Funktionelle Dyspepsie

Wissenschaftliche Erstellung:
Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie
Pehl C, Allescher H, Enck P, Frieling T, Keller J, Schemann M, Storr M

Mit Unterstützung von: STEIGERWALD Arzneimittelwerk GmbH

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie (FD)

Modul 1 – **Pathophysiologie**

Modul 2 – **Epidemiologie**

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

Modul 4 – **Diagnostik**

Modul 5 – **Therapie**

| © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 1 – **Pathophysiologie**

- Physiologie: Magenentleerung und Magenmotorik
- Pathophysiologie und Pathogenese der funktionellen Dyspepsie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

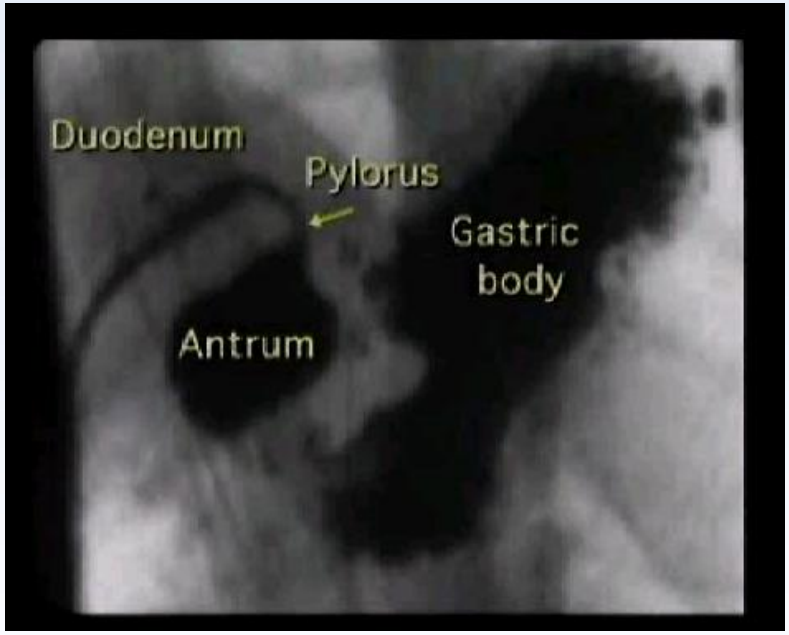
Funktionelle Dyspepsie

Modul 1 – **Pathophysiologie**

- Physiologie: Magenentleerung und Magenmotorik
- Pathophysiologie und Pathogenese der funktionellen Dyspepsie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Physiologie der Magenentleerung



©H.J. Ehrlein,
M. Schemann,
www.humanbiology.wzw.tum.de

Magenmotorik	Funktion
• Erschlaffung des Magenkörpers	Anpassung an die Mahlzeit
• Peristaltische Wellen	Mischen und Transport
• Magentonus	Propulsion und Retropulsion
• Öffnung des Pylorus	portionierte Entleerung

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Magenakkomodation nach Nahrungsaufnahme

1. Magen schlaff

Nüchternzustand

2. Rezeptive Relaxation

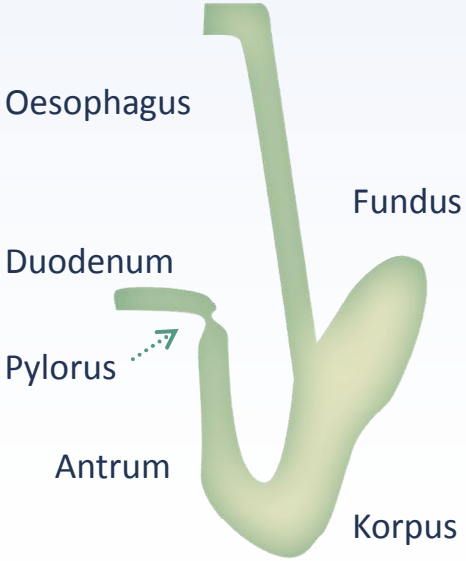
Ausgelöst durch:

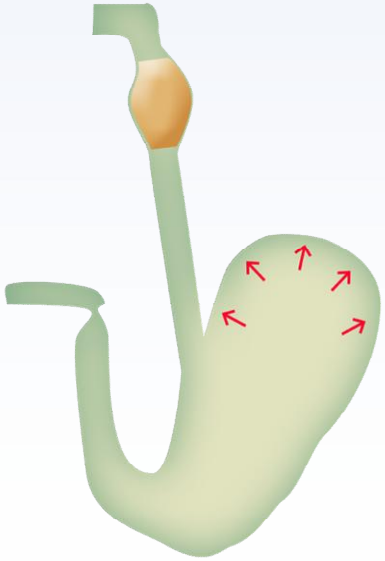
- olfaktorische, gustatorische, visuelle Reize (kephale Phase)
- Nahrung im Oesophagus

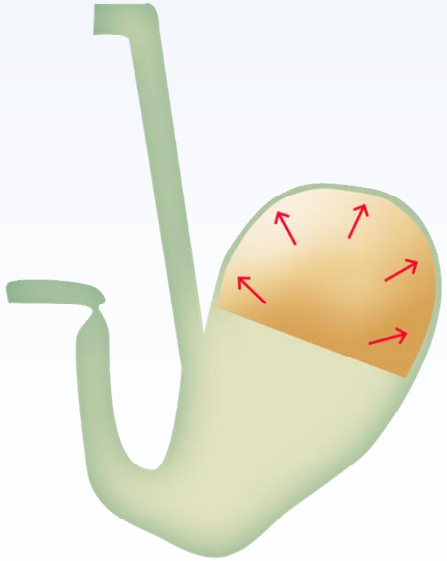
3. Adaptive Relaxation

Ausgelöst durch:

- Magenfüllung (gastrale Phase)
- Stimulation duodenaler Mechano- und Chemo-sensoren







 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 1 – **Pathophysiologie**

- Physiologie: Magenentleerung und Magenmotorik
- Pathophysiologie und Pathogenese der funktionellen Dyspepsie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie und Pathogenese der FD
Magenfunktionen – Physiologie

Physiologie

- Vagal und ENS- (enterisches Nervensystem) vermittelte postprandiale Fundusrelaxation
- Koordinierte Motoraktivität Antrum und Pylorus (feste Nahrung)
- Koordinierte Motoraktivität des gesamten Magens (Magentonus; flüssige Nahrung)
- Dünndarmmotilität
- Feedback Dünndarm (Osmolarität, Säure, Fettgehalt der Nahrung)

Motorische Magenfunktionen

- Nahrungsaufnahme und Akkomodation
- Kontrollierte Volumenverteilung zwischen Antrum und Fundus
- Kontrollierte Entleerung und Abgabe des Nahrungsbreis an das Duodenum

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie und Pathogenese der FD

Pathophysiologie (zentrale und periphere Mechanismen)

- Magenakkomodationsstörung durch verminderte Fundusrelaxation
- Viszerale Hypersensitivität
- Verzögerte Magenentleerung
- Sensibilisierung duodenaler Lipid- und pH-Sensoren
- Antrale Hypomotilität
- Veränderte myoelektrische Aktivität
- Dysfunktion des autonomen Nervensystems
- Erhöhte CCK-Sensitivität
- Genetische Faktoren (Assoziation mit Polymorphismen des G-Protein beta3 Untereinheit, COX1 und COMT Gen, CCK1 und TRL2 Rezeptor)
- Infektiöse und entzündliche Veränderungen (postinfektiöse funktionelle Dyspepsie)
- Psychosoziale Faktoren

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie und Pathogenese der FD

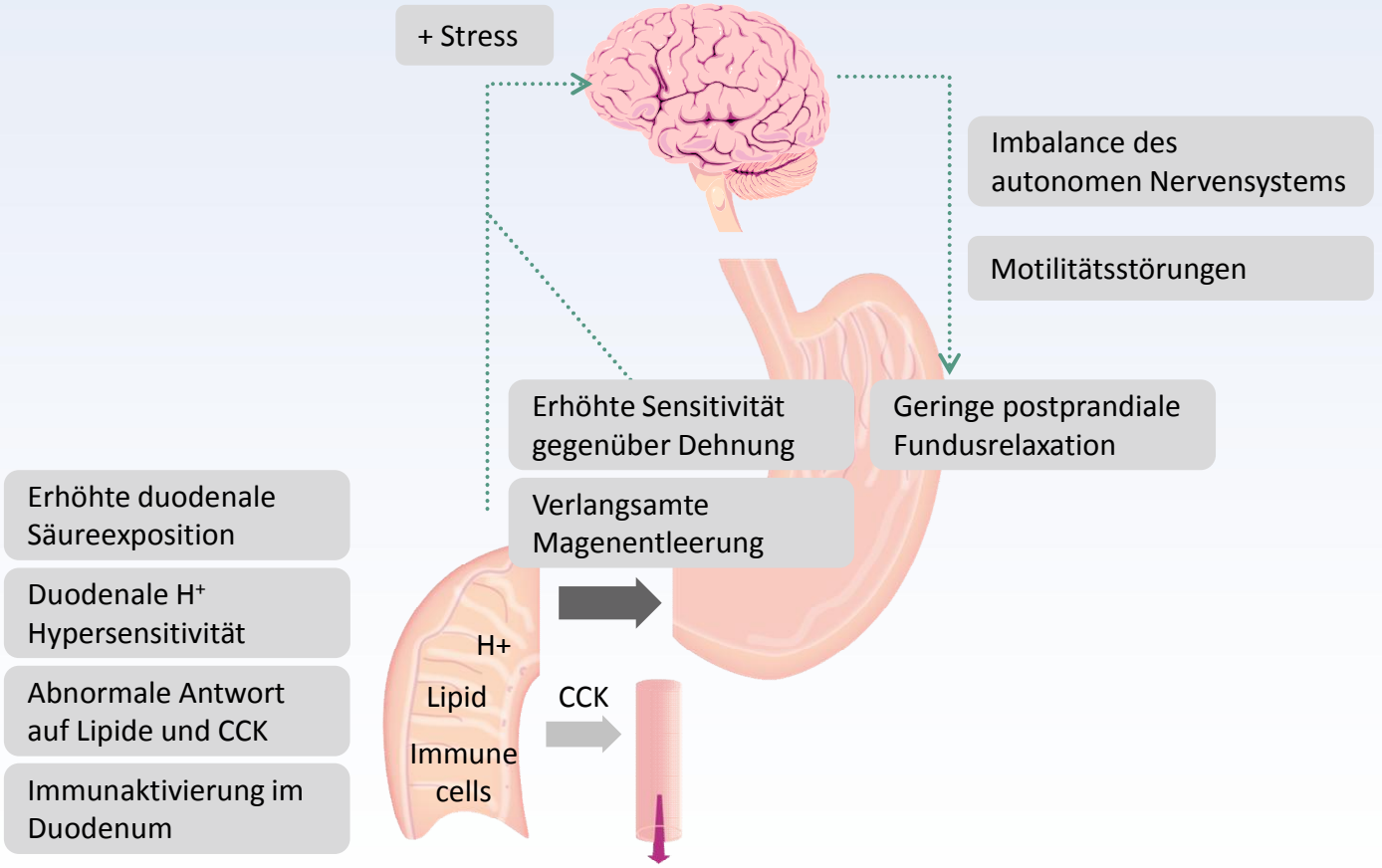
Dyspeptische Beschwerden durch

- Erhöhten intragastralen Druck, erhöhte Wandspannung, dysproportionale Volumenverteilung im Magen
- Mechanische Stimulation (z.B. Magendehnung)
- Chemische Stimulation (z.B. duodenale Lipide)

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD
Einfluss gastraler und duodenaler Faktoren



Modifiziert nach: Lee & Tack. J Neurogastroenterol Motil 2010 16:251-7

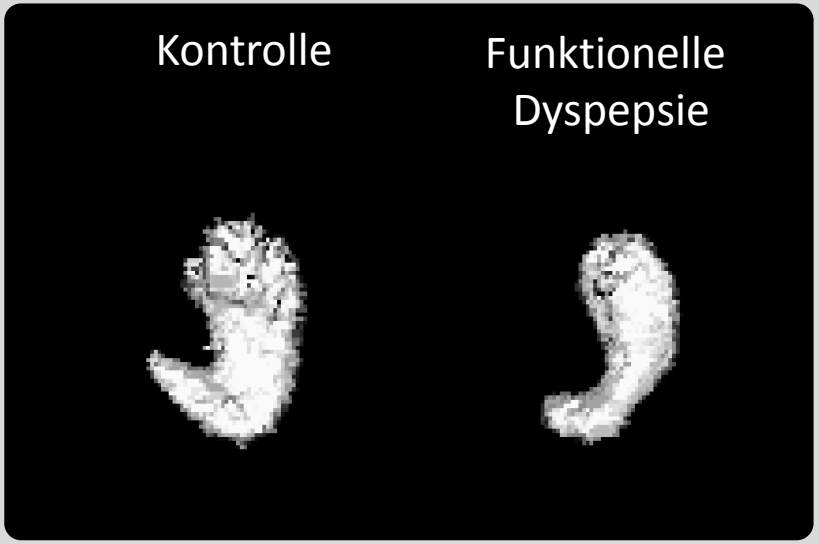
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

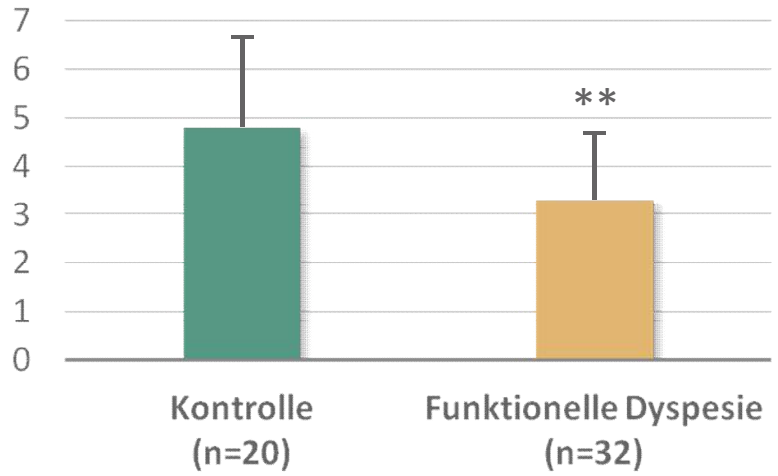
Pathophysiologie FD: Akkomodationsstörung

