1913 DGVS
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)

Das Mikrobiom als neuer Therapieansatz?

Prof. Dr. med. Tim Vanuytsel (KU Leuven, Belgien)

2 CME Punkte

Pathogenese – Definition – Therapie

Diese Fortbildung beleuchtet einen von drei Vorträgen führender Experten im Bereich des Darmmikrobioms, die auf einem Dinner-Symposium im Rahmen der 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2022 in Hamburg präsentiert wurden. In seinem Vortrag stellt Prof. Vanuytsel MD PhD, Gastroenterologe an einer der größten und renommiertesten Universitätskliniken Europas (Leuven), u. a. die aktuellen Forschungsergebnisse seiner Arbeitsgruppe vor. Sie offenbaren neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen) und die dabei bedeutende Rolle des Mikrobioms. Die Daten legen nahe, dass eine auf das duodenale Mikrobiom abzielende Behandlung zu einer Verbesserung der Reizmagensymptome führt, die mit einer Verringerung der systemischen Entzündung und Modulation der fäkalen Mikrobiota verbunden ist. Dies könnte den Weg für eine gezieltere und wirksamere Behandlung der funktionellen Dyspepsie ebnen.

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie …

- ✓ den Unterschied zwischen einem Reizmagen und einer Gastritis,
- ✓ die aktuelle Definition der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen),
- ✓ die neuesten Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Reizmagens und die zentrale Rolle des Duodenums und dessen Mikrobioms,
- ✓ neueste klinische Daten zu kausaleren Behandlungsoptionen über eine duodenale Mikrobiommodulation,
- ✓ die momentan zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen bei Reizmagen sowie deren Potenziale und Grenzen.

cme-verlag

Fachautor

Prof. Tim Vanuytsel MD PhD

Prof. Dr. med. Vanuytsel ist als Gastroenterologe an der Universitätsklinik von Leuven (KU) tätig sowie Mitbegründer und medizinischer Leiter des Leuven Intestinal Failure and Transplantation Center (LIFT), dem größten Zentrum für Darmversagen und dem einzigen Zentrum für Dünndarm- und Multiviszeral-Transplantationen in Belgien.

Sein klinischer Schwerpunkt und sein Forschungsinteresse konzentriert sich auf die Pathophysiologie und Behandlung von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen sowie Darmversagen und Transplantation. Er hat inzwischen mehr als 160 Originalien und Übersichtsarbeiten zu klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Aspekten der Gastroenterologie in internationalen, von Experten begutachteten Fachzeitschriften veröffentlicht und ist u. a. Mitautor der aktuellen europäischen Leitlinie für die funktionelle Dyspepsie.

Inhalt

Vorwort . . . 3
Einleitung . . . 4
Paradigmenwechsel in der Pathophysiologie . . . 4
Bisherige Therapieoptionen im Überblick . . . 6
Mikrobiom als neuer therapeutischer Ansatzpunkt . . . 8
Fazit für die Praxis . . . 9
Literaturverzeichnis . . . 10
Therapieleitfaden . . . 11
CME-Fragen . . . 12

Herausgeber

Herausgeber und redaktionelle Leitung/Realisation
J.-H. Wiedemann, CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15, 53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als PDF-Datei zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: **www.cme-kurs.de**

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit **2 CME-Punkten** zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Interessenkonflikte

Der Autor hat sich dazu verpflichtet, seinen Beitrag produkt- und firmenneutral zu halten, und erklärt, dass einer Publikation keinerlei Interessenkonflikt im Weg steht.

Gender-Hinweis

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen und Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

© CME-Verlag 2022

Hamburg, September 2022

Was gibt es Neues in der Mikrobiomforschung?

Darüber tauschten sich führende Experten am Abend des 15. September im Penthouse Elb-Panorama in Hamburg aus. Den Rahmen des Symposiums unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Joachim Labenz, Direktor der Inneren Medizin am Diakonie-Klinikum Jung-Stilling in Siegen, bildete die Viszeralmedizin 2022 – die 76. Jahrestagung der DGVS.

Präsentiert wurden drei State of the Art-Vorträge mit einem gemeinsamen Nenner: der Einfluss des Mikrobioms wird bis heute oft vollkommen unterschätzt – und bietet viel Potenzial für neue pathophysiologische Erkenntnisse und medizinische Ansätze.

Der international renommierte Mikrobiomforscher Prof. Dr. Emeran Mayer von der University of California, Los Angeles (UCLA) präsentierte in seinem Vortrag aktuelle Aspekte des Zusammenspiels zwischen Darmmikroben und dem Immunsystem.

Im Anschluss gewährte die Gastroenterologin und Leiterin der Long-COVID-Spezialambulanz der Universitätsklinik Heidelberg, Prof. Dr. Uta Merle, Einblicke in ihre Praxis und die hochrelevante Bedeutung der Darmbakterien bei Long-COVID-Patienten.

Abschließend präsentierte Prof. Dr. Tim Vanuytsel vom Universitätsklinikum Leuven in Belgien die Daten zu den jüngst erforschten Zusammenhängen zwischen dem Mikrobiom und der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen). Sein Vortrag steht in dieser CME-Fortbildung im Mittelpunkt und ist speziell über die untenstehende Website erreichbar.

Zum CME-Vortrag

www.cme-mikrobiom.de/heft04

Bei Interesse haben Sie auch Zugang zur vollständigen Aufzeichnung des Symposiums.
Infos dazu finden Sie auf Seite 10.

© CME-Verlag 2022

Das Mikrobiom als neuer Therapieansatz?

Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)

Als Gastroenterologe ist Prof. Dr. Tim Vanuytsel immer wieder mit funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen konfrontiert. In den letzten Jahren viel besprochen ist das Reizdarmsyndrom. Ein weiteres häufiges Beispiel sind chronische Beschwerden im Oberbauch, für die sich keine organische oder andere relevante Erkrankung als Ursache nachweisen lässt. Bestehen typische dyspeptische Beschwerden seit mindestens drei Monaten und sind diese mindestens sechs Monate vor Diagnosestellung aufgetreten, spricht man laut Rom-IV-Kriterien von einer funktionellen Dyspepsie (im Volksmund auch Reizmagen genannt).[1]

Die Begriffe Gastritis und funktionelle Dyspepsie (Reizmagen) beschreiben nicht die gleiche Erkrankung.

CAVE: In der Praxis wird bei Magenbeschwerden häufig der Begriff Gastritis verwendet, was u. U. zu erheblichen Missverständnissen und Fehlbehandlungen führen kann. Streng genommen steht der Begriff Gastritis aber – im Gegensatz zur funktionellen Dyspepsie – für eine histologisch nachweisbare Entzündung der Magenschleimhaut. Liegt dies nicht vor, sollte der Begriff der Gastritis als klinische Diagnose vermieden werden.

Aus diagnostischen und therapeutischen Gründen erfolgt bei Reizmagen eine Unterscheidung des Krankheitsbildes in zwei Typen. Das postprandiale Distress-Syndrom (PDS), welches von den Leitsymptomen Druckgefühl im Oberbauch, Völlegefühl und frühzeitiger Sättigung geprägt und meist mit der Nahrungsaufnahme assoziiert ist. Und das epigastrische Schmerzsyndrom (EPS), das unabhängig von Mahlzeiten v. a. durch Brennen und Schmerzen im Oberbauch auffällt (bei ca. 20 % der Betroffenen). Weiterhin gibt es noch einen Mischtyp. Aufgrund teils überlappender Symptome und Komorbiditäten kann die Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom oder zur gastroösophagalen Refluxkrankheit (GERD) erschwert sein.

Paradigmenwechsel in der Pathophysiologie

Eine gestörte Kommunikation der Darm-Hirn-Achse ist in der Pathophysiologie von wesentlicher Bedeutung.

Bei der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen) handelt es sich um eine funktionelle gastrointestinale Störung. Diese Terminologie befindet sich gerade im Wandel. Denn der Reizmagen entsteht vermutlich durch ein dysfunktionales Zusammenspiel auf der Darm-Hirn-Immun-Achse. Da diese in der Pathophysiologie von wesentlicher Bedeutung ist, wird die funktionelle Dyspepsie in den Rom-IV-Kriterien als Störung der Interaktion zwischen Darm und Gehirn (Disorders of Gut-Brain Interaction; DGBI) definiert.[2] Für die gestörte Kommunikation der Darm-Hirn-Achse als Ursache für das Krankheitsbild spricht, dass der Reizmagen in einem hohen Maß mit psychischen Problemen wie Angststörungen und Depression assoziiert ist.[3]

Rolle der verzögerten Magenentleerung

Bei der funktionellen Dyspepsie nahm man bislang eine gestörte Akkommodation, eine verzögerte Magenentleerung in das Duodenum und viszerale Hypersensitivität als kausale Ursachen für die Reizmagensymptome an. Speziell die verzögerte Magenentleerung (ein „langsamer Magen") wird Patienten oft als Grund für Symptome im Magenbereich genannt. Dies wird von Prof. Vanuytsel als Ursache aber in Frage gestellt. In einer Studie mit Reizmagenpatienten wurde bei ¾ der Patienten eine verzögerte Magenentleerung festgestellt. Die Untersuchung ein Jahr später ergab, dass trotz fortbestehender Symptomatik bei 42 % dieser Patienten nun eine normale Magenentleerungszeit gemessen wurde. Umgekehrt ließ sich in der Kohorte, die bei der ersten Messung keine Störung aufwies, nun bei 37 % eine verzögerte Magenentleerung nachweisen. Das Phänomen der verzögerten Magenentleerung bei Reizmagenpatienten scheint daher nicht reproduzierbar zu sein und die Daten sprechen dafür, dass die verlangsamte Magenentleerung zwar ein Teil des Krankheitsbildes, aber keine kausale Erklärung für die Symptome ist.[4]

© CME-Verlag 2022

Der Zwölffingerdarm (Duodenum) im Zentrum des Geschehens

Die Pathophysiologie der funktionellen Dyspepsie ist daher nach wie vor unvollständig verstanden, hängt aber, wie die neue Definition nahelegt, mit einer gestörten Kommunikation zwischen Darm und Gehirn zusammen. Bei Reizmagenpatienten lässt sich eine veränderte duodenale Mikrobiota, Schleimhaut- und Immunfunktion feststellen, die mit einer veränderten Signalweiterleitung und -verarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) einhergeht (Abb. 1). Diese Fehlkommunikation kann dann u. a. zu Motilitätsstörungen und viszeraler Überempfindlichkeit führen.[5]

