

Dr. Mark Oette und Prof. Dieter Häussinger

HIV-Infektion und Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes

Der Erfolg der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) lässt HIV-bedingte Krankheiten in den Hintergrund treten, während die „normalen“ Probleme des Behandlungsalltags zunehmend wichtiger werden. In diesem Zusammenhang sind Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes in den letzten Monaten ins Blickfeld gerückt, da die hier häufig verwendeten Protonenpumpenhemmer zu Interaktionen mit Proteasehemmern führen können. Aus diesem Grund ist die Kenntnis der Erkrankungen des oberen Intestinums einschließlich der Indikationen zur Säuresuppression auch für HIV-Schwerpunktärzte wichtig.

Bereits in der Prä-HAART-Ära fanden sich bei HIV-Infizierten in endoskopischen Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes aufgrund verschiedener gastroösophagealer Beschwerden in fast 16% der Fälle entweder peptische Ulzerationen oder eine Refluxösophagitis. Damals standen allerdings die opportunistischen Erkrankungen im Vordergrund des Interesses und die meisten Publikationen beziehen sich deshalb auf die verschiedenen Manifestationen des Immundefektes mit entsprechenden Komplikationen.



Abb. 1: CMV-Ulkus

Gastrointestinale Beschwerden sind häufig

Eine internetbasierte Fragebogenstudie, die auf dem HIV-Kongress in Glasgow 2004 vorgestellt wurde, untersuchte die Häufigkeit gastrointestinaler Erkrankungen und Beschwerden sowie den Gebrauch und Einsatz von Medikamenten, die den Magen-pH verändern. 200 Patienten mit einer HAART wurden im Rahmen einer Online-Umfrage nach dem Auftreten von gastrointestinalen Problemen seit Beginn ihrer HAART sowie der momentanen und einer vergangenen Einnahme von pH-verändernden Medikamenten befragt. Dabei gaben 62% der Befragten Sodbrennen, 30%

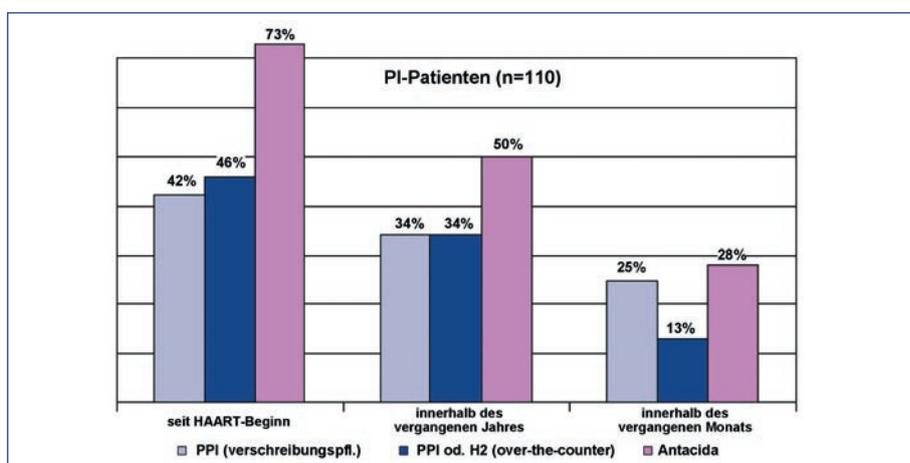


Abb. 2: HIV-positive Patienten mit PI-Therapie, die säurehemmende Medikamente einnehmen

eine gastroösophageale Refluxkrankheit und 13% Magen- bzw. Duodenalulcera an. Immerhin 56% der Patienten mit säureassoziierten Symptomen erklärten, nicht-verschreibungspflichtige Medikamente für die Behandlung zu verwenden (sogenannte Over-the-counter-Medikamente) und nur 5% der Befragten nahmen verschreibungspflichtige Medikamente ein, während 39% sowohl als auch verwendeten. In der Folge wurde abgefragt, welche Medikamente seit Beginn der HAART innerhalb des vergangenen Jahres sowie des letzten Monats eingenommen worden waren. Hierbei wurde unterschieden in Patienten mit allen Arten von HAART-Regimen und nur solchen, die eine PI-gestützte Therapie enthielten. Abbildung 2 gibt die Ergebnisse für die Patienten wieder, die mit einer PI-basierten HAART behandelt wurden (n=110). Eine große Anzahl von Patienten mit PI-Therapie gaben an, innerhalb des vergangenen Monats mit einem H2-Blocker oder einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) behandelt worden zu sein.