Störung der Magenakkomodation bei funktioneller Dyspepsie mit disproportionaler Volumenverteilung

Magenakkomodation nach Nahrungsaufnahme



Magenvolumen - Verhältnis postprandial / nüchtern -



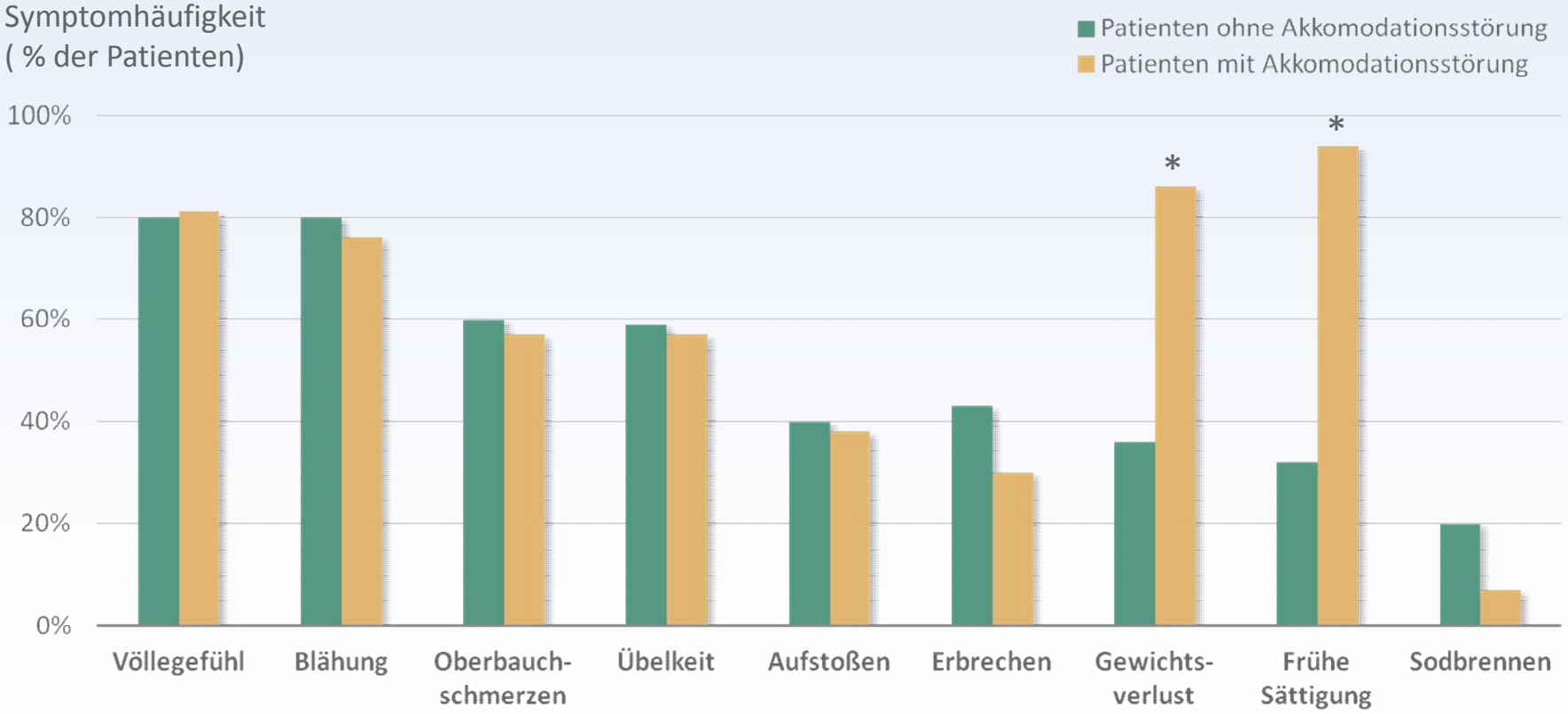
Kim et al. Am J Gastroenterol 2001; 96:3099-105

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD: Akkomodationsstörung

Frühe Sättigung scheint mit Akkomodationsstörungen assoziiert



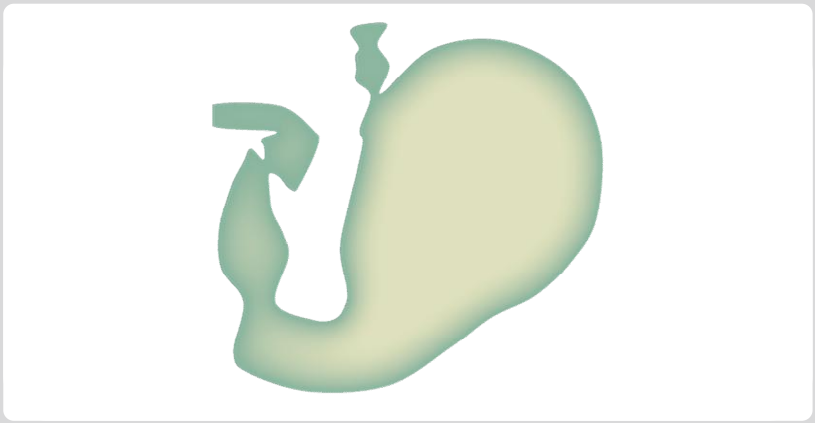
Tack et al. Gastroenterology 1998; 115:1346–52.

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Folgen der Akkomodationsstörung bei FD

Magen nach Mahlzeit:
Normal



- Akkomodation des Magenspeichers
- normale Peristaltik

- koordinierte Motilität und normale Magenentleerung

Magen nach Mahlzeit:
funktionelle Dyspepsie

- geringe Akkomodation des Magenspeichers
- Hypomotiliät des Antrums

- unproportionale Volumenverteilung
- motilitätsassoziierte Beschwerden

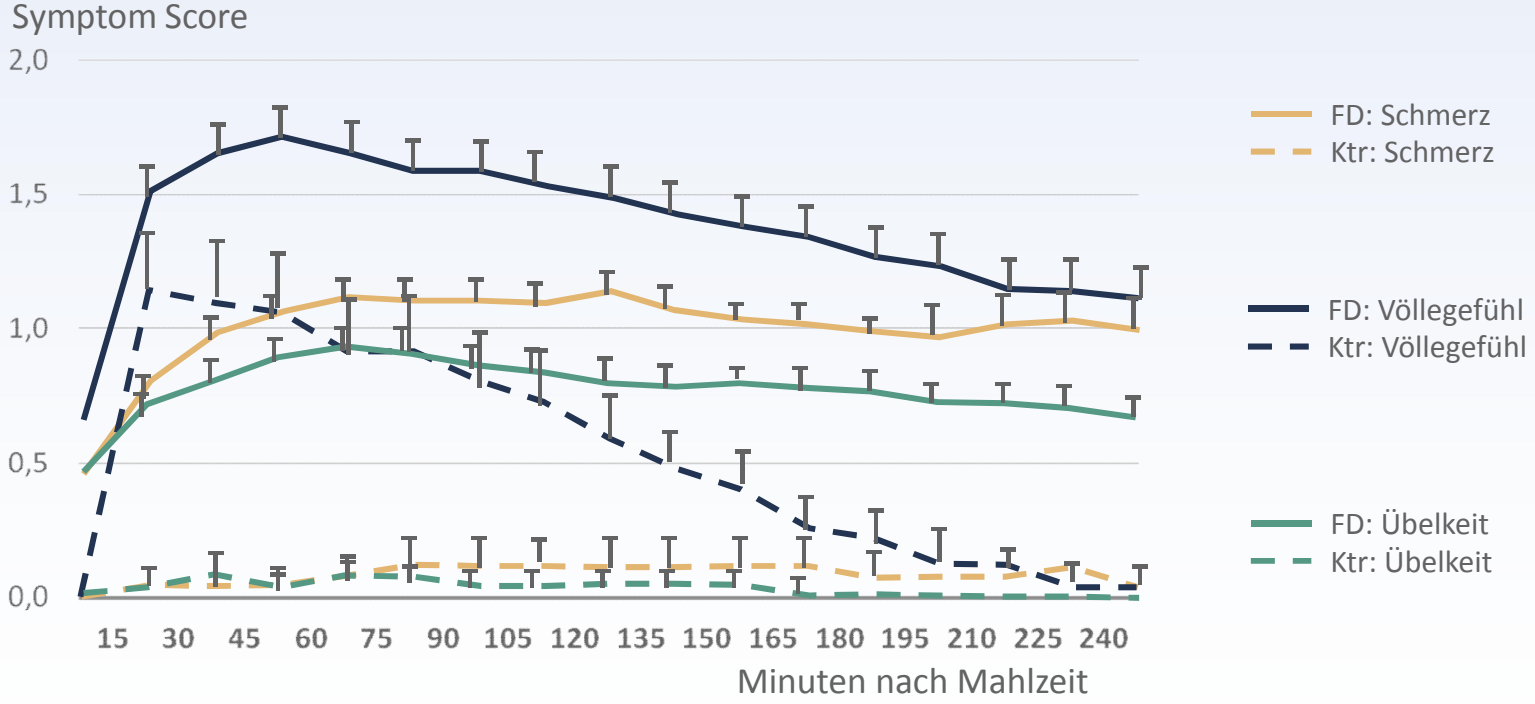
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD: Sensibilisierung auf mechanische und chemische Stimuli

Symptome nach Nahrungsaufnahme

Mahlzeit (60 g; 250 kcal; 14 g Protein, 26 g Kohlenhydrate und 10 g Fett)



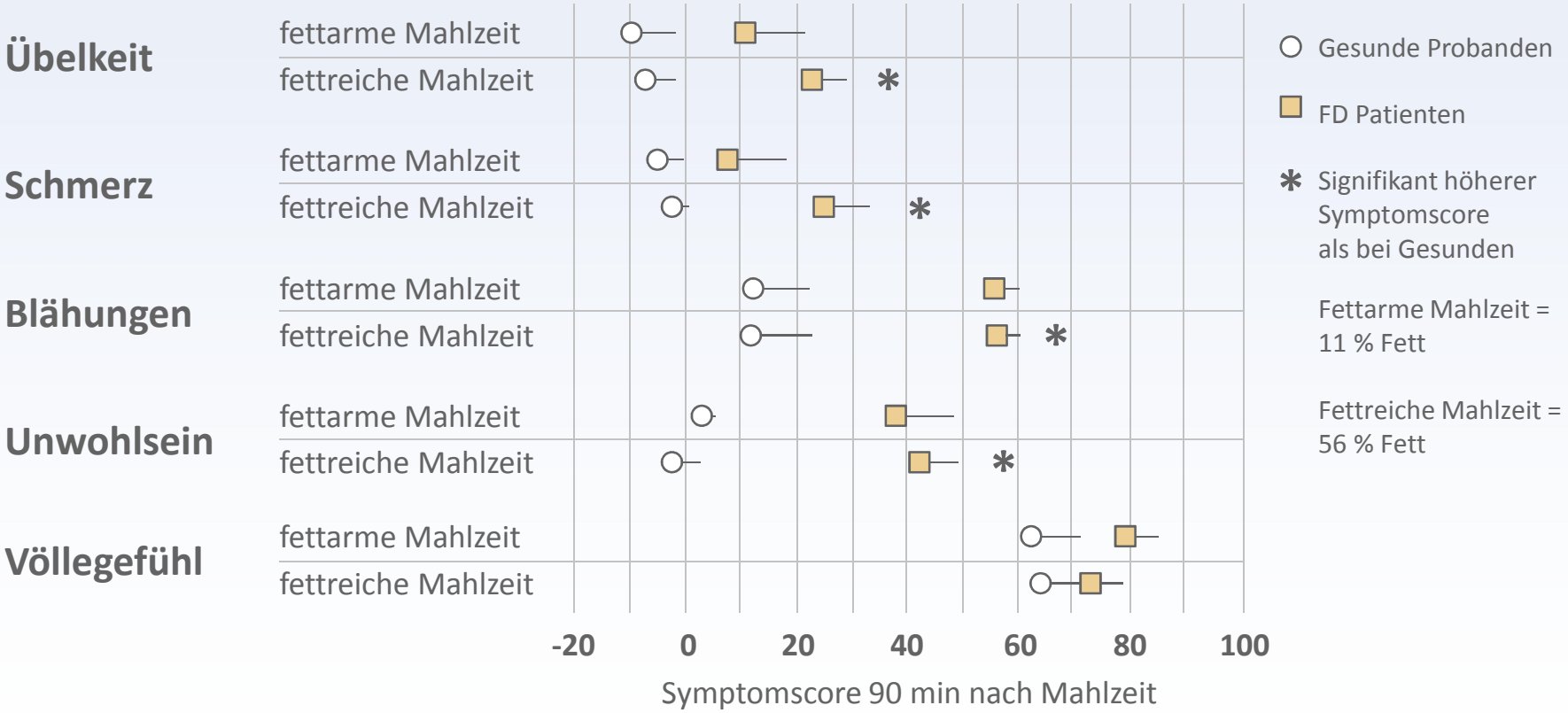
Bisschops et al. Gut 2008; 57:1495

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD: Sensibilisierung auf chemische Stimuli