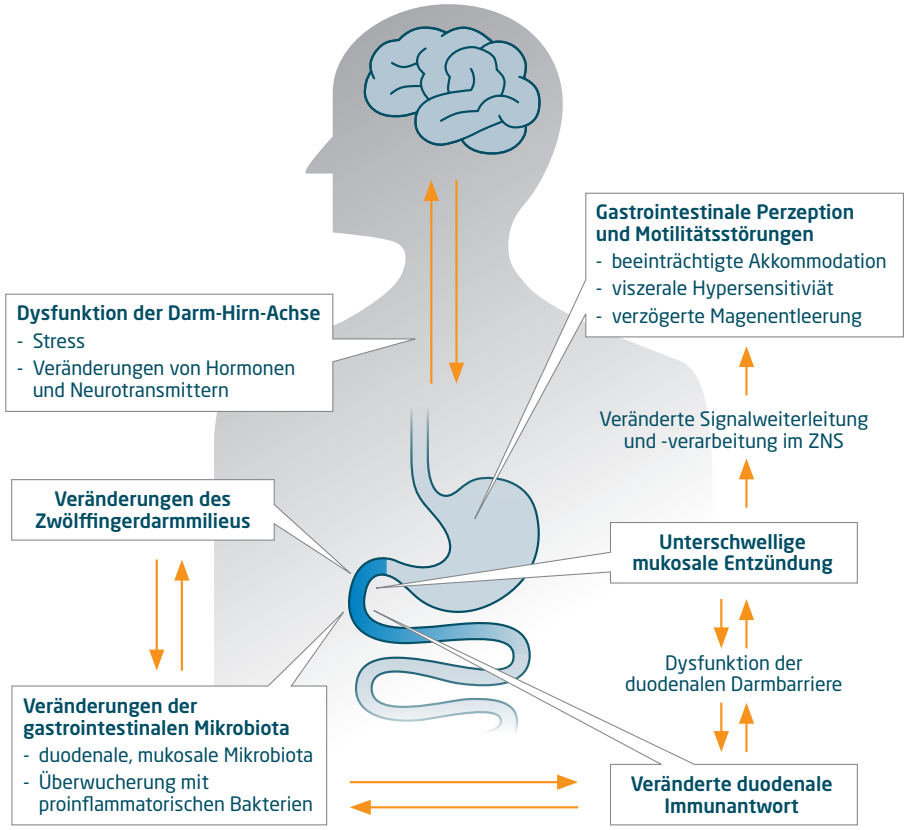


Abbildung 1:
Das Duodenum scheint die Schlüsselregion in der multifaktoriellen Pathophysiologie des Reizmagens zu sein (modifiziert nach [5]).

Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass der Ursprung der funktionellen Dyspepsie mit seinen vielfältigen Pathomechanismen nicht im Magen, sondern in einer beeinträchtigten Funktion der Schleimhautbarriere im Duodenum liegt (Abb. 2).

Nachweislich konnten bei Reizmagenpatienten im Duodenum folgende Veränderungen festgestellt werden:[6]

- Erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut (im Volksmund „Leaky Gut" genannt)
- Unterschwellige Entzündung (Anstieg von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen)
- Veränderte Mikrobiota

Verändertes Zwölffingerdarmmilieu für Defekt der Darmbarriere verantwortlich

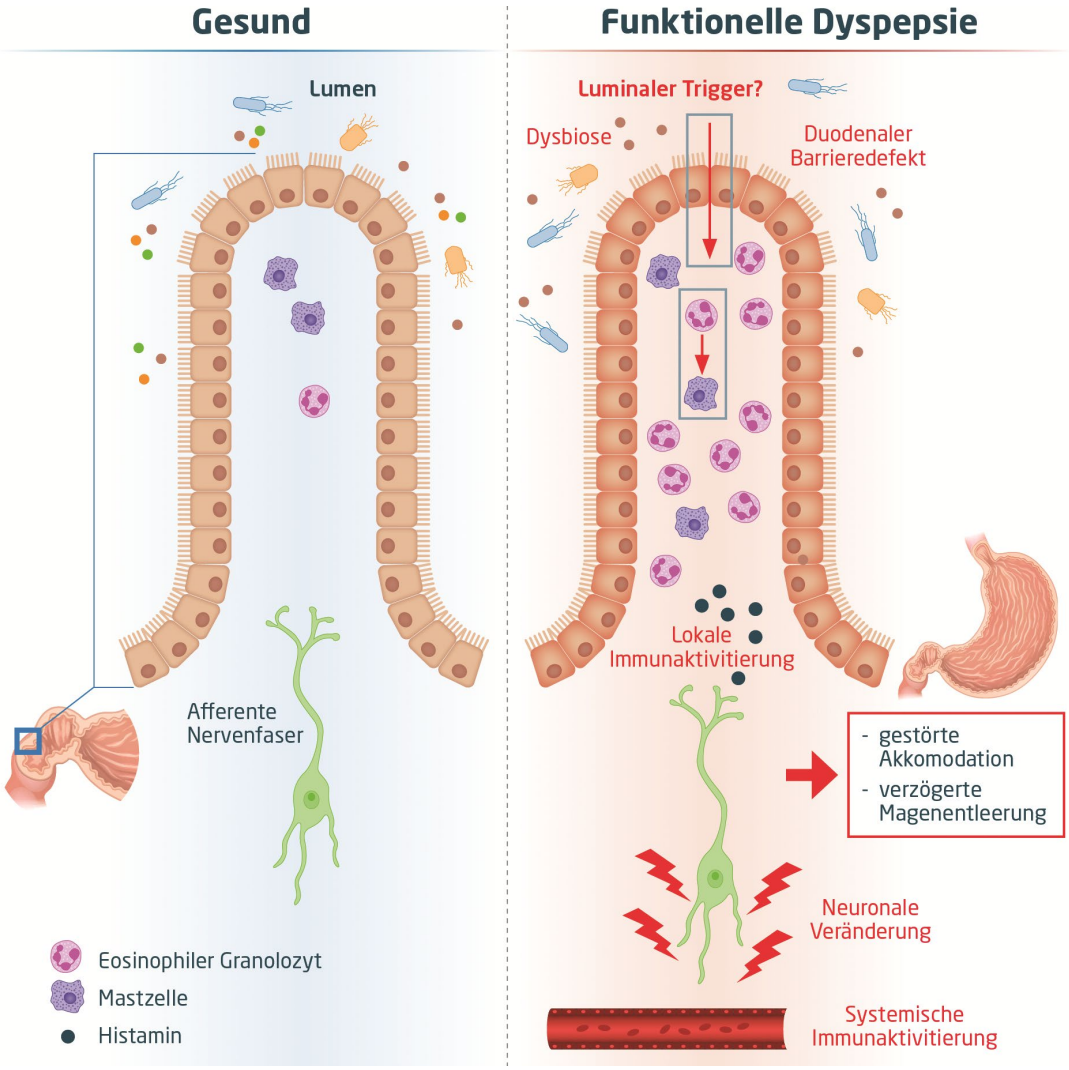
Trigger aus dem Darmlumen (u. a. Säure, Galle, Mikrobiota und Nahrungsmittelantigene) gelangen leichter durch die geschwächte Darmbarriere in das Gewebe und es kommt zu einer lokalen und systemischen Immunaktivierung, die zu veränderten Signalen an das Nervensystem führt. Die veränderte Signalweiterleitung und -verarbeitung kann dann über eine gestörte Magenmotilität und viszerale Hypersensitivität nachgelagert zu den typischen dyspeptischen Symptomen führen.[5,7]