Dyspepsie

Störungen des oberen Gastrointestinaltraktes werden unter der unscharfen Bezeichnung Dyspepsie subsumiert. Diese umfasst epigastrische Schmerzen, Druck- oder Völlegefühl, frühzeitiges Sättigungsgefühl, Meteorismus, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und retrosternales Brennen. Man kann die Symptome gruppieren nach dem Dysmotilitätstyp, dem Refluxstyp und dem Ulkustyp. Bestehen die Beschwerden mehr als 3 Monate und wurde eine strukturelle Erkrankung ausgeschlossen, spricht man von einer funktionellen Dyspepsie. Alarmsymptome, die in Verbindung mit einer Dyspepsie die unmittelbare endoskopische Abklärung erfordern, sind: Gewichtsverlust von mehr als 3 kg in 6 Monaten, Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, eine Anämie, Bluterbrechen/Teerstuhl und Fieber. Eine Indikation zur weiteren Abklärung sind dyspeptische Beschwerden bei gleichzeitiger Einnahme von NSAID (Nichtsteroidale Antirheumatika).

Die Prävalenz der funktionellen Dys-

pepsie im Allgemeinen ist mit 20-30% relativ hoch. Über die Epidemiologie im Rahmen einer HIV-Infektion liegen bisher keine zuverlässigen Daten vor. Die Dyspepsie stellt nur dann eine Therapieindikation dar, wenn sie als Symptom einer anderen Erkrankung auftritt. Die Behandlung mit Säurehemmern ist wenig erfolgreich, wobei PPI besser wirken als H₂-Blocker.

Dysphagie

Das Symptom Schluckstörung wird in oropharyngeale und ösophageale Dysphagie unterteilt. Erstere beinhaltet die Unfähigkeit oder die starke Verzögerung, den Schluckakt zu initiieren, die rezidivierende Aspiration von Speisen, wiederholte nasale Regurgitationen sowie der unvollständige Schluckakt mit Verbleiben von Speisen in der Mundhöhle. Patienten berichten meist über Steckenbleiben des Essens hinter dem Brustbein. Häufige Ursachen sind Strikturen oder ein Schatzki-Ring. Dieser findet sich in der Regel in Höhe des Überganges des Plattenepithels zum Zylinderepithel des Magens. Gelegentlich klagen diese Patienten über akut aufgetretene Dysphagie nach dem Schlucken größerer Fleischstücke („Steak-House-Syndrom“). Schmerzen beim Schlucken werden Odynophagie genannt. Zur Therapie von Strikturen oder Ringen steht die Bougierung im Vordergrund. Bei peptischen Stenosen ist eine intensive antisekretorische Therapie durch Protonenpumpen-Inhibitoren erforderlich. Primäre Therapieoption bei der Achalasie ist die pneumatische Dilatation, in besonderen Fällen die Botulinus-Toxin-Injektion und bei Therapieversagern die operative Myotomie. Bei Motilitätsstörungen kann ein Therapieversuch mit Nitraten oder Kalziumantagonisten erfolgen.

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Ursache von GERD ist ein gesteigerter (duodeno-) gastroösophagealer Reflux von meist sauren Sekreten, u.U. kombiniert mit einer beeinträchtigten ösophagealen Elimination des Refluats. Die Prävalenz von Refluxsymptomen liegt in der Allgemeinbevölkerung bei mehr als 20%. Man unterscheidet nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD, Prävalenz 5-7%), endoskopisch positive Refluxkrank-

heit (ERD, Prävalenz 3-4%) und Barrett-Syndrom (ca. 10% der Refluxpatienten). Typische Symptome sind retrosternales Brennen, Regurgitation von Mageninhalt und selten Husten bzw. Heiserkeit. Die Endoskopie ist früh anzustreben (Abb. 3). Eine Helicobacter pylori-Diagnostik (H.p.) und -Eradikation sollte im Falle einer PPI-Dauertherapie erfolgen, da eine H.p.-Infektion unter gleichzeitiger Säureblockade mit einer erhöhten Inzidenz der atrophischen Gastritis verbunden ist. Weitere diagnostische Verfahren sind die 24-h-pH-Metrie, die Ösophagusmanometrie und der Röntgen-Breischluck.