Erhöhte Lipidsensitivität



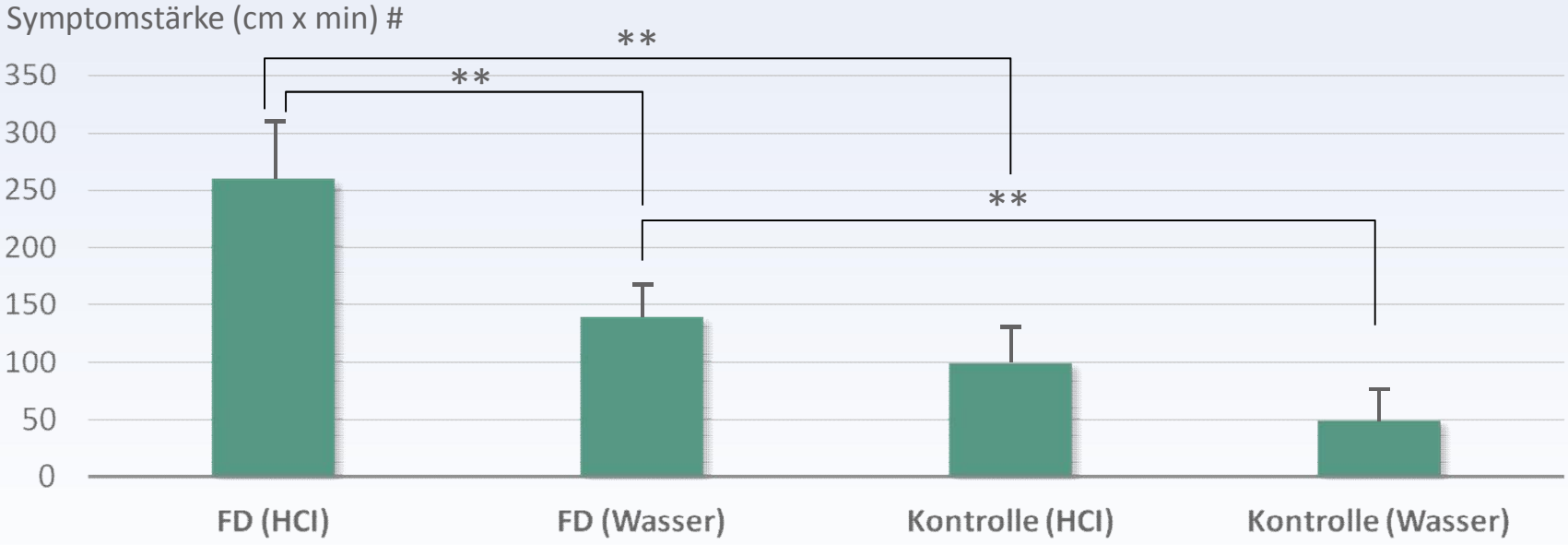
Adaptiert nach: Pilichiewicz et al. Am J Gastroenterol 2008 103:2613-23

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD: Sensibilisierung auf chemische Stimuli

Erhöhte Säuresensitivität



Bei dyspeptischen Patienten führt Säure im Mittel zu einer signifikant höheren Symptomstärke als bei gesunden Patienten

Miwa H, J Gastroenterol 2012; 47: 862-71

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

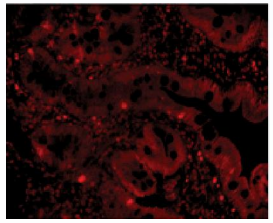
Pathophysiologie FD: Postinfektiöse Entzündung

Histologische Zeichen einer Entzündung bei postinfektiösen FD Patienten im Duodenum

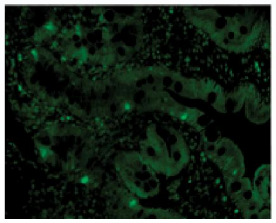
↔ Vergleichbar mit Gesunden ↑ erhöhte Zellzahl im Vergleich zu Gesunden

	Makrophagen CD68	Makrophagen CCR2	Histologische Duodenitis	Gastritis akut/chronisch	EC Zellen	Eosinophile	Neutrophile	Lymphozyten
FD Postinfektiös (PI-FD)	↑	↑	ja	nein	↔	↔	↔	↔
FD (nicht PI) Postprandiales Völlegefühl oder Epigastrischer Schmerz	↔	↔	nein	nein	↔	↔	↔	↔

CCR2 positive Zellen



CD68 positive Zellen



Makrophagenfärbung in einer Duodenalbiopsie eines postinfektiösen FD Patienten:

CCR2: Monocyten-attrahierender Faktor
CD68: Monocyten-spezifisches Protein

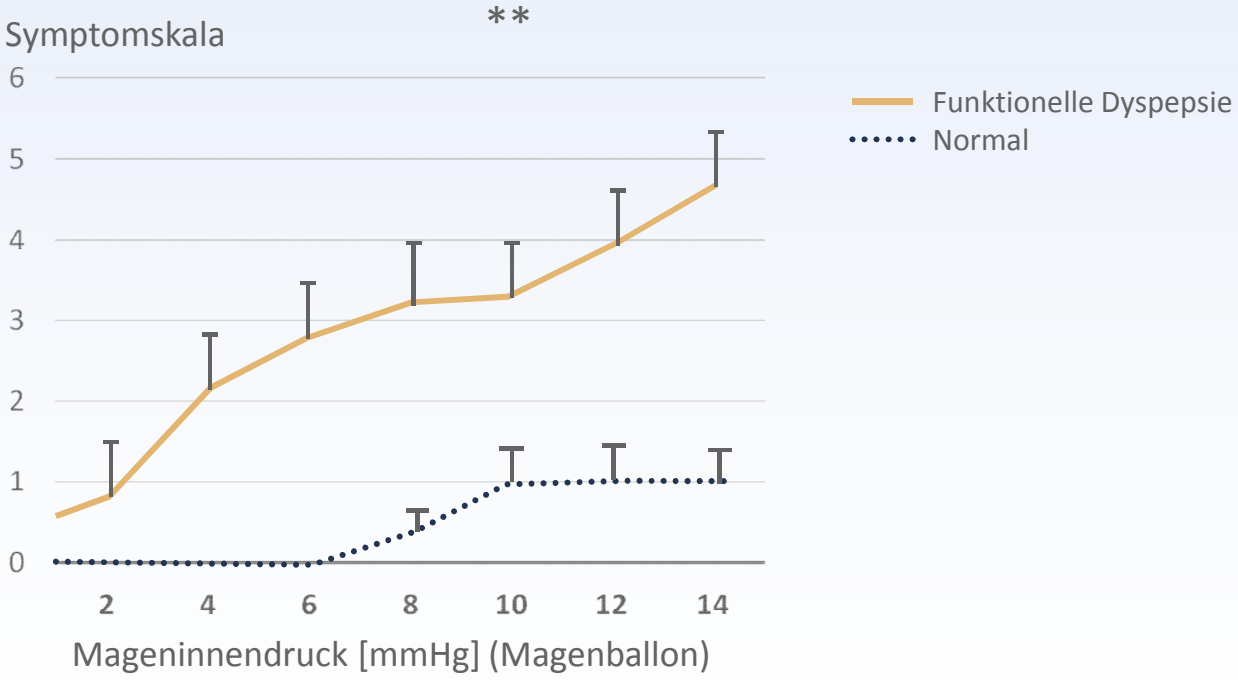
Futugami et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:1835-42

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Pathophysiologie FD: Viszerale Hypersensitivität

Patienten mit funktioneller Dyspepsie reagieren sensibler auf Magendehnung



Mearin et al., Gastroenterology 1991; 101:999-1006

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

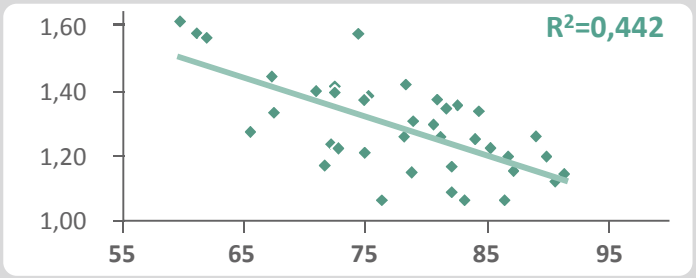
Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

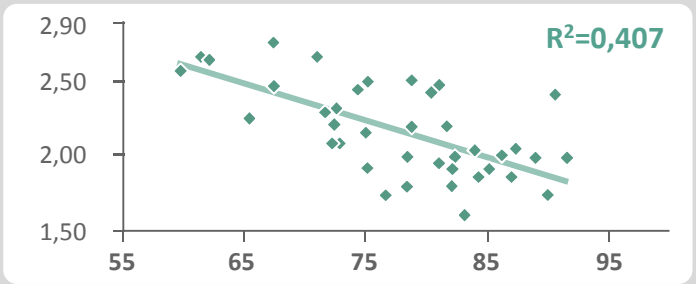
Pathophysiologie FD: Viszerale Hypersensitivität

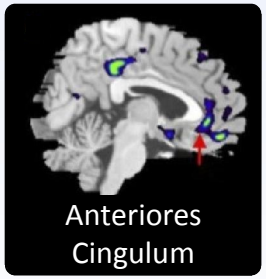
Höhere basale Aktivität in schmerzverarbeitenden Hirnregionen bei FD: Der erhöhte Glycometabolismus korreliert mit der Symptomschwere.

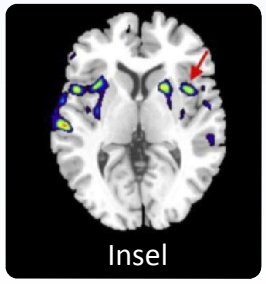
NDI: Nepean Dyspepsia Index

Primäre Lebensqualität. Je höher die Werte, desto besser die Lebensqualität.



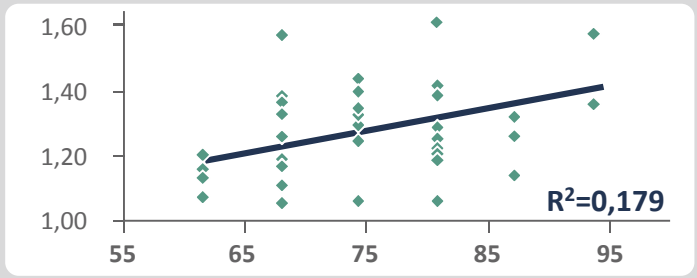


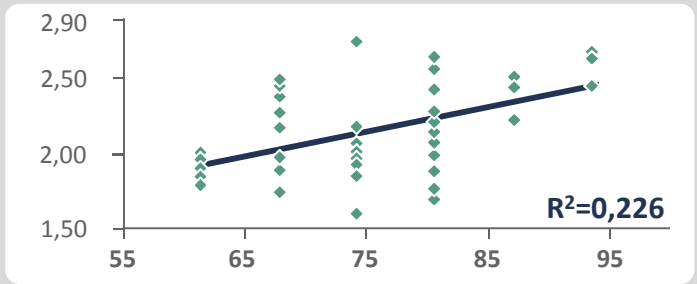




SID: Symptomindex Dyspepsie

Primäre Symptome. Je höher die Werte, desto schwerer die Symptome.





Zeng et al. Gastroenterology 2011, 141:499-506

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 2 – **Epidemiologie**

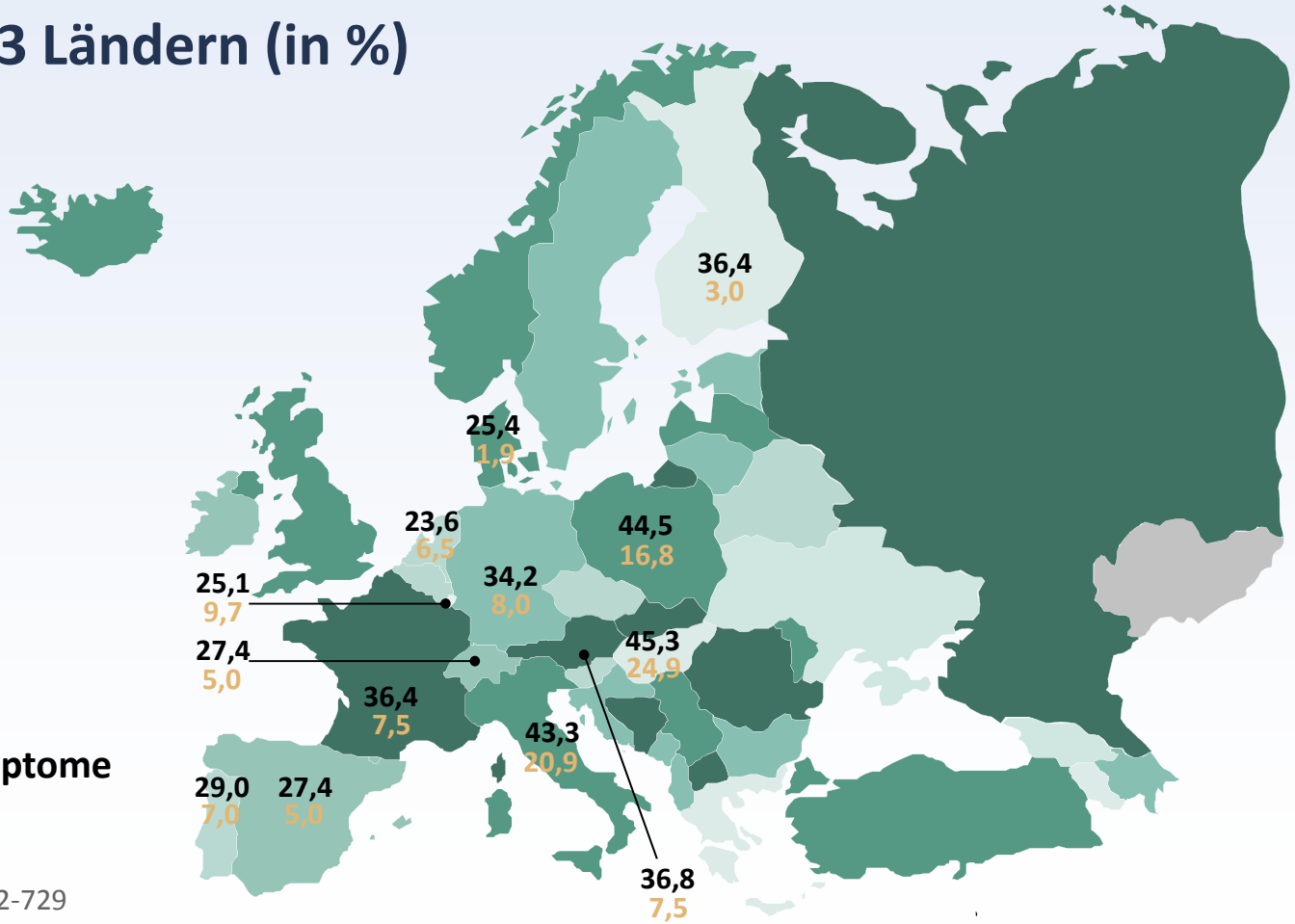
- Prävalenz in Europa
- Einflüsse von Alter und Geschlecht
- Sozioökonomischer Status
- Gesundheitskosten (individuell)
- Gesundheitsökonomie
- Lebensqualität
- Psychische Komorbidität
- Stabilität der Symptome
- Symptomüberlappung FD & IBS