Das Mikrobiom spielt eine essentielle Rolle beim Erhalt einer intakten Darmbarriere.

Mittels aufwändiger Biopsieverfahren haben einige wenige Studien inzwischen das Mikrobiom im Duodenum bei Reizmagenpatienten untersucht. Es konnten konsistent auffällige Veränderungen im Mikrobiom (med. Dysbiose) zwischen Gesunden und Dyspepsie-Patienten gezeigt werden. Zudem geben diese Studien erste Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Dysbiose im Duodenum und dem lokalen Anstieg der eosinophilen Granulozyten.[8,9]

© CME-Verlag 2022

Abbildung 2:
Eine geschwächte duodenale Darmbarriere und eosinophile Entzündungsreaktion führen zu veränderten Signalen an das Nervensystem (modifiziert nach [6]).



Bisherige Therapieoptionen im Überblick

Helicobacter pylori-Eradikation

Laut aller verfügbaren Leitlinien ist die Erstlinientherapie der Nachweis und – bei positivem Befund – die Eradikation von *H. pylori*. Bevorzugt sollte eine Bismuth-haltige Quadrupeltherapie für mindestens zehn Tage eingesetzt werden.[10] Metaanalysen deuten darauf hin, dass dies auch wirkungsvoll in der Behandlung von dyspeptischen Beschwerden ist. Es gibt jedoch auch einige Vorbehalte: Die Prävalenz von *H. pylori* kann in der Praxis relativ niedrig sein (<5 %). Bei einem Großteil der Reizmagenpatienten kommt diese Behandlung dementsprechend nicht zum Tragen. Zudem liegt bei einer Eradikationstherapie die NNT (number needed to treat) zwischen acht und zwölf. Vielen Patienten geht es durch die Eradikation also nicht zwingend besser. Des Weiteren kann der therapeutische Nutzen teilweise erst spät einsetzen. Betrachtet man placebokontrollierte Studien, so ist der symptomatische Unterschied zwischen Placebo und Eradikationstherapie u. U. erst nach sechs bis zwölf Monaten zu erkennen. Die Symptome verbessern sich somit nicht sofort.[11] Bis zu 25 % der Patienten berichten zudem über eine schlechte Verträglichkeit der *H. pylori*-Therapie. Die deutsche *H. pylori*-Leitlinie erwägt daher speziell bei Kindern den begleitenden Einsatz von evidenzbasierten Probiotika zur Reduktion der Antibiotika-assoziierten Diarrhö.[10]

CAVE: Die Antibiotikaresistenzlage ist bei *H. pylori* von großer therapeutischer Bedeutung. Nach einmaligem Therapieversagen sollte eine Resistenztestung erfolgen.[10]

© CME-Verlag 2022

Bislang wurde die *H. pylori*-Eradikation nur bei Reizmagenpatienten untersucht, die tatsächlich *H. pylori*-positiv waren. Jedoch gibt es inzwischen auch die Vermutung, dass die Verbesserung, die man bei einigen dieser Patienten sehen kann, womöglich nicht auf die Eradikation von *H. pylori* zurückzuführen sein könnte, sondern auf die Mikrobiommodulation durch die eingesetzten Antibiotika. Es gibt derzeit nur eine einzige Studie, die das untersucht hat. Patienten mit funktioneller Dyspepsie, die für zwei Wochen mit Rifaximin behandelt wurden, ging es nach der Behandlung signifikant besser als denen, die ein Placebo erhielten.[12] Dies deutet darauf hin, dass eine Mikrobiommodulation bei Reizmagen wirksam sein kann.

