

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Transatlantic Dialogues, Orlando

22.-23. Mai 2003: Die nicht-erosive

Refluxkrankheit (NERD)

Tatschl C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2003; 1 (1), 42-44

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

TRANSATLANTIC DIALOGUES, ORLANDO 22.–23. MAI 2003: DIE NICHT-EROSIVE REFLUXKRANKHEIT (NERD)

In den vergangenen 30 Jahren konzentrierten sich die klinischen Studien zur Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) fast ausschließlich auf Patienten mit erosiver Ösophagitis. Erst in jüngerer Zeit wird die klinische Bedeutung der nicht-erosiven Form (NERD) zunehmend erkannt. Die Ergebnisse epidemiologischer, experimenteller und therapeutischer Studien legen nahe, daß NERD nicht die milde Form der GERD, sondern ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, das für den Patienten ebenso belastend ist wie die erosive Refluxösophagitis und für den Arzt eine besondere therapeutische Herausforderung bedeutet.

Professor Jan Tack, Universität Leuven, Belgien, und Professor Ronnie Fass vom University of Arizona Health Sciences Center in Tucson, USA, präsentierten bei einem von Takeda-Europa und Takeda-Abbott-USA im Anschluß an die „Digestive Disease Week“ veranstalteten „transatlantischen Dialog“ die neuesten Erkenntnisse zum Thema NERD.

TRADITIONELLE DEFINITION

GERD wurde 1999 im GENVAL Konsensus-Report als *erhöhtes Risiko, durch gastro-ösophagealen Reflux eine physische Komplikation oder eine signifikante Einbuße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erleiden*, definiert. Jene Patienten, die diese Kriterien erfüllen, bei denen jedoch bei der Endoskopie weder eine Ösophagitis noch ein Barrett-Ösophagus nachweisbar sind, leiden an NERD.

In den letzten drei Jahrzehnten wurde GERD als Spektrum aufgefaßt. Diesem Konzept lag die Vorstellung zugrunde, daß die Krankheit bei einer milden Form (NERD) beginnt und sich im Laufe der Zeit über eine

erosive Ösophagitis bis hin zu den Komplikationen wie Strikturen, Barrett-Ösophagus und Adenokarzinom entwickelt.

„Diese Annahme hat unseren Zugang zu diesem Krankheitsbild sowohl vom mechanistischen als auch vom therapeutischen Standpunkt her geprägt“, erklärt Prof. Fass die Tatsache, daß der Fokus in den zahllosen Studien zu GERD bis vor kurzem vor allem auf der Heilung der Läsionen bei Patienten mit Ösophagitis, und nicht auf dem Verständnis und der Beeinflussung der Symptomatik gelegen hat. „In den USA wurde die erste Therapie-Studie zu NERD erst im Jahr 2000 publiziert“, so Fass weiter. „Die Frage ist jedoch: Gibt es eine Progression von NERD zur Ösophagitis und weiter zum Barrett-Ösophagus, und ist NERD wirklich die milde Form der GERD?“

KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI NERD

Es wird geschätzt, daß in den USA 50 %, in Europa 70 % und in Asien bis zu 90 % der außerhalb von Schwerpunktzentren betreuten Reflux-Patienten an NERD leiden. Im Gegensatz zu den Patienten mit Ösophagitis finden sich in der NERD-Gruppe häufiger Frauen, das Körpergewicht ist geringer und die Inzidenz von Hiatushernien liegt bei nur 25 %. Bezüglich Alter, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie der Prävalenz einer Infektion mit *Helicobacter pylori* bestehen dagegen keine Unterschiede. Der Ruhedruck im unteren Ösophagussphinkter bei NERD ist normal, ein Absinken des Drucks unter 10 mmHg ist selten. Auch die Exposition der ösophagealen Mukosa gegenüber refluierenden Gallensäuren ist bei NERD nicht erhöht. Fass: „Es scheint, daß die transienten Sphinkterrelaxationen (TLESR) mit Abstand der wichtigste pathogenetische Faktor bei NERD sind“.