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie: Epidemiologie Prävalenz in Europa

Prävalenz in 13 Ländern (in %)



Oberer GI-Trakt, Symptome

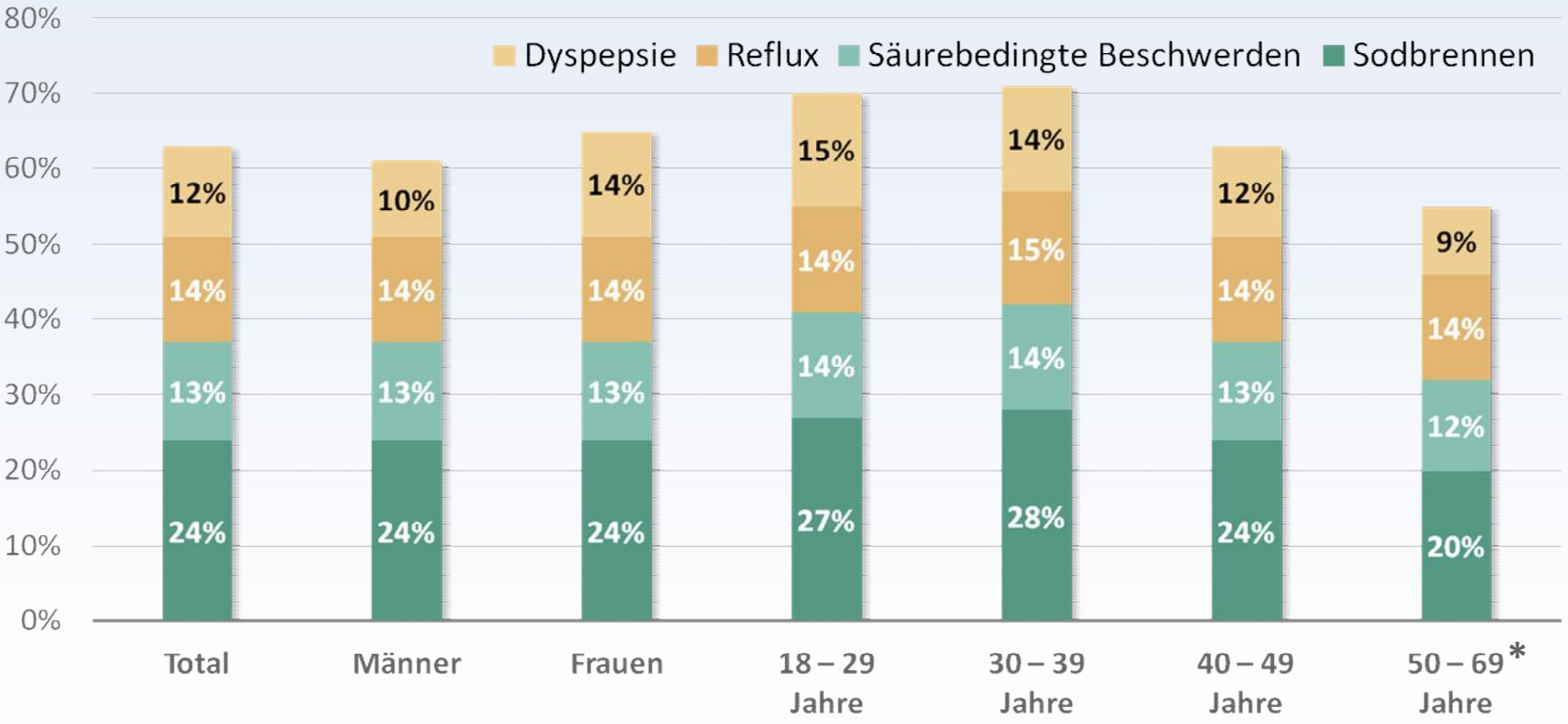
Dyspepsie

Haag et al. APT 2011, 33, 722-729

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Geschlechts- und Alterseinflüsse und Dyspepsie



Haag et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 722–9 ; Okumura T et al.. J Gastroenterol 2010;45:187

* niedrigere Inzidenz im Alter von über 70 Jahren

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Sozio-ökonomische Faktoren und FD

Korrelation mit Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts bzw. dyspeptischen Symptomen

Variable	Alle Symptome des oberen GI			Dyspeptische Symptome		
	R^{2Uop}	r	P-Wert	R^2	r	P-Wert
Alter	1.4	-0.120	0.59	0.3	-0.059	0.79
Body Mass Index	0.6	-0.80	0.72	2.9	-0.171	0.43
Prävalenz des Tabakgebrauchs bei Patienten älter als 15 Jahre	0.6	0.076	0.73	<0.1	0.0	1
Alkoholkonsum pro Kopf (in Litern reinen Alkohols) bei Patienten älter als 15 Jahre	11.2	-0.334	0.12	16.3	-0.404	0.06
Bruttosozialprodukt pro Kopf 2008 in $	-33.5	-0.579	0.004	-39.8	-0.631	0.001
Ausbildung bis einschließlich Hochschulabschluss	15.8	0.397	0.06	17.2	-0.158	0.47
Monatliches Einkommen < 1500 €	25.7	0.507	0.01	33.8	0.884	<0.001

Haag et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 722–9

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Gesundheitsökonomie und FD

Indirekte Kosten

Vor Behandlung; nur beschäftigte Patienten

Variable	Baseline	
	n	Score (Mittel)
Fehlen am Arbeitsplatz, %	301	5.4
Verringerte Produktivität am Arbeitsplatz	339	19.8
Produktivitätsverlust am Arbeitsplatz gesamt, %	298	24.5
Verringerte Produktivität im Alltag, %	449	26.8

***n* (total) = 1250; USA**

Veldhuyzen van Zanten, Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 714-723

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Lebensqualität und FD

Lebensqualität (SF-36), USA: Verschlechterung der Lebensqualität auf allen Subskalen

Dimension	Patienten mit nicht untersuchter Dyspepsie	Normalbevölkerung	Differenz
Körperliche Schmerzen	53.9	78.1	**-24.2**
Körperliche Rollenfunktion	70.4	86.9	**-16.5**
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	62.5	75.4	**-12.9**
Emotionale Rollenfunktion	70.7	82.9	**-12.2**
Soziale Funktionsfähigkeit	73.3	84.6	**-11.4**
Psychisches Wohlbefinden	65.3	74.6	**-9.3**
Vitalität	52.8	62.0	**-9.2**
Körperliche Funktionsfähigkeit	85.4	89.6	**-4.2**
***n* (total): 1250; USA**			

Veldhuyzen van Zanten, Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 714-723

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Depression und FD

Prävalenz

Generalisierte Angsterkrankung oder Major Depression bei FD		FD bei generalisierter Angst-erkrankung oder Major Depression
Prävalenz %		Prävalenz % *(n)*
	Dyspepsie (Rome III)	8.0 (161)
	Postprandiales Distress-Syndrom	81.3 (131)
	Epigastisches Schmerz-Syndrom	7.5 (12)
	Psychiatrische Diagnosen	
24.3	• Generalisierte Angsterkrankung	3.8 (77)
21.3	• Major depressive episode	12.4 (77)
	Anzahl der psychiatrischen Diagnosen	
	• Keine psychiatrischen Diagnosen	86.5 (1739)
26.1	• Eine psychiatrische Diagnose (GAD oder MDE)	10.9 (219)
9.3	• Zwei psychiatrische Diagnosen (GAD und MDE)	2.6 (53)

***n* = 2011 Telefoninterviews mit Rome III und DSM IV**

Mak et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36: 800-10

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Psychische Komorbidität und FD

Diagnosis[a]	*n* (%)
No axis I diagnosis	28 (50.9 %)
Any axis I diagnosis	27 (49.1 %)
More than one axis I Diagnosis	11 (20 %)
Anxiety disorders	21 (38.2 %)
Generalized anxiety disorder	14 (25.5 %)
Mixed anxiety depressive disorder	6 (10.9 %)
Other anxiety disorder NOS	1 (1.8 %)
Specific phobia	6 (10.9 %)
Social phobia	1 (1.8 %)
Panic disorder	0 (0 %)
Agoraphobia without panic disorder	0 (0 %)
Obsessive compulsive disorder	0 (0 %)
Post traumatic stress disorder	0 (0 %)
Mood disorders	9 (16.4 %)
Dysthmia	7 (12.7 %)
Major depressive episode	2 (3.6 %)
Bipolar disorder	0 (0 %)
Somatoform disorders	6 (10.9 %)
Somatization disorder[b]	6 (10.9 %)
Hypochondriasis	0 (0 %)
Schizophrenia&other psychotic disorders	0 (0 %)
Eating disorders	0 (0 %)
Adjustment disorders	1 (1.8 %)
Substance abuse	1 (1.8 %)

Psychische Komorbidität bei Patienten mit FD

Diagnose mittels SCID (standardisiertem psychiatrischem Interview).
n = 55 (konsekutiv), Hongkong

Zahl der psychiatrischen Diagnosen bei Patienten mit FD

Eine psychiatrische Diagnose: 49 % **(11 %*)**
Mehr als eine Diagnose: 20 % **(3 %*)**
Angststörungen: 38 % **(4 %*)**
Stimmungsstörungen: 16 %
Somatoforme Störungen: 11 %

* Häufigkeiten in der Allgemeinbevölkerung (China) (Mak et al. 2012)

[a] Psychiatrische Diagnose mittels SCID, [b] Symptome einer funktionellen Dyspepsie wurden bei den somatoformen Störungen nicht berücksichtigt.

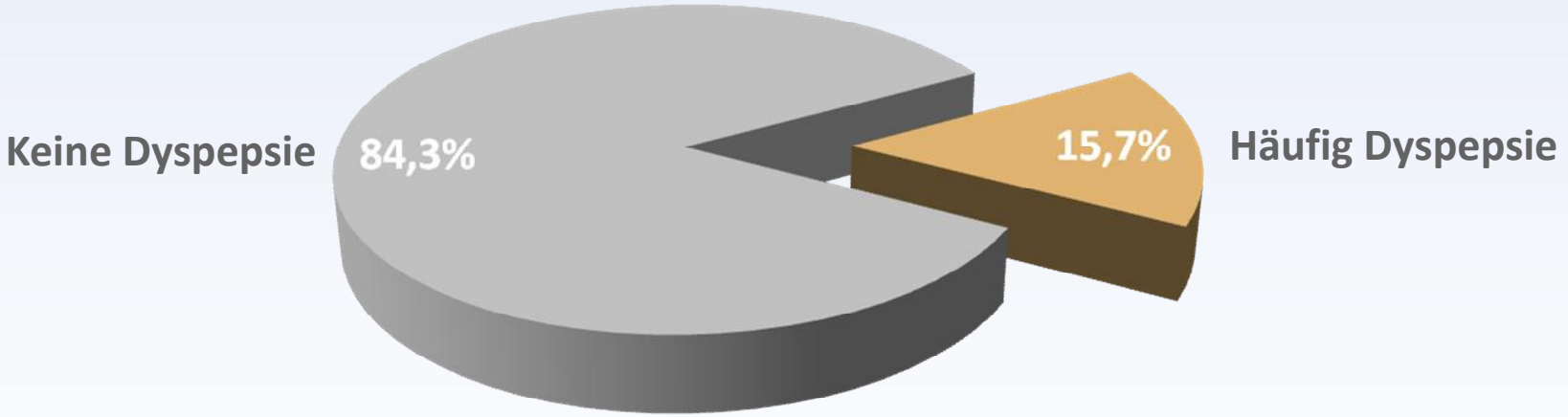
Tse et al., J. Neurogastroenterol Motil 2010, 16, 52-60; *Mak et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36: 800-10

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Stabilität der Symptome der FD

Prävalenz der FD in der Allgemeinbevölkerung (n=835)

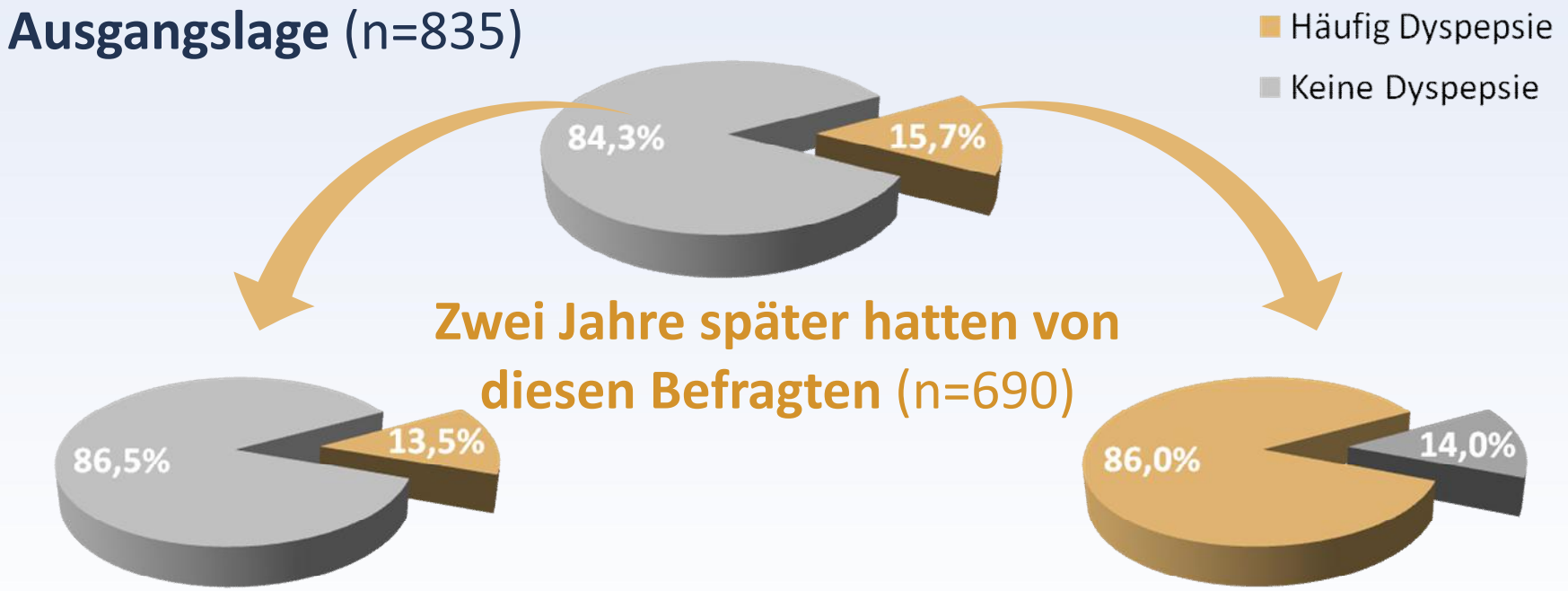


Talley et al., Am J Epidemiol. 1992; 136:165-77

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Stabilität der Symptome der FD



d.h. hohe Stabilität der Symptome bei der Mehrheit der Patienten

Talley et al., Am J Epidemiol 1992; 136:165-77

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

- Große Variabilität der Symptome
- Große Symptomenüberlappung mit anderen funktionellen Erkrankungen
- Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie
- Keine Korrelation klinische Subgruppen – Pathophysiologie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