Die individuelle Wirkung einer H. pylori-Eradikation könnte auf eine Mikrobiommodulation durch die Antibiotika zurückgehen.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Eine Cochrane-Metaanalyse legt dar, dass PPI bei der Verringerung der Reizmagensymptome wirksamer sein können als ein Placebo. Der therapeutische Effekt ist jedoch eher gering und die NNT liegt bei zehn.[13] Nicht nur deswegen sollte der breite Einsatz von PPI bei dyspeptischen Beschwerden immer hinterfragt werden. Laut europäischer Dyspepsie-Leitlinie wird der Einsatz bei symptomatischen Patienten – ohne *H. pylori*-Infektion oder nach *H. pylori*-Eradikation – als geeignetste Ersttherapie gesehen. In Deutschland handelt es sich jedoch um eine Off-Label-Therapie, da PPI nicht für funktionelle Dyspepsie zugelassen sind. Eine diagnostisch möglichst starke Abgrenzung des Reizmagens zur gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) ist daher ebenfalls wichtig.

Auch wenn mehrere Leitlinien eine einmal tägliche PPI-Standardtherapie über vier bis acht Wochen empfehlen, sollte eine möglichst niedrige Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum angestrebt werden. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, sollte sie frühzeitig abgebrochen werden. Denn Langzeitbehandlungen mit PPI können nach Absetzen zu unerwünschten Rebound-Effekten führen. Zudem gehen sie mit einem erhöhten Risiko für eine Dysbiose, bzw. für eine Dünndarmfehlbesiedelung (engl. Small Intestinal Bacterial Overgrowth; kurz: SIBO) einher und können so die Beschwerden langfristig vom Magen in den Darm verlagern. Studien zeigen, dass nach zwölf Monaten PPI-Einnahme zwar säurebedingte Beschwerden wie Sodbrennen und Aufstoßen zurückgehen, andere Beschwerden wie Blähungen, Abdominalschmerzen und Durchfall aber signifikant ansteigen.[14,15,16]

PPI sind in Deutschland bei Reizmagen nur als Off-Label-Therapie einsetzbar.

Einfluss von PPI auf das Mikrobiom

Der starke Einfluss von PPI auf das Mikrobiom ist inzwischen bewiesen. Aufgrund ihrer pH-verändernden Mechanismen lassen sich sowohl bei Patienten mit Dyspepsie als auch bei Gesunden Veränderungen der physiologischen Mikrobiota im gesamten Magen-Darm-Trakt nachweisen. Dies kann positive wie negative Auswirkungen haben:[17]

- In der Speiseröhre verringern PPI bei Barrett-Ösophagus die distale Exposition gegenüber entzündungsfördernden Bakterien.
- Im Magen werden PPI in der *H. pylori*-Eradikation eingesetzt.
- Im Dünndarm sind PPI mit einer Dünndarmfehlbesiedelung (SIBO) assoziiert.
- Im Dickdarm sind PPI mit *Clostridium difficile*-Infektionen assoziiert.

PPI haben einen starken Effekt auf das gesamte gastrointestinale Mikrobiom.

Bislang ging man davon aus, dass ausschließlich die säurehemmende Wirkung der PPI für die verbesserte Reizmagensymptomatik verantwortlich ist. Dagegen spricht, dass der Großteil der Patienten dem PDS-Typ zugeordnet wird und weniger säurebedingte Beschwerden hat. Prof. Vanuytsel stellt Daten vor, die entzündungshemmende Mechanismen von PPI zeigen, die zu Symptomverbesserungen beigetragen haben könnten. Die symptomatische Verbesserung ging mit einer Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Zwölffingerdarm sowie einer normalisierten duodenalen Permeabilität einher. Gegen diese Hypothese spricht, dass man bei Gesunden, die PPI einnahmen, eine duodenale Dysbiose und einen Anstieg der eosinophilen Granulozyten sowie der duodenalen Permeabilität feststellte.[18] Worauf die positive Wirkung von PPI bei manchen Reizmagenpatienten wirklich beruht, ist im Moment Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen.

© CME-Verlag 2022

Der Einsatz von Prokinetika wird in Leitlinien nicht mehr unterstützt.

Prokinetika

Prokinetika sind Wirkstoffe, die die gastrointestinale Motilität fördern und dadurch die Magenentleerung beschleunigen. Insbesondere beim mahlzeiteninduzierten Reizmagen des Typs PDS können sie einen Effekt gegen Übelkeit und Erbrechen haben. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von 29 Studien zeigte eine signifikante Wirkung von Prokinetika bei der Verringerung dyspeptischer Symptome. Die Studien waren jedoch durch signifikante Heterogenität und Publikationsbias geprägt. In zwölf der Studien wurde Cisaprid eingesetzt, das wegen kardialer Nebenwirkungen inzwischen vom Markt genommen wurde. Das Prokinetikum Domperidon (Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist) kann u. U. in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum in Betracht gezogen werden. Ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand sowie extrapyramidale Nebenwirkungen erfordern gewissenhafte Nutzen-Risiko-Abwägungen.[11] Die maximale Behandlungsdauer sollte in der Regel eine Woche nicht überschreiten. Da dies eine chronische Anwendung stark einschränkt, rät die neue europäische Leitlinie inzwischen vom Einsatz von Prokinetika bei Reizmagen ab. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt für Patienten, die nicht auf eine PPI-Behandlung reagieren, die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva den Prokinetika vorzuziehen.[19]

Neuromodulierende Darm-Hirn-Pharmakotherapie

Auch wenn die Europäische Dyspepsie-Leitlinie aufgrund der mangelhaften Evidenz keine Empfehlung für den Einsatz von Neuromodulatoren ausspricht, sind sie aus Mangel an Alternativen Teil des Therapiealgorithmus bei therapieresistenten Patienten. Die vorteilhafte Wirkung scheint jedoch auf trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und serotonerge Antidepressiva wie Mirtazapin beschränkt zu sein, wobei Amitriptylin vor allem auf eine Schmerzlinderung und weniger auf postprandiale Beschwerden abzuzielen scheint.[11,20]

Das Mikrobiom kann ein therapeutisches Ziel bei funktioneller Dyspepsie sein.