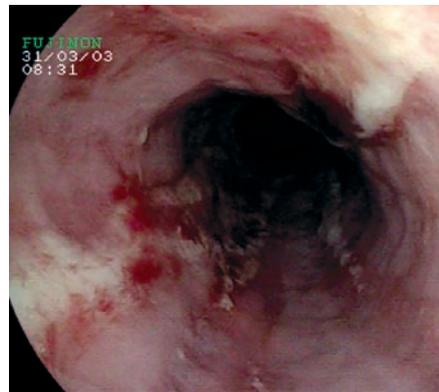


Abb. 3: Refluxösophagitis Grad II nach Savary und Miller

Indikation zur Therapie sind die typischen Refluxsymptome. Grundlage der medikamentösen Therapie ist die Säuresekretionshemmung. Ziel ist die Beschwerdefreiheit des Patienten und das Verhindern von Komplikationen. Die Initialtherapie bei typischer Symptomatik erfolgt nach dem Step-down-Prinzip: Protonenpumpeninhibitor (PPI) ein- bis zweimal täglich eine Standarddosis (SD) über 6-8 Wochen. Bei Ansprechen der Therapie folgt ein Reduktions- bzw. Auslassversuch. Ein symptomatisches Rezidiv (in 70-80% der Fälle verläuft die Refluxkrankheit chronisch) ist eine Indikation zur Dauertherapie mit der niedrigsten für die Symptomkontrolle notwendigen PPI-Dosis. Bei etwa 60% der Patienten genügt eine PPI-Standarddosis täglich, 30-40% benötigen eine höhere Dosis. H₂-Antagonisten eignen sich nicht zur Dauertherapie.

Alternativen nach nicht ausreichender medikamentöser Therapie sind die laparoskopische Fundoplikatio oder endoskopische Verfahren. Letztere haben

ihren klinischen Nutzen in kontrollierten Studien jedoch nicht zeigen können. Oft ist eine weitere PPI-Therapie auch nach OP notwendig. Die Prognose hinsichtlich der Symptomkontrolle ist für die medikamentöse bzw. chirurgische Behandlung ähnlich. Bei biliärer Genese der Refluxkrankheit steht die Prävention des Refluxes durch Sucralfat oder Antazida als Gallensäurebinder im Vordergrund.

Esomeprazol	Nexium®	20 mg
Lansoprazol	z.B. Agopton®	30 mg
Omeprazol	z.B. Antra®	20 mg
Pantoprazol	z.B. Pantozol®	40 mg
Rabeprazol	z.B. Pariet®	20 mg

Tab. 1: Äquivalenzdosen von PPI bei normaler Nierenfunktion

Barrett-Ösophagus

Bei Ersatz des orthotopen Plattenepithels des ösophagogastralen Überganges durch Zylinderepithel (intestinale Metaplasie) liegt ein Barrett-Ösophagus vor. Ursache ist meist eine Refluxkrankheit. Die Bedeutung erhält das Barrett-Syndrom durch seinen Status als Präkanzerose, wobei das Karzinomrisiko bei Vorliegen von Barrett-Schleimhaut bis zu 40fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist. In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des Barrett-Karzinoms bzw. des Karzinoms des ösophagogastralen Überganges im Zunehmen begriffen. Das Syndrom wird in ein Long-segment- (> 3 cm) und ein Short-segment-Barrett unterteilt. Die klinische Relevanz, die sich hieraus ergibt, ist jedoch gering. Die Klinik entspricht der Refluxkrankheit. Die Diagnostik ist ausschließlich endoskopisch-bioptisch. Die konservative Therapie erfolgt symptomorientiert, in erster Linie mit PPI; asymptomatische Patienten bedürfen keiner Behandlung. An endoskopischen Maßnahmen sind die endoskopische Mukosaresektion und (mit geringerem Stellenwert) die photodynamische Therapie zu nennen. Eine prophylaktische Entfernung nicht dysplastischer Barrett-Mukosa ist nicht indiziert. Patienten mit einem Barrett-Syndrom, die keine unmittelbare lokale Behandlung erfahren, sollten in ein Überwachungsprogramm eingeschlossen werden. Dies gilt nicht für Patienten mit NERD/ERD, deren Krankheit selten progredient ist.

Gastroduodenale Ulkuserkrankung

Ein Ulkus wird definiert durch eine gastrointestinale Schleimhautläsion, die die Muscularis mucosae penetriert. Die Mehrzahl der Ulcera des oberen Gastrointestinaltraktes ist Helicobacter pylori-assoziiert (95 % der Ulcera duodeni und 70 % der Ulcera ventriculi). Während die Prävalenz des Duodenalulkus rückläufig ist, bleibt sie beim Magenulkus relativ konstant. Die Datenlage zum Magen- bzw. Duodenalgeschwür bei HIV-positiven Patienten ist sehr schmal. Es existieren lediglich Berichte aus der Prä-HAART-Ära zu unterschiedlichen Manifestationen der AIDS-Erkrankung mit Nachweis von Magen-, seltener Duodenalulcera. So wurden opportunistische Erkrankungen wie die CMV-Infektion, das Non-Hodgkin-Lymphom oder seltener Störungen wie die Tuberkulose, der Lues oder die Strongyloidiasis mit Ulcera assoziiert. Es wurden viele Studien zu endoskopischen Aspekten publiziert,