- Große Variabilität der Symptome
- Große Symptomenüberlappung mit anderen funktionellen Erkrankungen
- Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie
- Keine Korrelation klinische Subgruppen – Pathophysiologie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Symptome bei FD

Abdominelle Beschwerden (Epigastrium /Oberbauch)

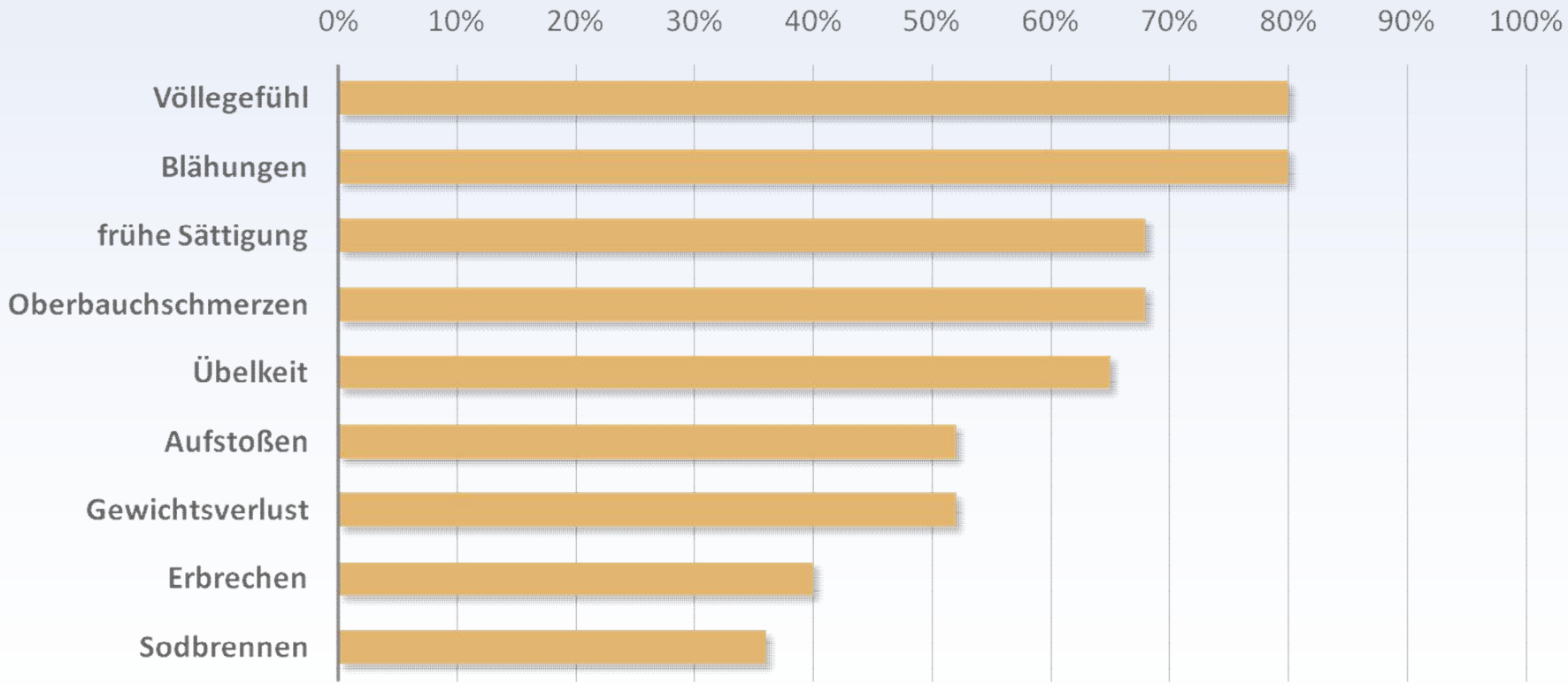
- **Schmerz**
- **Brennen**
- **Völlegefühl**
- **Frühe Sättigung**
- **Übelkeit**
- Erbrechen
- Vermehrtes Aufstoßen
- Sodbrennen (nicht Leitsymptom)

Talley et al, Am J Gastroenterol 2005;100:2324-37;
Holtmann et al, Europ J Gastroenterology 1994; 6:917;
Camilleri et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:543-52; Tack et al., Gastroenterology 2006; 130: 296-303;

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Symptome bei FD: Häufigkeit

Symptomhäufigkeit [% der Patienten]



Tack et al. Gastroenterology 1998;115:1346–52.

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie, Kriterien nach ROME III

B1. Diagnostische Kriterien* für eine funktionelle Dyspepsie

Es müssen gegeben sein

1. Eines oder mehrere der folgenden Symptome

a. Unangenehmes postprandiales Völlegefühl
b. Frühes Sättigungsgefühl
c. Epigastrischer Schmerz
d. Epigastrisches Brennen

UND

2. Keine Hinweise auf eine organische Erkrankung (auch nicht bei gastroösophagealer Endoskopie), die die Symptome wahrscheinlich erklären können

** Die Kriterien müssen für mindestens 3 Monate erfüllt sein und mindestens 6 Monate vor der Diagnose aufgetreten sein*

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

„Postprandiales distress syndrome“

B1a. Diagnostische Kriterien* für das postprandiale Distress-Syndrom

Es muss *eines oder beide* der folgenden Symptome gegeben sein

1. Unangenehmes Völlegefühl nach dem Essen, nach Mahlzeiten normaler Größe, mindestens mehrfach pro Woche
2. Frühe Sättigung, aufgrund derer eine normale Mahlzeit nicht beendet werden kann, mindestens mehrmals pro Woche

Unterstützende Kriterien

1. Ein Gefühl des Aufgeblähtseins im Oberbauch oder Übelkeit nach dem Essen oder exzessive Eruktationen können auftreten
2. Ein epigastrisches Schmerz-Syndrom kann gleichzeitig vorhanden sein

* *Die Kriterien müssen für mindestens 3 Monate erfüllt sein und mindestens 6 Monate vor der Diagnose aufgetreten sein*

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

„Epigastric pain syndrome“

B1b. Diagnostische Kriterien* für das epigastrische Schmerz-Syndrom

Es müssen *alle* folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Schmerzen oder Brennen im Epigastrium mit mindestens moderatem Schweregrad mindestens einmal pro Woche
2. Der Schmerz tritt intermittierend auf
3. Er tritt nicht generalisiert oder in anderen Regionen von Oberbauch oder Brust auf
4. Keine Erleichterung durch Stuhlgang oder Flatus
5. Die Kriterien für Störungen der Gallenblase oder des Sphinkter Oddi sind nicht gegeben

Unterstützende Kriterien

1. Der Schmerz kann brennend sein, hat aber keine retrosternale Komponente
2. Der Schmerz wird üblicherweise durch die Nahrungsaufnahme induziert oder abgeschwächt, kann aber auch ohne Nahrungsaufnahme auftreten
3. Kann mit einem postprandialen Distress-Symptom verbunden sein

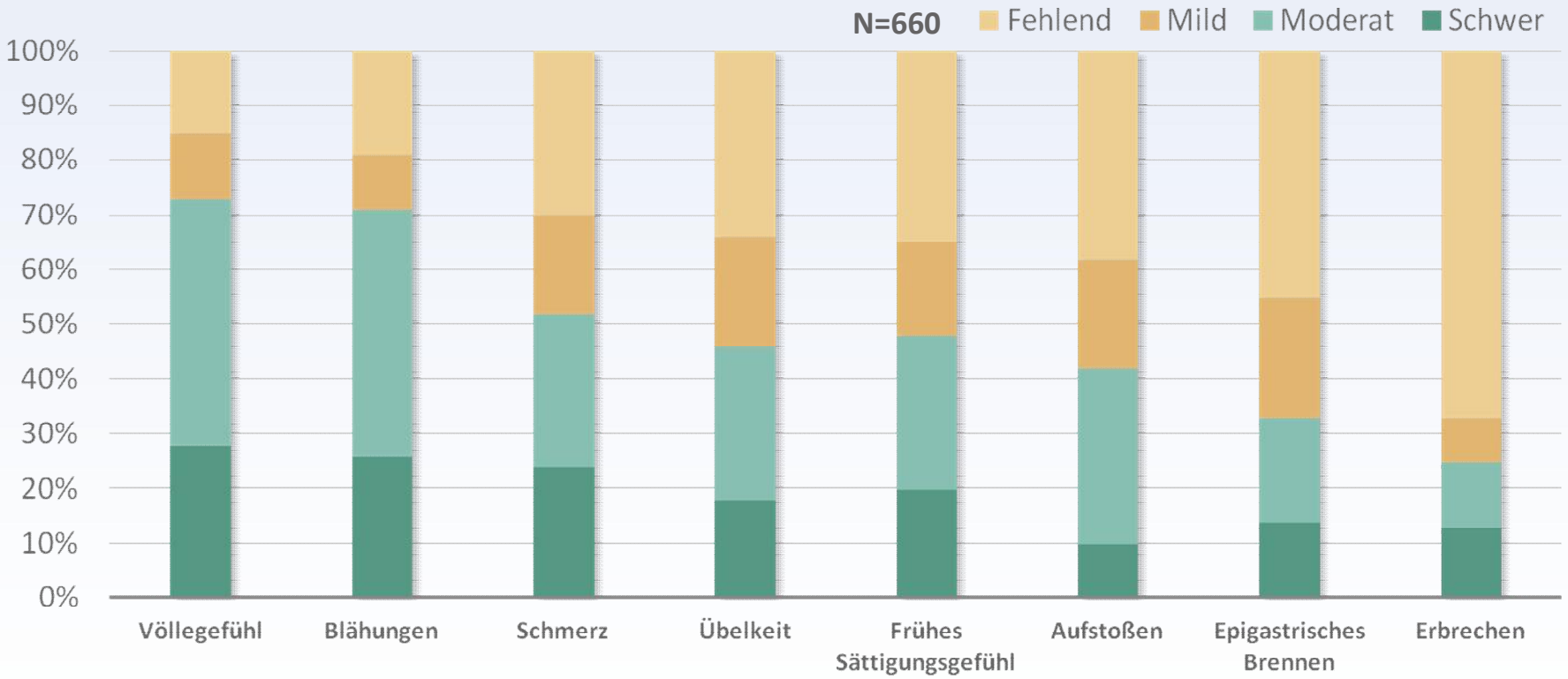
** Die Kriterien müssen für mindestens 3 Monate erfüllt sein und mindestens 6 Monate vor der Diagnose aufgetreten sein*

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie, Variabilität der Symptome

Prävalenz (% der Patienten)

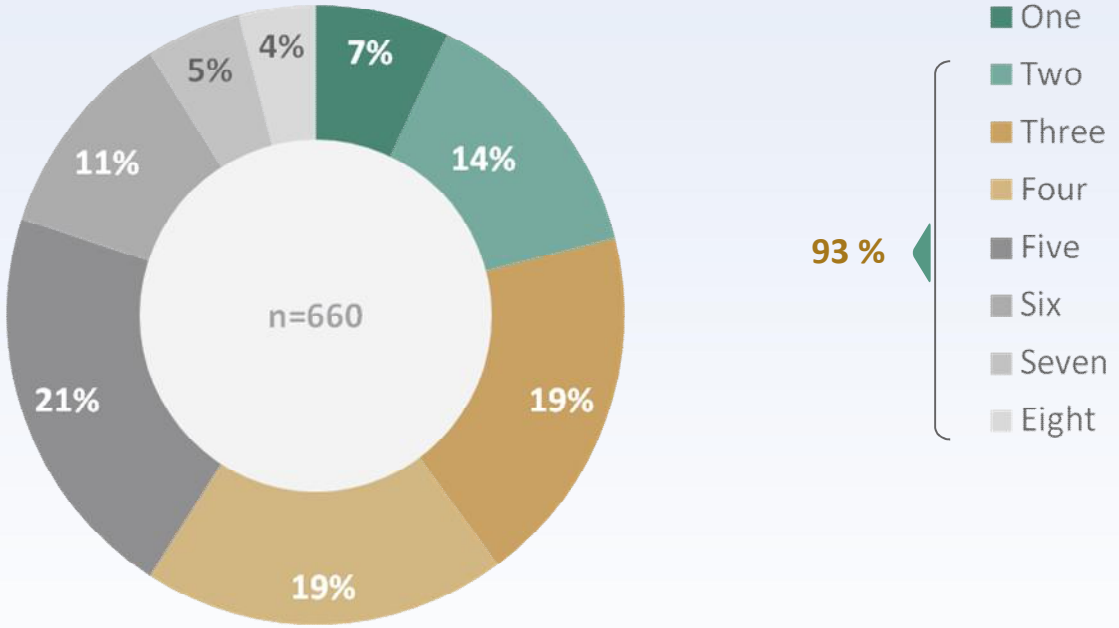


Tack et al., Gastroenterology 2004; 127: 1239-55

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie, Variabilität der Symptome



Wie häufig ist eine bestimmte Anzahl gleichzeitig auftretender Symptome (mittelschwer bis schwer) bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie?