Mikrobiom als neuer therapeutischer Ansatzpunkt

Aufgrund der mangelhaften und derzeit rein symptomatischen Therapieoptionen der funktionellen Dyspepsie besteht ein hoher Bedarf an neuen kausaleren Behandlungsregimen. Die aktuellen Erkenntnisse zur Rolle des Duodenums und des Mikrobioms bei der Entwicklung von Reizmagensymptomen können in Zukunft ein spannender Ansatzpunkt sein.

Prof. Vanuytsel stellte eine randomisierte, doppelt verblindete Studie seiner Arbeitsgruppe vor, die kürzlich in Lancet Gastroenterology & Hepatology publiziert wurde und vielversprechende Ergebnisse zeigt.[21] Die Studie ging über einen Zeitraum von acht Wochen, mit einer anschließenden achtwöchigen Open-Label-Phase. Zum Einsatz kamen die zwei spezifischen probiotischen Bakterienstämme *Bacillus coagulans* MY01 und *Bacillus subtilis* MY02.

Mit der von der Arbeitsgruppe ausgewählten Bakterienkombination ließen sich bei über der Hälfte (55 %) der Patienten die Reizmagensymptome klinisch relevant und signifikant reduzieren (Abb. 3). Bei der Placebo-Gruppe lag diese Responderrate lediglich bei 17 %. Betrachtet man die zwei unterschiedlichen Reizmagentypen PDS und EPS, konnte die klinische Studie zeigen, dass der PDS-Score und auch der EPS-Score mit dem Probiotikum signifikant gesenkt werden konnten. Patienten, die zusätzlich PPI einnahmen, profitierten in gleichem Maße wie diejenigen, die das Probiotikum als Monotherapie erhielten. Darüber hinaus konnte in der Probiotikagruppe das Risiko für eine Dünndarmfehlbesiedlung (SIBO) unter PPI signifikant reduziert werden.

© CME-Verlag 2022

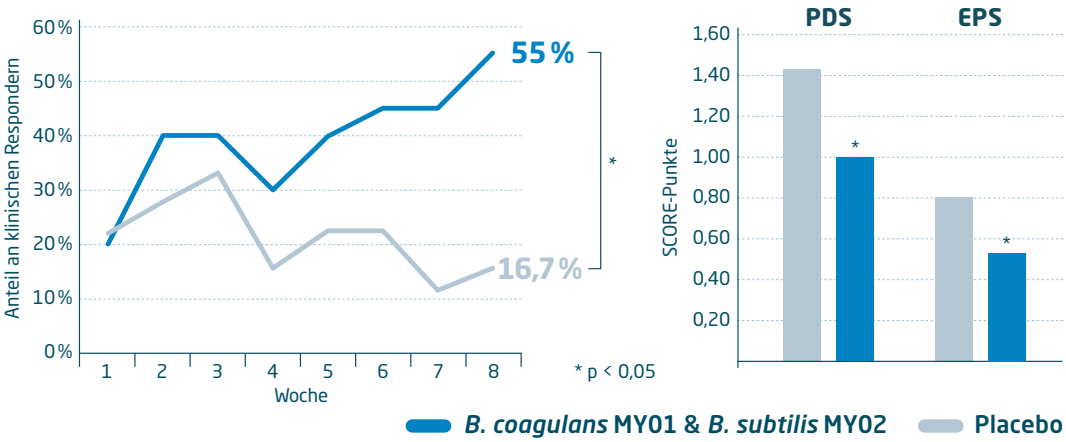


Abbildung 3:
Signifikante und klinisch relevante Linderung der Reizmagensymptome durch die neue Behandlungsoption mit einem spezifischen probiotischen Präparat (modifiziert nach [21]).

Prof. Vanuytsel erklärt die Wirkung des Probiotikums u. a. über die Reduktion der unterschwelligen systemischen Immunaktivierung bei den Reizmagenpatienten. Dafür spricht, dass die Reduktion immunologischer Blutparameter und entzündungshemmender Bakteriengattungen im Stuhl (*Faecalibacterium* spp.) mit der Symptomverbesserung korrelierte.

Fazit

Fazit für die Praxis

- Die Erstlinientherapie bei funktioneller Dyspepsie ist nach Feststellung der Leitsymptome der Ausschluss oder Nachweis einer *H. pylori*-Infektion. Bei positivem Befund soll eine Eradikationstherapie erfolgen.
- Bei Patienten, die *H. pylori*-negativ sind, können Protonenpumpeninhibitoren als Erstlinientherapie eingesetzt werden (Off-Label).
- Eine Langzeittherapie mit PPI sollte vermieden werden, da bekannt ist, dass Patienten durch die Störung des Mikrobioms vermehrt Unterbauchbeschwerden entwickeln.
- Die Pathogenese der funktionellen Dyspepsie basiert auf einer gestörten Kommunikation zwischen Darm und Gehirn. Die Darmbarriere im Duodenum und das Mikrobiom spielen dabei eine zentrale Rolle.
- Das Mikrobiom kann daher ein kausalerer Behandlungsansatz bei Reizmagenpatienten sein.
- Eine aktuelle Studie zeigt, dass ausgewählte evidenzbasierte Probiotika als Mono- oder Add-On-Therapie zu PPI die Reizmagensymptome signifikant und klinisch relevant reduzieren können.