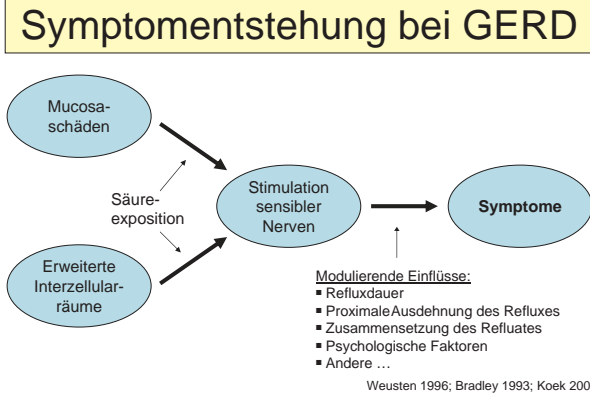
SCHMERZENTSTEHUNG BEI NERD

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß durch Säure-Perfusion das Symptom Sodbrennen reproduzierbar ist. Während es bei der erosiven Ösophagitis leicht nachvollziehbar ist, wie die Säure in Kontakt mit in den tieferen Schichten des Speiseröhrenepithels gelegenen sensiblen Nervenendigungen treten kann, war die Schmerzentstehung bei NERD lange Zeit unklar. „Erst elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß es durch die Säurebelastung zu einer Lockerung der „tight junctions“ zwischen den Epithelzellen und zu einer Aufweitung der Interzellularspalten kommt. So kann Säure in tiefere Schichten vordringen“, erklärt Prof. Tack die Entstehung der Symptome bei NERD (Abb. 1). Zahlreiche Faktoren wie die Dauer des Refluxereignisses und das Vordringen des Refluates in den proximalen Ösophagus bestimmen die Ausprägung der Symptomatik. Daneben führt Tack noch andere säureunabhängige Determinanten für die Schmerzentstehung bei NERD an: „Auch motorische Ereignisse im Ösophagus und psychologische Einflüsse spielen bei der Ausprägung der Beschwerden eine Rolle“.

KEINE MILDE FORM DER GERD

Sowohl der Verlust der Lebensqualität als auch die Gefahr physischer Komplikationen sind bei NERD vorhanden. Der Leidensdruck ist bei NERD zumindest gleich stark ausgeprägt wie bei der erosiven Ösophagitis. „Dabei ist es irrelevant, was untersucht wird: Egal, ob Sie den Schweregrad der Symptome betrachten, die Häufigkeit des Auftretens evaluieren, oder beides kombinieren und als Symptom-Intensität bezeichnen, Sie finden keinen Unterschied zwischen Patienten mit NERD oder erosiver Ösophagitis“, betont Fass die von der

Abbildung 1: Bei NERD erreichen reizende Bestandteile des Refluates durch erweiterte Interzellularräume sensible Nervenendigungen. Modulierende Faktoren bestimmen, inwieweit die Refluxepisodes bewußt wahrgenommen werden.



Schleimhautmorphologie unabhängige Belastung für den Patienten.

Von Seiten der Komplikationen sind bei NERD Beschwerden wie Laryngitis, Asthma oder der nicht-kardiale Thoraxschmerz von Bedeutung. Dazu Fass: „Wir haben diese Refluxbedingten Beschwerden als atypische oder supraösophageale Manifestation der GERD bezeichnet. In Wirklichkeit sind das Komplikationen des Refluxes, die sich auch häufig bei Patienten mit NERD finden“.

nicht von einer Gruppe zum nächsthöheren Schweregrad weiterentwickelt. „Wird die säuresuppressive Therapie abgesetzt, rezidiert NERD als NERD, die Ösophagitis wieder als erosive Form der GERD und Barrett-Patienten weisen weiterhin die epithelialen Veränderungen auf“, widerspricht Fass dem Konzept von NERD als Vorstufe der erosiven Form von GERD.