Tack et al., Gastroenterology 2004; 127: 1239-55

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

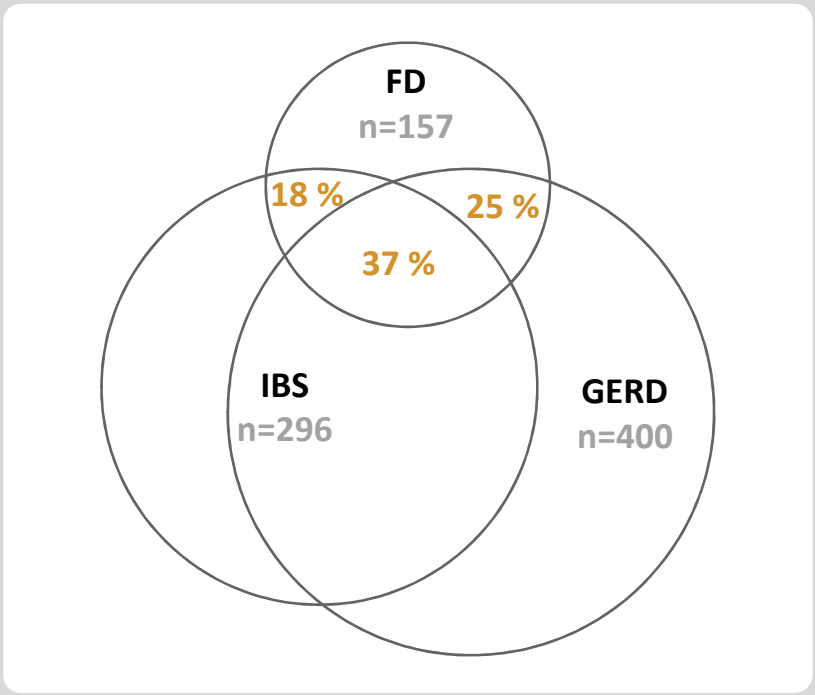
- Große Variabilität der Symptome
- Große Symptomenüberlappung mit anderen funktionellen Erkrankungen
- Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie
- Keine Korrelation klinische Subgruppen – Pathophysiologie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

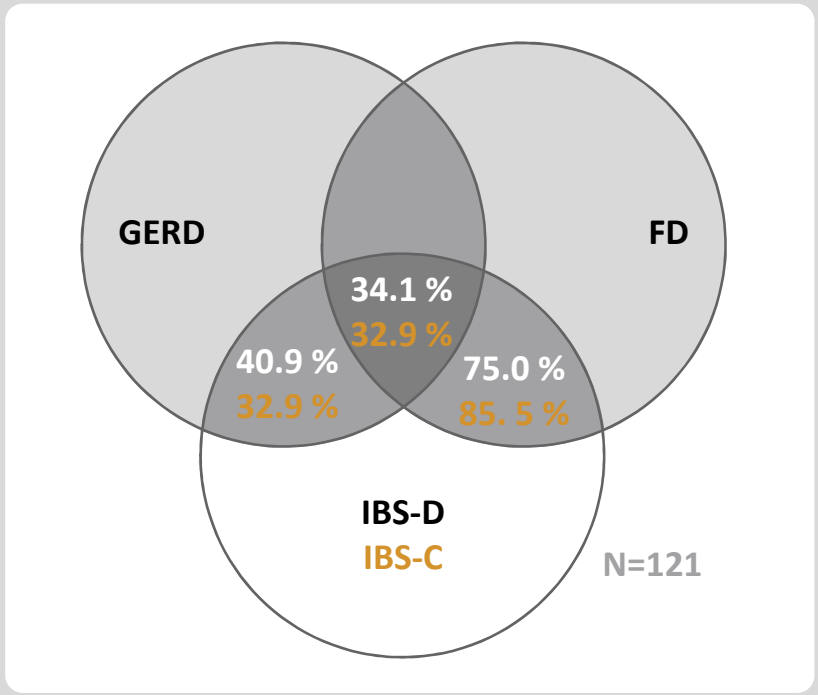
Große Symptomüberlappung mit anderen funktionellen GI-Erkrankungen

Wieviele IBS-Patienten haben FD und/oder GERD?



Aro et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1215-24

Wie viele FD-Patienten haben IBS und/oder GERD?



Talley et al., Am J Gastroenterology 2003; 98: 2454-9

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

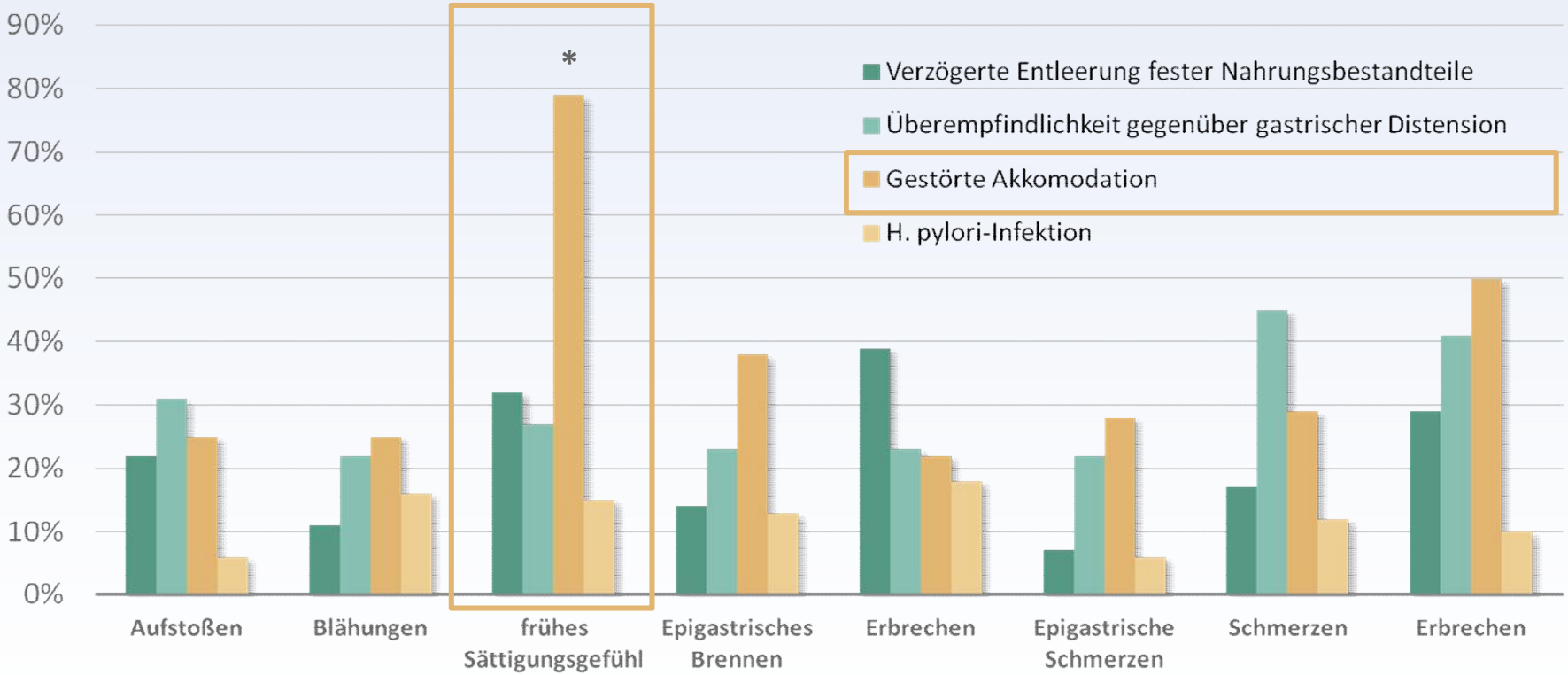
- Große Variabilität der Symptome
- Große Symptomenüberlappung mit anderen funktionellen Erkrankungen
- Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie
- Keine Korrelation klinische Subgruppen – Pathophysiologie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie

Prävalenz (% der Patienten)



Tack et al., Gastroenterology 2006; 130: 296-303

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 3 – **Symptomatik und Klassifikation**

- Große Variabilität der Symptome
- Große Symptomenüberlappung mit anderen funktionellen Erkrankungen
- Geringe Korrelation Symptome – Pathophysiologie
- Keine Korrelation klinische Subgruppen – Pathophysiologie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

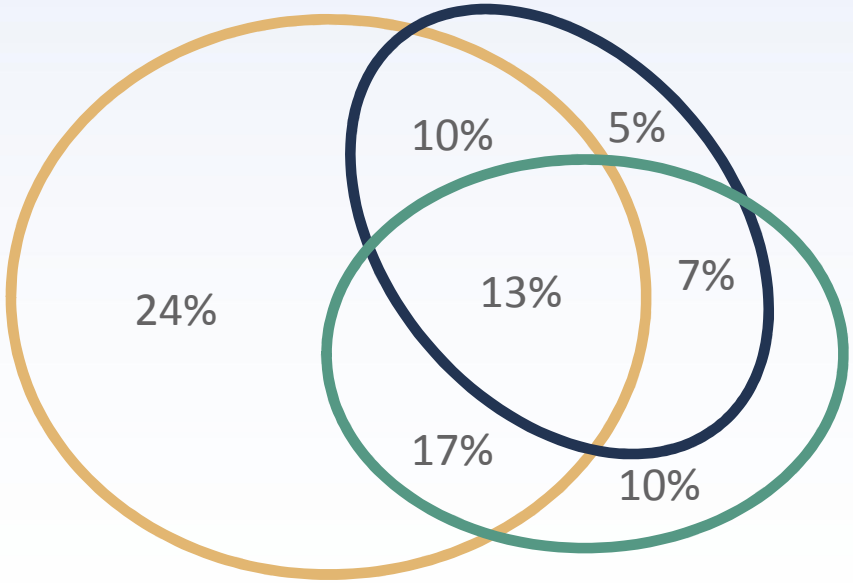
Keine Korrelation
Klinische Subgruppen – Pathophysiologie

Dyspepsie – Subgruppen:
Wissenschaftliche Evidenz fehlt

Ulkus-dominant ⟷ **Reflux-dominant** ⟷ **Dysmotilitäts-dominant**

64% **38%** **31%**

unspezifisch
23%



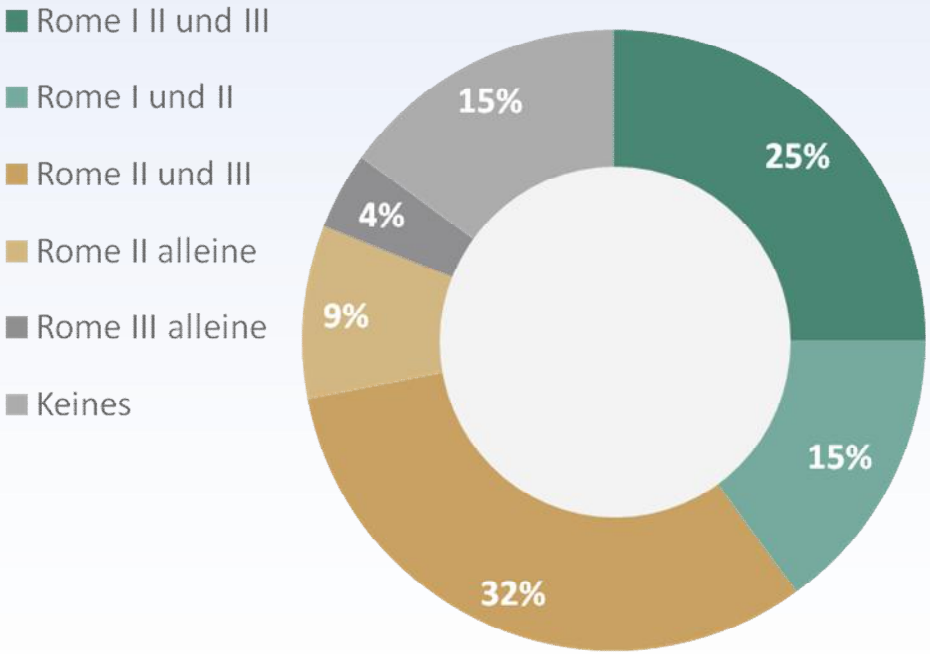
Talley et al. Gastroenterology 1992; 102: 1259-68, n=213

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Keine Korrelation
Klinische Subgruppen – Pathophysiologie

Dyspepsie – Subgruppen:
Zuordnung nach den „Rome-Kriterien“ schwierig



Prozentuale Anteile aller Patienten (n=912) mit FD gemäß den Rome II- und Rome III-Kriterien, Aufteilung in Subgruppen und Überlappung

	PDS alleine (16 %) N (%)	EPS alleine (18 %) N (%)	PDS und EPS (26 %) N (%)	Kein Rome III (40 %) N(%)
Ulkus-Typ	0	27 (3)	18 (2)	3 (0)
Dysmotilitäts-Typ	121 (13)	47 (5)	96 (11)	177 (19)
Unspezifisch	19 (2)	72 (8)	110 (12)	45 (5)
Kein Rome II	6 (1)	18 (2)	17 (2)	136 (15)

van Kerkhoven et al., J Clin Gastroenterol 2009; 43: 118–122

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Häufige Differenzialdiagnosen bei dyspeptischen Symptomen

Peptische Ulcera	15 - 25 %
Refluxösophagitiden	25 %
Malignome*	1 - 2 %
Funktionelle Dyspepsie	ca. 50 %
Sonstige Erkrankungen	< 9 %

Malfertheiner et al., Z Gastroenterol 2001; 39: 937-56

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Ursachen dyspeptischer Beschwerden