© CME-Verlag 2022

Literaturverzeichnis

1. Drossman & Hasler. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61.
2. Schmulson & Drossman. J Neurogastroenterol Motil. 2017;23(2):151-63.
3. Engel et al. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):309.
4. Pasricha et al. Gastroenterology. 2021;160(6):2006-17.
5. Ford et al. Lancet. 2020;396(10263):1689-702.
6. Wauters et al. Gut. 2020;69(3):591-600.
7. Enck et al. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17081.
8. Wauters et al. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13609.
9. Zhong et al. Gut. 2017;66(6):1168-116.
10. Fischbach et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der DGVS. Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 001.
11. Wauters et al. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):307-31.
12. Tan et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(6):767-76.
13. Pinto-Sanchez et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011194.
14. Lo & Chan. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(5):483-90.
15. Finn et al. BMC Infect Dis. 2021;21(1):456.
16. Compare et al. EurJ Clin Invest. 2011; 41(4):380-6.
17. Freedberg et al. Clin Lab Med. 2014;34(4):771-85.
18. Wauters et al. Gastroenterology. 2021;160(5):1521-31.e9.
19. Moayyedi et al. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988-1013.
20. Drossman et al. Gastroenterology. 2018;154(4):1140-71.e1.
21. Wauters et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(10):784-92.

Autor
Prof. Tim Vanuytsel MD PhD
KU Leuven
Translational Research in GastroIntestinal Disorders
ON1 Herestraat 49 - Box 701
3000 Leuven, Belgium

Fortbildungspartner
Microbiotica GmbH

Transparenzinformation
Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online unterhalb des jeweiligen Kursmoduls einsehbar.

Bildnachweis
Titelbild: Microbiotica GmbH

CME-Test
Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: **cme-mikrobiom.de/heft04**

Die vollständige Aufzeichnung des Symposiums ist On-Demand verfügbar.

Die Darm-Immun-Achse: Crosstalk zwischen Darmmikrobiota und Immunzellen
(Prof. Dr. Emeran Mayer, Los Angeles, USA) (auf Englisch)

Long-COVID und das Mikrobiom: Bedingt eine SARS-CoV-2 Infektion gastrointestinale Beschwerden? Könnten Probiotika helfen?
(Prof. Dr. Uta Merle, Heidelberg)

Functional dyspepsia: the microbiome as a new therapeutic approach?
(Prof. Dr. Tim Vanuytsel, Leuven, Belgien) (auf Englisch)

Zugang über **www.cme-mikrobiom.de/DGVS2022**

© CME-Verlag 2022

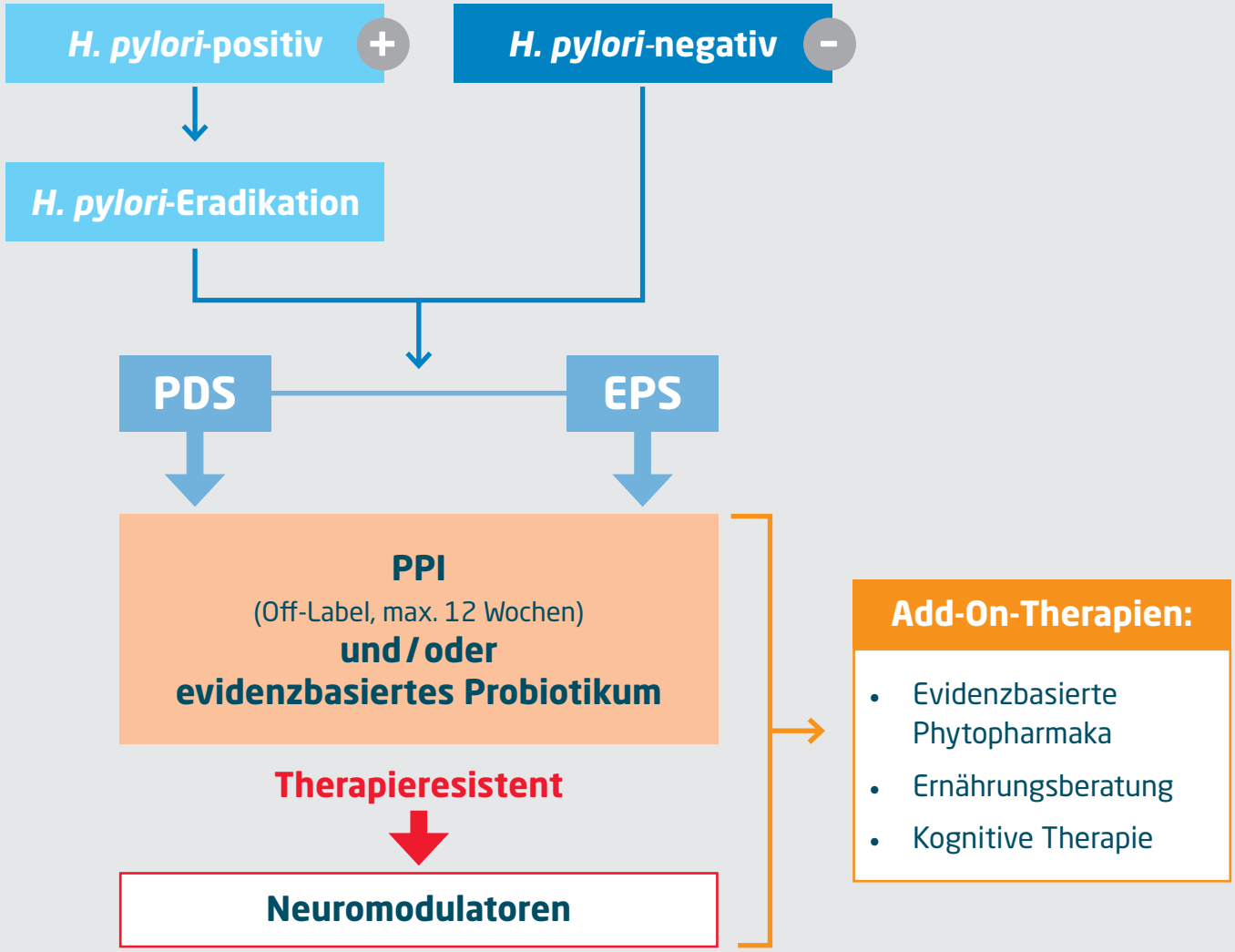
Therapieleitfaden Funktionelle Dyspepsie