PROGRESSION UNWAHRSCHEINLICH

Die Evidenz in der Literatur, daß sich aus der NERD eine erosive Ösophagitis entwickelt und in weiterer Folge daraus ein Barrett-Ösophagus entsteht, ist nur spärlich vorhanden. Es

PPI-PARADOXON BEI NERD

Auch bei der Therapie der NERD sind Protonenpumpenhemmer (PPI) den H₂-Blockern überlegen. In den meisten Fällen reicht die halbe Standarddosis des PPI aus, um die Patienten vom Sodbrennen zu befreien. Dies wurde unter anderem in einer großen, multizentrischen Untersuchung von Richter et al. gezeigt, in der 900

NERD-Patienten entweder Ranitidin 2 x 150 mg, Lansoprazol 15 mg oder Lansoprazol 30 mg für einen Zeitraum von zwei Monaten erhielten: Unter PPI-Therapie wurde eine signifikant bessere Symptomkontrolle (bei gleichzeitigem geringerem Antazidaverbrauch) erzielt, als unter dem zweimal täglich eingenommenen H₂-Rezeptor-Antagonisten. Lansoprazol 15 mg war dabei gleich effektiv wie Lansoprazol 30 mg (Abb. 2). Einige Ergebnisse der PPI-Studien bei NERD waren jedoch zunächst unerwartet:

- Die Ansprechrate auf PPI war bei NERD um 10–30 % geringer als bei erosiver Ösophagitis.
- Bei den meisten Patienten war die halbe Standarddosis ausreichend, bei einigen Patienten war jedoch mehr als die Standarddosis nötig, um zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen.
- Ein Teil der Patienten zeigte sich gegenüber der säuresuppressiven Therapie als sehr resistent.

HETEROGENES KOLLEKTIV

„Ursächlich für die unterschiedlichen Ansprechraten auf PPI bei NERD ist, daß diese Gruppe ein heterogenes

Abbildung 2: Lansoprazol 15 mg ist bei NERD signifikant wirksamer als ein H₂-Blocker und gleich effektiv wie Lansoprazol 30 mg. Bei den meisten NERD-Patienten sind 15 mg Lansoprazol für die Symptomkontrolle ausreichend.

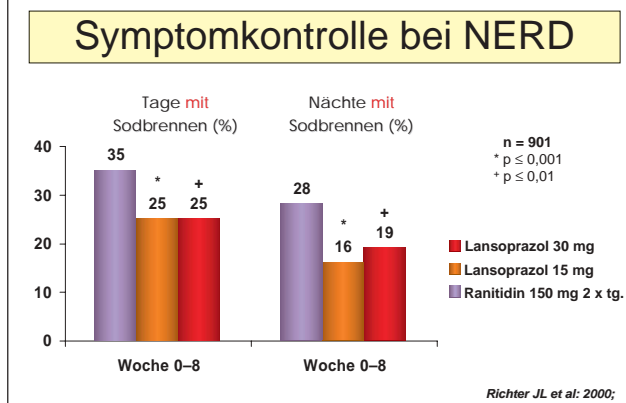
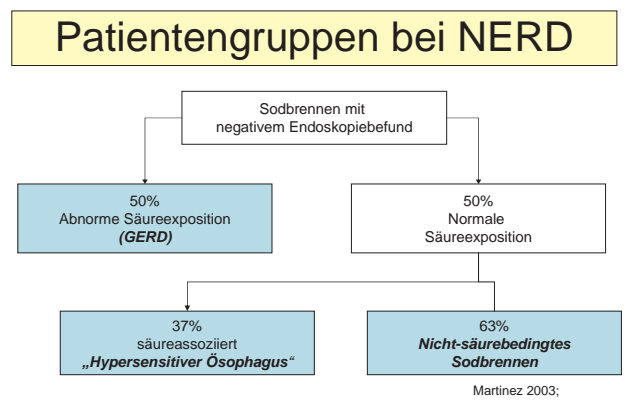


Abbildung 3: Patienten mit pathologischer Säureexposition sprechen am besten auf PPI an. Bei hypersensitivem Ösophagus sind oft höhere Dosen nötig. Bei nicht-säurebedingtem Sodbrennen sind u. a. psychologische Faktoren in Erwägung zu ziehen.



