant, beurteilt. Neuere Daten aus dem kontrollierten HEROES-Trial mit Daten von 404 Patienten zeigten einen deutlicheren Unterschied zwischen Behandlungsarm und Plazebo bei einer NNT von 8 (5). Wir führen daher bei positivem Nachweis eines H.p. nach Besprechung mit dem Patienten und Ausschluss relevanter Medikamentenunverträglichkeiten eine Eradikation durch.

Die Therapie, insbesondere der FD-PDS-Gruppe, mit Prokinetika (Domperidon, Metoclopramid) zeigte in einer systematischen Übersichtsarbeit eine relative Risikoreduktion für Symptomfreiheit gegenüber Behandlung mit Placebo von 33% (NNT 6). Problematisch waren in den meisten Studien ein nur kurzer Beobachtungszeitraum und die überwiegende Prüfung von Cisaprid-basierten Studien (21/27), welches aufgrund kardialer Nebenwirkungen nicht mehr am Markt verfügbar ist. Als Alternative zu den genannten Substanzen bietet sich das günstige, im europäischen Ausland bestellbare (Levo)sulpirid an (in der Schweiz nur ab 50 mg Kapsel erhältlich). Sulpirid ist ein Neuroleptikum und in der Literatur zu FD sowohl unter Prokinetika, als auch unter Psychotropika diskutiert. Es ist potenter als Domperidon und Metoclopramid in der Symptomreduktion einer FD; sogar in vergleichenden Studien mit Cisaprid zeigte es eine bessere Wirksamkeit bezüglich Reduktion von Nausea, postprandialem Völlegefühl und Erbrechen (3). Im Juni 2013 wurde in Japan der M1/2 Rezeptorantagonist und Cho-

linesterase-Hemmer Acotiamid für die Behandlung der funktionellen Dyspepsie zugelassen. Eine Zulassung in der Schweiz wird angestrebt. In einer japanischen Studie an 892 Patienten konnte plazebokontrolliert eine NNT von 6 zum Erreichen des primären Endpunkts („overall treatment efficacy") gezeigt werden (4).

Eine verbesserte gastrale Akkomodation und damit verbunden Reduktion postprandialer Symptome konnte für Buspiron (zentraler partieller 5-HT1A-Agonist, partieller D2-Antagonist) gezeigt werden (9). Für die meisten Psychotropika, inklusiver der Gruppe der SSRI und Noradrenalin-Aufnahmehemmer, konnten keine besseren Effekte als Plazebo in der Behandlung einer FD nachgewiesen werden. Eine bessere Datenlage besteht für das trizyklische Antidepressivum Amitryptilin, welches sogar in der schwierigen Gruppe auf PPI und Prokinetika nicht ansprechender FD Patienten Wirksamkeit demonstrieren konnte (7).

Begleitend kann in schweren Fällen eine psychiatrische resp. psychotherapeutische Evaluation und Intervention hilfreich sein. Einschränkend muss hier bemerkt werden, dass zwar praktisch alle psychotherapeutischen Therapieformen in Einzelstudien gute Effekte zeigten (u.a. Hypnose, Psychodynamische Psychotherapie, Kognitive Verhaltenstherapie, Progressive Muskelrelaxation), diese aber allesamt aus hochspezialisierten Zentren stammen und systematisch betrachtet keine gute Evidenz zur Grundlage haben. Bei Verdacht auf eine psychiatrische Komorbidität (z.B. Somatisierungsstörung) sollte mit dem Patienten aber dennoch eine psychiatrische Evaluation besprochen werden.

Literatur

1. Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ et al. (2000) Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. Gut 46:93-97
2. Mahadeva S, Chia YC, Vinothini A et al. (2008) Cost-effectiveness of and satisfaction with a Helicobacter pylori "test and treat" strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. Gut 57:1214-1220
3. Mansi C, Borro P, Giacomini M et al. (2000) Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 14:561-569
4. Matsueda K, Hongo M, Tack J et al. (2012) A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. Gut 61:821-828
5. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF et al. (2011) Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 171:1929-1936
6. Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C et al. (2012) Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 35:1279-1289
7. Otaka M, Jin M, Odashima M et al. (2005) New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. Aliment Pharmacol Ther 21 Suppl 2:42-46
8. Sakaguchi M, Takao M, Ohyama Y et al. (2012) Comparison of PPIs and H2-receptor antagonists plus prokinetics for dysmotility-like dyspepsia. World J Gastroenterol 18:1517-1524
9. Tack J, Janssen P, Masaoka T et al. (2012) Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 10:1239-1245
10. Tack J, Talley NJ (2013) Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:134-141
11. von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. (2007) STW 5, a phytopharmacon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol 102:1268-1275

Dr. med. Daniel Pohl
UniversitätsSpital Zürich, Gastroenterologie und Hepatologie
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Daniel.Pohl@usz.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Die funktionelle Dyspepsie ist eine häufige und wichtige Entität, die oftmals untertherapiert ist
- Allgemeinmassnahmen wie eine Umstellung von Ernährungsgewohnheiten, ein gutes Arzt-Patienten Verhältnis und symptomorientierte medikamentöse Ansätze können eine deutliche Symptombesserung erreichen
- Eine empirische Therapie mit PPI (1x40 mg) oder Iberogast (3x20 Tropfen) mit einer Mindesttherapiedauer von 6 Wochen kann nach strukturierter Abklärung bei allen FD Patienten versucht werden
- In zweiter Linie sind konventionelle Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon, je 3–4 mal tgl) einzusetzen
- Bei therapierefraktären Beschwerden können reine Psychotropika (z.B. Amitryptilin 3x10 mg) oder Prokinetika mit psychotroper Wirkung (z.B. Sulpirid 3x10 mg) versucht werden
- In schweren Fällen oder bei vermuteter unterliegender psychiatrischer Erkrankung können psychiatrische/psychotherapeutische Interventionen von Nutzen sein