1) **Magengeschwür – peptisches Ulkus**
2) **Erosive und nicht-erosive Gastroesophageale Refluxerkrankung**
3) **Magen-Ösophaguskarzinom**
4) **Störungen der Gallenwege und des Pankreas**
5) **Nahrung** (Intoleranz, Allergie, Inhaltsstoffe)
6) **Chronische intestinale Ischämie**
7) **Nebenwirkung von Medikamenten** (Eisen, Antibiotika, Narkotika, Digitalis, Östrogene und orale Kontrazeptiva, Theophyllin, Levadopa)
8) **Infektionen oder entzündliche Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt**
9) **Gastroparese** (idiopathisch, Medikamenten-induziert, sekundär metabolisch, systemisch, neurologisch)
10) **Funktionelle Dyspepsie**
    postprandiales Völlegefühl – epigastrischer Schmerz

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

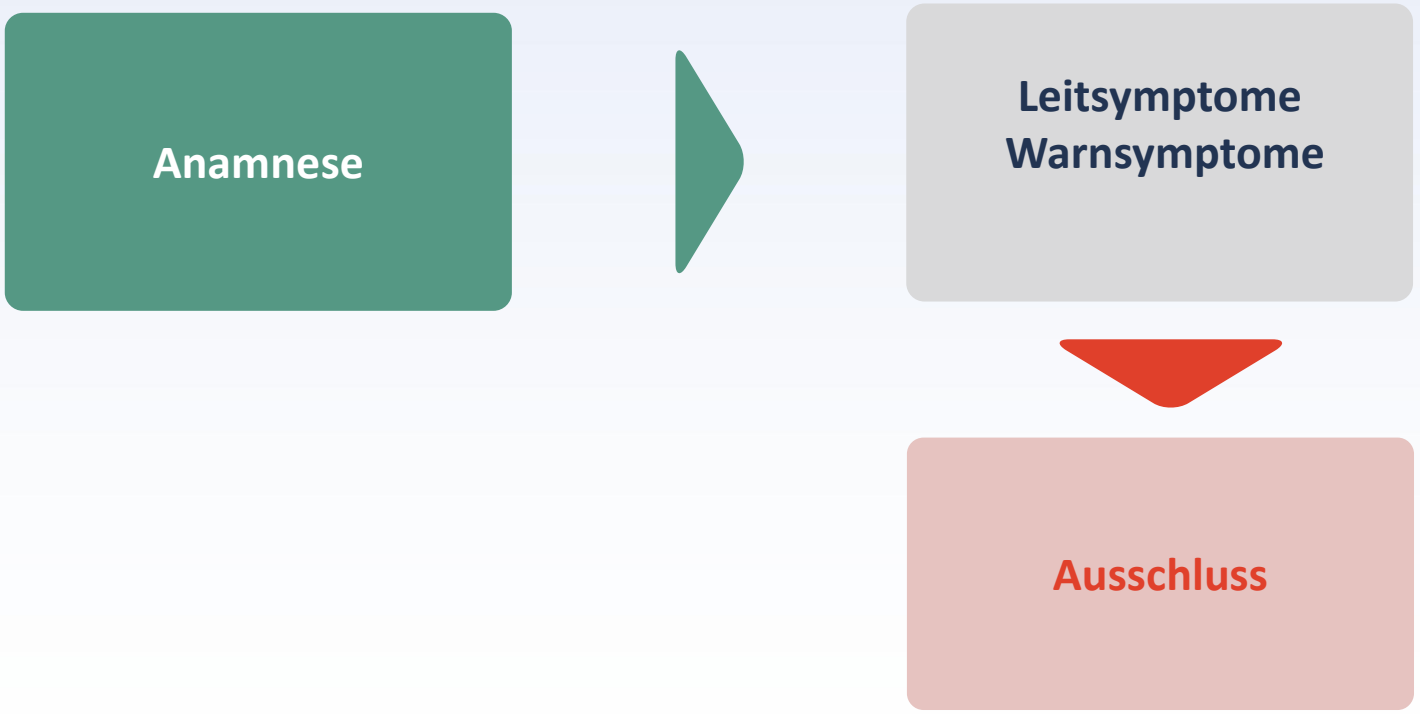
Funktionelle Dyspepsie

Modul 4 – **Diagnostik**

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche
Gesellschaft für
Neurogastroenterologie und
Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie „Basis“-Diagnostik I



 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

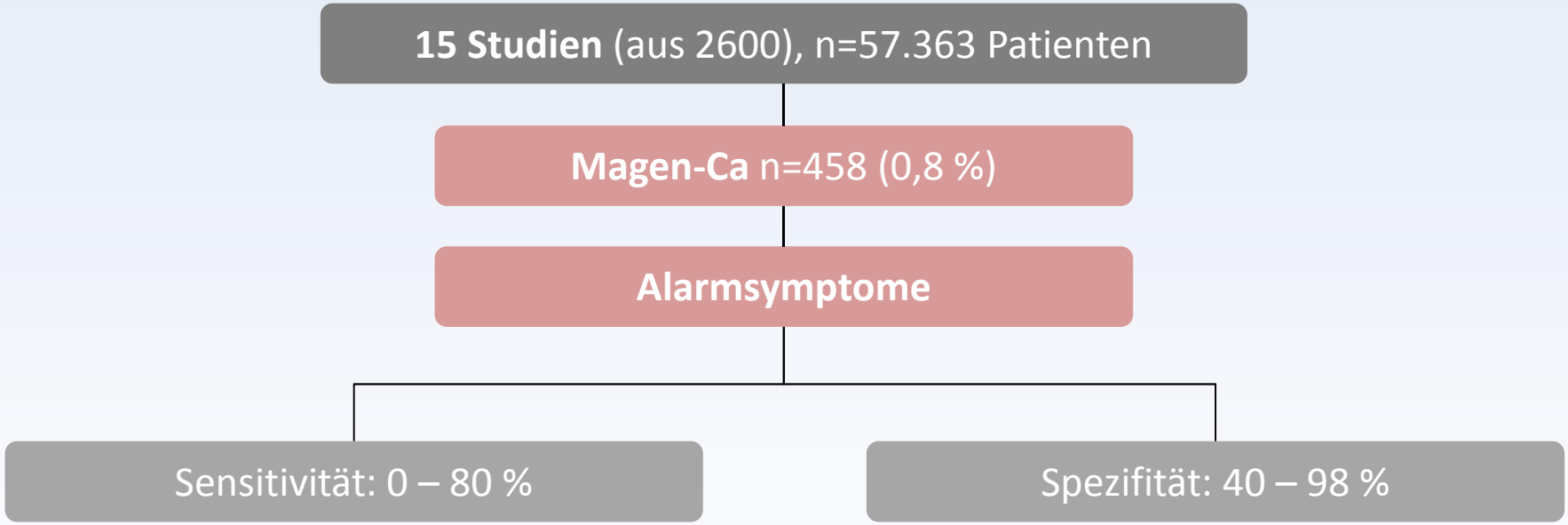
Warnsymptome und -hinweise bei dyspeptischen Beschwerden

- **Gewichtsabnahme**
- **Dysphagie, Odynophagie**
- **Rezidivierendes Erbrechen**
- **Appetitlosigkeit**
- **Anämie/Zeichen der gastrointestinalen Blutung**
- **Fieber**
- **Höheres Lebensalter (50 +/- 5 J)**
- **Fam. Belastung mit GIT Karzinomen**
- **Kurze (monotone) Anamnese**

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Metaanalyse: Stellenwert von Alarm-symptomen bei dyspeptischen Beschwerden



Fazit: Alarmsymptome sind fast wertlos.
Weitere Diagnostik ist erforderlich.

Vakil et al., Gastroenterology 2006; 131: 390-401; Moayyedi et al., Jama 2006; 295: 1566-76

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

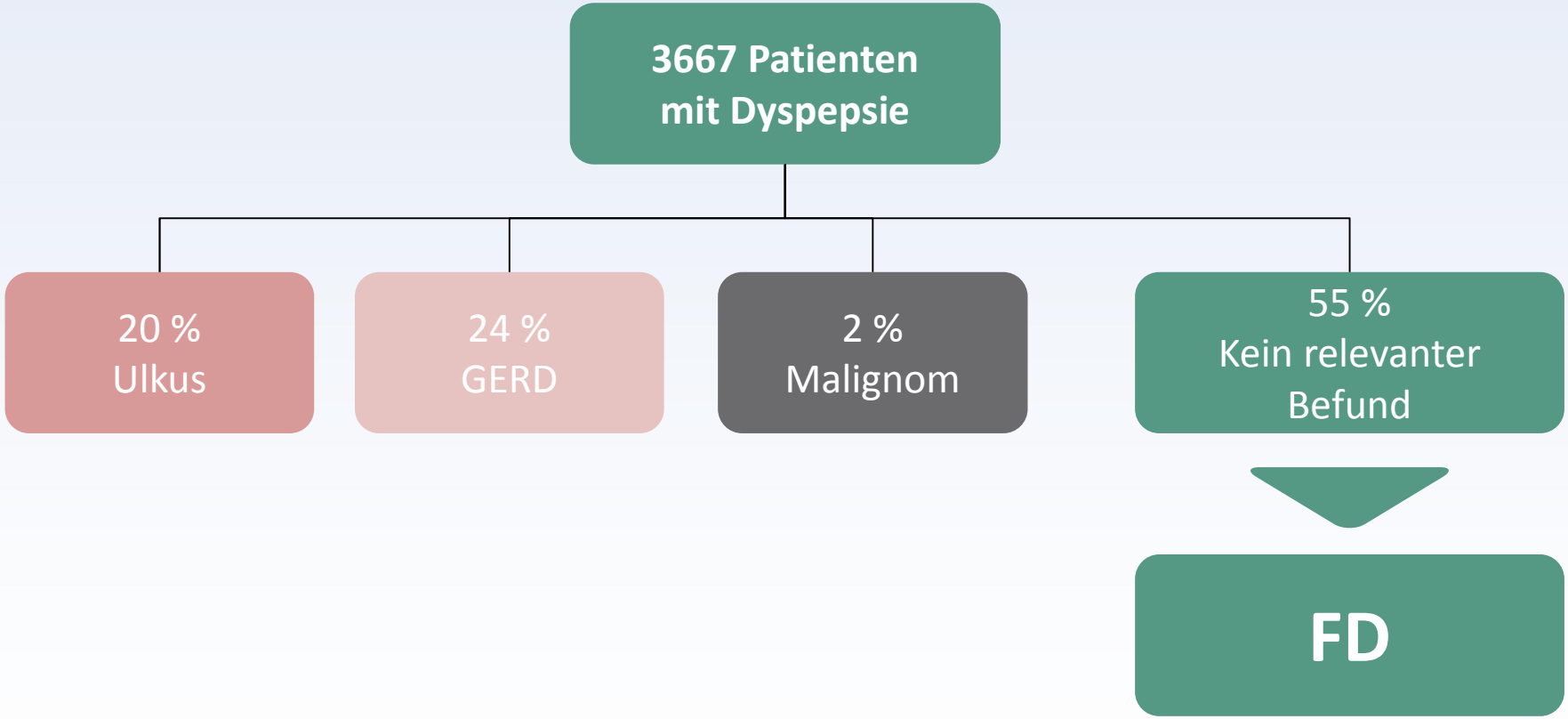
Funktionelle Dyspepsie „Basis“-Diagnostik I

Anamnese	**Leitsymptome** **Warnsymptome** → Ausschluss
Körperliche Untersuchung	→ Ausschluss
Basislabor Kleines Blutbild CRP / BSG Gamma-GT GOT / GPT Kreatinin Lipase	→ Ausschluss
Abdomen-Sono	→ Ausschluss
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)	→ **Ausschluss**

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Endoskopische Befunde bei Dyspepsie



Richter et al., Scand J Gastroenterol 1991;182:11-16

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Morphologisch-histologische Veränderungen und Bedeutung für dyspeptische Symptome

Eine als unauffällig bewertete gastrale Biopsie ist vielfach die Ausnahme

Histologischer Befund erklärt Beschwerden nicht:

- Chronische Gastritis
- Atrophische Gastritis
- Verschiedene Abnormalitäten, die inzidentiell gefunden werden (Polyp, Gefäßektasie)

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Dyspepsie – Helicobacter pylori
Auswahl des Testverfahrens

Endoskopie?

Invasiv (1. Wahl)

- Urease-Schnelltest
- mikroskopischer Nachweis
- Kultur (zur Resistenztestung)

Nicht invasiv (2. Wahl)

- 13C-Atemtest (Urease)
- Stuhl-Antigennachweis
- Serologie

Wahl des Testverfahrens

abhängig von:

- Klinischer Situation
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Wahrscheinlichkeit einer Infektion

Antisekretorika/Antibiotika
(beeinflussen das Testergebnis)

Die S3 Leitlinie der DGVS empfiehlt mindestens 2 voneinander unabhängige Testverfahren

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Erweiterte Differenzialdiagnostik

Symptom-abhängig:

- **Assoziierte Refluxsymptome:**
  24h-pH-Metrie, ggf. + Mehrkanal-Impedanzmessung,
  ggf. + Ösophagusmanometrie zum Ausschluss NERD
  Pehl et al., Z Gastroenterol 2012, Keller et al., Z Gastroenterology 2009
- **Vor allem bei Oberbauch-Blähungen:**
  H2-Atemtests zum Ausschluss von Kohlenhydratintoleranzen,
  bakterieller Fehlbesiedlung Keller et al., Z Gastroenterol 2005
- **Bei starken Beschwerden, die auf Gastroparese deuten können:**
  Magenentleerungsszintigraphie Abell et al., Am J Gastroenterol 2008,
  ^{13}C-Atemtests (^{13}C-Oktansäure, ^{13}C-Acetat) Keller et al., Z Gastroenterol 2005
  ggf. EGG, ggf. MRT
- **Bei starken Beschwerden, die auf generalisierte GIT Motilitätsstörung deuten:**
  Erweiterte Motilitätsdiagnostik, ggf. Dünndarmmanometrie Keller et al., Z Gastroenterol 2011
- **Bei Hinweisen auf Systemerkrankung:**
  Erweiterte Labordiagnostik (z.B. Elpho, Ca^{2+}, Mg^{2+}, ANA, 5-ALA, etc.)