Patientenkollektiv darstellt“, begründet Fass die Studienergebnisse. pH-Metrie-Studien bei NERD-Patienten zeigen, daß diese Patienten ein völlig unterschiedliches Ausmaß der ösophagealen Säurebelastung aufweisen können. Bei rund der Hälfte der Patienten mit NERD ergibt die 24 h-pH-Metrie pathologische Säurewerte. Bei 30–50 % der Patienten mit NERD findet sich jedoch eine Säureexposition im distalen Ösophagus, die im Bereich der Norm liegt. Von diesen wiederum zeigen 40 % eine Korrelation zwischen dem Auftreten von physiologischen Refluxepisoden und der Symptomatik. In dieser Situation liegt ein sog. „**hypersensitiver Ösophagus**“ vor (Abb. 3). Bei den übrigen 60 % dieser Patienten mit physiologischer Säureexposition ist das Sodbrennen von der Magensäure völlig unabhängig. Bei diesen Patienten liegt ein „**nicht-säurebedingtes, funktionelles Sodbrennen**“ vor. Tack: „Bei Vorliegen eines hypersensitiven Ösophagus sprechen zwei Drittel der Patienten erst auf höhere PPI-Dosen an“, und er ergänzt: „Jene, die nicht auf PPI ansprechen, kommen zumeist aus der Gruppe mit nicht-säurebe-

dingtem Sodbrennen. Häufig kommen hier Antidepressiva zum Einsatz, ohne daß Daten existieren, die dieses Vorgehen untermauern“. Fass abschließend: „Gerade bei NERD stellt sich die Frage, ob die Zahl 4 als kritischer pH-Wert wirklich als so „heilig“ anzusehen ist oder ob nicht eine Reihe von Patienten schon bei **minimalen pH-Veränderungen** (pH > 4) im Ösophagus mit Symptomen reagieren. Dennoch sehen sich Ärzte oft durch Leitlinien und Institutionen unter Druck gesetzt, einen „Step-down“ zu H₂-Blockern zu vollziehen oder sich für einen „PPI-Mißbrauch“ zu rechtfertigen“.

PARADIGMENWECHSEL

Eine zunehmende Zahl an Studien belegt die wachsende Bedeutung der NERD im Rahmen der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Die pathophysiologischen und klinischen Erkenntnisse weisen NERD als eigenständiges Krankheitsbild aus, das nicht mehr als leichte Form der GERD interpretiert werden kann und

*„Die Vorstellung von NERD als milde Form der GERD hat dazu geführt, daß sich viele Ärzte gezwungen sehen, einen „Step-down“ zu H₂-Blockern durchzuführen oder sich für den „PPI-Mißbrauch“ zu rechtfertigen.“
(Prof. Ronnie Fass)*

oft schwieriger zu behandeln ist als die Refluxösophagitis. PPI sind für die Therapie dieser Patienten Mittel der Wahl und zumeist in halber Standarddosis ausreichend. Aufgrund der bei vielen Patienten erhöhten Empfindlichkeit der Speiseröhre bereits gegenüber einer physiologischen Säureexposition scheint jedoch „paradoxe Weise“ gerade bei manchen Patienten mit NERD ein „Step-up“ zu höheren PPI-Dosen nötig.

Weitere Information:

*Dr. med. Christian Tatschl
Takeda Pharma Ges.m.b.H
A-1070 Wien, Seidengasse 33–35
Telefon 01/5244064-28
E-mail: christian.tatschl@takeda.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)