Diagnose

Die funktionelle Dyspepsie ist eine Ausschlussdiagnose. Zu Beginn der diagnostischen Abklärung steht die ausführliche Anamnese mit Abfrage von Alarmzeichen, die körperliche Untersuchung und das Basislabor. Dazu kommen Abdomen-Sonografie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsien sowie der Test auf *Helicobacter pylori*. Auf repetitive Untersuchungen sollte ohne neue klinische Anhaltspunkte verzichtet werden. Zu den relevantesten Differentialdiagnosen eines Reizmagens gehören peptische Ulzera sowie die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD).

Therapie

Evidenzbasierte Therapieoptionen bei Reizmagen sind begrenzt. Ein multimodaler Ansatz ermöglicht wahrscheinlich am ehesten das therapeutische Ziel zu erreichen: die Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität.



CAVE: Der Einsatz von Prokinetika wird in Deutschland aufgrund der geringen Evidenz und den möglichen kardialen Risikofaktoren kritisch gesehen und sollte nicht länger als 1 Woche erfolgen. PPI sollten bei einer Einnahme von mehr als drei Wochen nicht abrupt abgesetzt werden.

© CME-Verlag 2022

CME-Fragebogen

Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

1 Welcher Begriff wird in Deutschland häufig immer noch fehlerhaft für die funktionelle Dyspepsie verwendet?

a) Divertikulitis
b) Colitis ulcerosa
c) Gastritis
d) Appendizitis
e) Proktitis

2 Was trifft auf die funktionelle Dyspepsie zu?

a) Hat rein psychische Ursachen.
b) Lässt sich einfach mittels einer Mikrobiom-Analyse diagnostizieren.
c) Gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
d) Zählt zu den Erkrankungen mit einer Störung der Darm-Hirn-Interaktion.
e) Wird immer durch eine Nahrungsmittelunverträglichkeit ausgelöst.

3 Welches Symptom zählt nicht zum postprandialen Distress Syndrom (PDS)?

a) Völlegefühl
b) Frühzeitige Sättigung
c) Druck im Oberbauch
d) Postprandiale Übelkeit
e) Oberbauchbrennen

4 Welcher dieser Faktoren gilt bei Reizmagen nicht mehr als kausal für die Entstehung der Symptome?

a) Verzögerte Magenentleerung
b) Erhöhte duodenale intestinale Permeabilität
c) Veränderte duodenale Mikrobiota
d) Unterschwellige eosinophile Entzündung
e) Veränderte Signale an das Nervensystem

5 Was trifft auf PPI nicht zu?

a) Können das gastrointestinale Mikrobiom stark beeinflussen.
b) Sind bei funktioneller Dyspepsie eine Off-Label-Therapie.
c) Sind mit *Campylobacter*-Infektionen assoziiert.
d) Sollten in einer möglichst niedrigen Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum verordnet werden.
e) Können die Entstehung einer SIBO begünstigen.

6 Welcher Therapieansatz ist aufgrund der aktuellen Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie des Reizmagens am vielversprechendsten?

a) Homöopathika
b) Akupunktur
c) Mikrobiommodulation mittels spezifischer Probiotika mit klinischer Evidenz
d) Stuhltransplantation
e) Heilerde

7 Wo setzen evidenzbasierte Probiotika bei funktioneller Dyspepsie therapeutisch an?

a) Säureregulation im Magen
b) Verdrängung von *H. pylori* im Magen
c) Normalisierung des veränderten Zwölffingerdarmmilieus, der duodenalen Dysbiose und Barrierefunktion
d) Modulation der Verdauungsfunktionen im Dickdarm
e) Wirken lediglich als Placebo.

8 Wie lange dauert es in der Regel, bis sich nach einer *H. pylori*-Eradikation symptomatische Verbesserungen zeigen?

a) 7 bis 14 Tage
b) 1 bis 2 Monate
c) 8 bis 12 Wochen
d) Direkt nach der Antibiose
e) 6 bis 12 Monate

9 Welche Neuromodulatoren können bei Reizmagen am ehesten einen Effekt haben?

a) Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
b) Trizyklische Antidepressiva und serotonerge Antidepressiva
c) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)
d) Monoaminoxidasehemmer (MAOI)
e) Phytopharmaka

10 Welche Aussage ist für den Einsatz von Prokinetika zutreffend?

a) Aufgrund von kardialen Risiken sollte die Therapiedauer so kurz wie möglich gehalten werden (max. eine Woche).
b) Eine häufige Nebenwirkung ist Gewichtszunahme.
c) Sollten immer beim PDS-Typ eingesetzt werden.
d) Werden in der europäischen Dyspepsie-Leitlinie als Erstlinientherapie empfohlen.
e) Können häufig zu Verstopfung führen.

© CME-Verlag 2022