aber die Epidemiologie der Erkrankung bleibt weiter unklar. Eigene Daten zu weit fortgeschrittenen Patienten zeigten eine Prävalenz von Magen- bzw. Duodenalulcera von rund 5%. Für HIV-Patienten gilt angesichts einer verbesserten Lebenserwartung, dass Komplikationen der Ulkuserkrankung wie Blutung, Penetration oder Perforation zunehmend beobachtet werden können. Ulcera von Magen und Duodenum sind mit der Identifizierung des Helicobacter pylori zur Döma der Inneren Medizin geworden.

Helicobacter pylori

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Helicobacter pylori bei HIV-Infizierten mit gutem Immunstatus ähnlich hoch ist wie bei HIV-negativen Kontrollen. Mit fortschreitendem Immundefekt im Rahmen einer chronischen HIV-Infektion sinkt die Prävalenz von H. pylori jedoch deutlich ab und ist bei Patienten mit Vollbild AIDS am niedrigsten. Die H.p.-assoziierte

Gastritis scheint bei HIV-positiven Patienten eher ausgeprägter als bei Patienten ohne HIV-Infektion zu sein. Weiterhin ist H. pylori bei HIV-Positiven mit einer Hypazidität des Magens assoziiert. Die Indikation zur Eradikationstherapie ist wie beim HIV-Negativen bei symptomatischer H.p.-positiver Gastritis gegeben. Vor der Behandlung mit NSAID ist eine Testung auf H.p. bei Vorliegen einer Dyspepsie oder Ulkusanamnese sinnvoll, für andere Patientengruppen oder den Verlauf der Therapie ist keine Evidenz für den Nutzen der H.p.-Eradikation gegeben. Es besteht eine Assoziation der H.p.-Infektion mit der Entwicklung eines Magenkarzinoms. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über verschiedene Versionen der H.p.-Eradikationstherapie. ■

*Dr. med. Mark Oette und Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Email: oettem@med.uni-duesseldorf.de*

Italienische Tripel-Therapie: Therapieschema bei Erstbehandlung		
NW: ca. 15 %, Therapieabbrüche < 5 %		
<i>Protonenpumpenhemmer</i>	2 x 1 Standarddosis*/Tag	Tag 1-7
Clarithromycin (z. B. Klacid®)	2 x 250 mg/Tag	Tag 1-7
Metronidazol (z. B. Clont®)	2 x 400 mg/Tag	Tag 1-7
Französische Tripel-Therapie: Therapieschema nach primärem Therapieversagen		
NW: ca. 30 %, Therapieabbrüche < 5 %		
<i>Protonenpumpenhemmer</i>	2 x 1 Standarddosis/Tag	Tag 1-7
Clarithromycin (z. B. Klacid®)	2 x 500 mg/Tag	Tag 1-7
Amoxicillin (z. B. Clamoxyl®)	2 x 1.000 mg/Tag	Tag 1-7
Quadrupel-Therapie: Reserveschema nach Therapieversagen		
NW: ca. 80 %, Therapieabbrüche 5-10 %		
<i>Protonenpumpenhemmer</i>	2 x 1 Standarddosis/Tag	Tag 1-10
Wismutsalze	Wismutsubcitrat (Telen®) 4 x 120 mg/Tag oder Wismutsalicylat (Jatrox®) 4 x 300 mg/Tag	Tag 4-10
Tetracyclin (z. B. Tetracyclin Heyl®)	4 x 500 mg/Tag	Tag 4-10
Metronidazol (z. B. Clont®)	3 x 400 mg/Tag	Tag 4-10
Parenterales Therapieschema: z. B. bei Blutung; Umstellung auf orale Medikation kurzfristig		
<i>Omeprazol (Antra® pro infusione)</i>	40-80 mg/Tag i. V., falls notwendig bis 200 mg/Tag	
Amoxicillin (z. B. Clamoxyl®)	3 x 1 g/Tag i. v.	Tag 1-7 [§]
Metronidazol (z. B. Clont®)	2 x 500 mg/Tag i. v.	Tag 1-7 [§]
* Standarddosis (Äquivalenzdosis): 20 mg Omeprazol, 30 mg Lansoprazol, 40 mg Pantoprazol		§ Sobald orale Medikation möglich umstellen