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche
Gesellschaft für
Neurogastroenterologie und
Motilität e.V.

Klinisch-wissenschaftliche Methoden zur Aufdeckung relevanter Pathomechanismen

- Magenentleerungsmessung
  - Magenentleerungsszintigraphie
  - ^{13}C-Atemtests (^{13}C-Oktansäure, ^{13}C-Acetat)
  - ggf. Sonographie, MRT, SPECT
- Erfassung der gastralen neuromuskulären Aktivität
  - Antroduodenojejunale Manometrie
  - EGG
- Messung der gastralen Sensitivität und Akkomodation
  - Barostat
  - Trinktest (ggf. + Sono, SPECT)
    - Wasser
    - Flüssige Testmahlzeit
- Wissenschaftliche Untersuchung von Biopsien

Spezialisierten Zentren vorbehalten

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie Management-Strategien

Effektivität (in % asymptomatischer Patienten nach einem Jahr)

- Scope and Treat **38,4%**
- Test and Scope **35,5%**
- Test and Treat **35,3%**
- Score and Scope **34,7%**
- Probatorische Therapie **28,5%**

Garcia-Altes et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 709-19

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie Therapiestrategien

- Differenzialdiagnostische Sicherung als Basis eines stabilen Vertrauensverhältnisses
- **Vermeidung wiederholter Diagnostik**
- Therapiegespräch
    - mit Aufklärung zu den Behandlungsmöglichkeiten
    - Krankheitsmodell
    - Ernährungsberatung
    - Förderung der Eigenverantwortung
- Körperliche Bewegung, Stressabbau,
- Entspannungsübungen (autogenes Training u. a.)
- Medikamentöse Maßnahmen
- Psychotherapeutische Ansätze

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie Diät

- Bei den meisten FD-Patienten treten die Beschwerden postprandial auf oder werden durch Nahrungsaufnahme verstärkt
- Fettreiche Speisen führen häufig zu Beschwerden
  → ausprobieren, ggf. meiden (keine Interventionsstudien)
- Individuelle Unverträglichkeiten beachten

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche
Gesellschaft für
Neurogastroenterologie und
Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

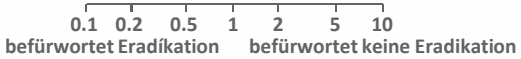
H.p.-Eradikation bei Funktioneller Dyspepsie

Meta-Analyse zur *H.p.*-Eradikationstherapie bei FD:

Eradikation vs. Plazebo, Follow-up 3 – 12 Monate, Outcome: Global Symptom Score

Bewertung: Eradikation *Helicobacter pylori* bei funktioneller Dyspepsie;
Vergleich: 4 Nachverfolgung nach 3 – 12 Monaten; Wirkung: 1 Globaler Symptomscore (dichotom)

Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	Risk Ratio M – H, Fixed, 95 % CI	Weight	Risk Ratio M – H, Fixed, 95 % CI
Blum (OCAY) 1998	119/164	130/164		10.6 %	0.92 [0.81, 1.03]
Froehlich 2001	31/74	34/70		2.8 %	0.86 [0.60, 1.24]
Gisbert 2004	13/34	8/16		0.9 %	0.76 [0.40, 1.46]
Gonzalez Carro 2004	22/47	31/46		2.5 %	0.69 [0.48, 1.00]
Hsu 2001	34/81	36/80		2.9 %	0.93 [0.66, 1.33]
Koelz 2003	67/89	73/92		5.8 %	0.95 [0.81, 1.11]
Koskenpato 2001	61/77	63/74		5.2 %	0.93 [0.80, 1.08]
Malfertheiner 2003	338/534	177/266		19.2 %	0.95 [0.85, 1.06]
Martinek 2005	5/20	12/20		1.0 %	0.42 [0.18, 0.96]
Mazzoleni 2006	39/46	40/43		3.4 %	0.91 [0.79, 1.06]
McColl 1998	121/154	143/154		11.6 %	0.85 [0.77, 0.93]
Miwa 2000	33/48	28/37		2.6 %	0.91 [0.70, 1.18]
Ruiz 2005	46/79	64/79		5.2 %	0.72 [0.58, 0.89]
Talley (ORCHID) 1999	101/133	111/142		8.7 %	0.97 [0.85, 1.11]
Talley (USA) 1999	81/150	72/143		6.0 %	1.07 [0.86, 1.34]
van Zanten 2003	45/75	55/82		4.3 %	0.89 [0.70, 1.14]
Varannes 2001	74/129	86/124		7.1 %	0.83 [0.68, 1.00]
Total (95 % CI)	**1934**	**1632**		**100.0 %**	**0.90 [0.86, 0.94]**



Moayyedi et al., Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19 (2):CD002096

Ergebnis Eradikation vs. Plazebo:

- 10 % RR (95 % CI = 6 % bis 14 %)
- NNT 14 (95 % CI = 10 bis 25)

Ergebnis Eradikation vs. andere Medikation :

- *H. pylori* Eradikation effektiver als H2 Rezeptorantagonisten oder Sucralfat

Maßnahmen: 1230 (Eradikation), 1163 (Kontrollen)
Heterogenität: CHi^2= 17.69, df=16 (P=0.34) I^2= 10%
Test auf Effektivität: Z=4.58 (P<0.00001)

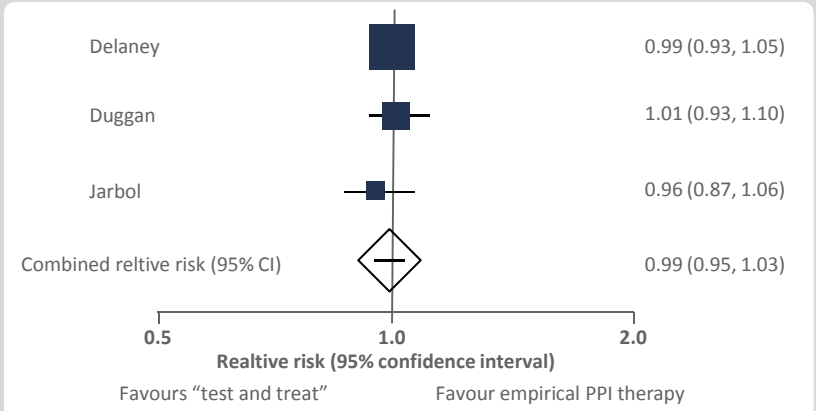
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

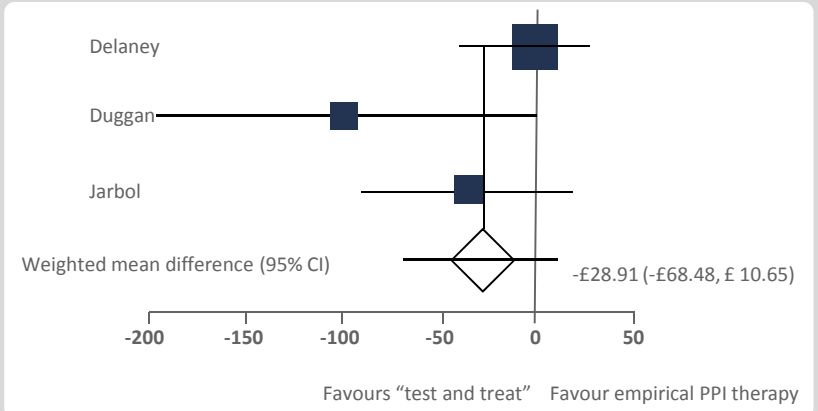
H.p.-Eradikation bei Funktioneller Dyspepsie

Meta-Analyse zur Dyspepsie: *H.p.*-Eradikation vs. empirische Säuresuppression, 3 randomisierte, kontrollierte Studien (England) – 1547 Patienten (791 Patienten "Test and Treat – TaT")

Symptom-Benefit 12 Monate



Kosten



Fazit:
- **Kein Unterschied in der Besserung der Beschwerden nach 12 Monaten**
- **Behandlungsentscheidung am besten eine Kombination der Präferenzen von Patient und Arzt**

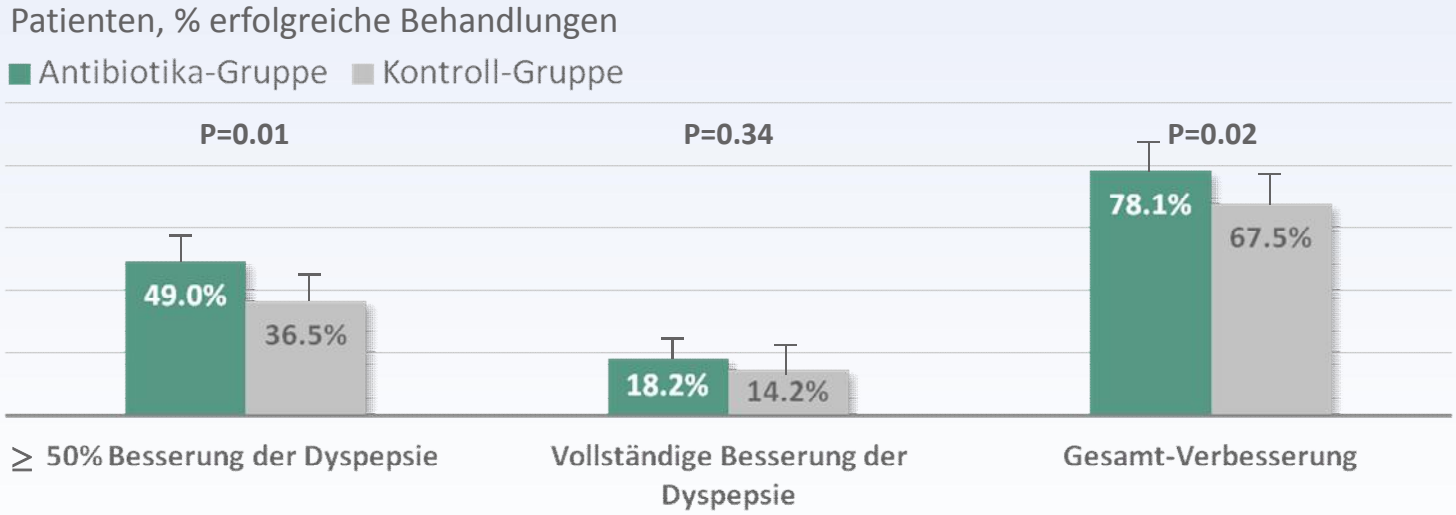
Ford et al., Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 534-44

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

H.p.-Eradikation bei FD: Test and Treat

Studie: Randomisiert, Plazebo kontrolliert, 404 Patienten (78.7 % ♀)
10 Tage Omeprazol 20 mg, Amoxicillin 1 g, und Clarithromycin 500 mg bid vs. Plazebo.
96.3 % beendeten die komplette Studie (12 Monate).



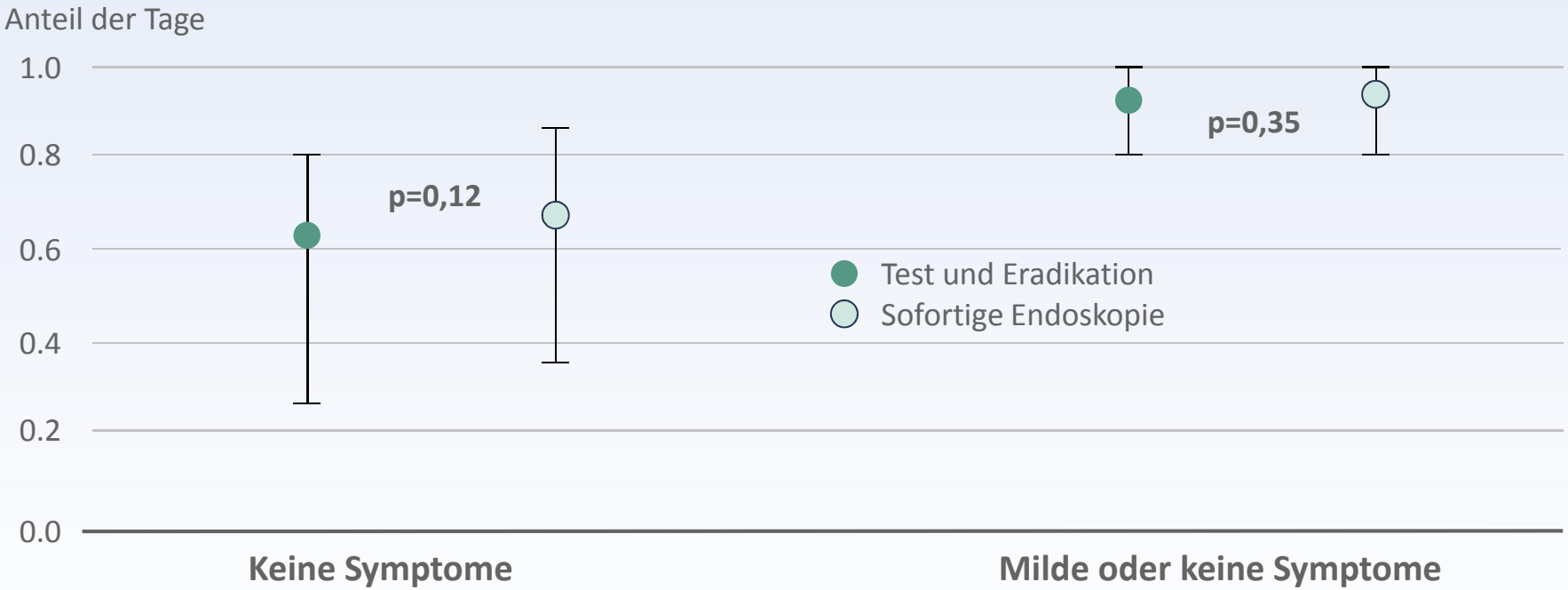
Fazit: Test and Treat (TaT) auch in Primary Care hilfreich.
Limitationen der Studie: Nur ein follow up Erhebungszeitpunkt, nicht multizentrisch, keine IIT-Analyse, und Fragebögen nicht validiert

Mazzoleni et al., Arch Intern Med 2011; 171: 1929-36

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

H.p.-Eradikation bei FD: Test and Treat (TaT) vs. Endoskopie



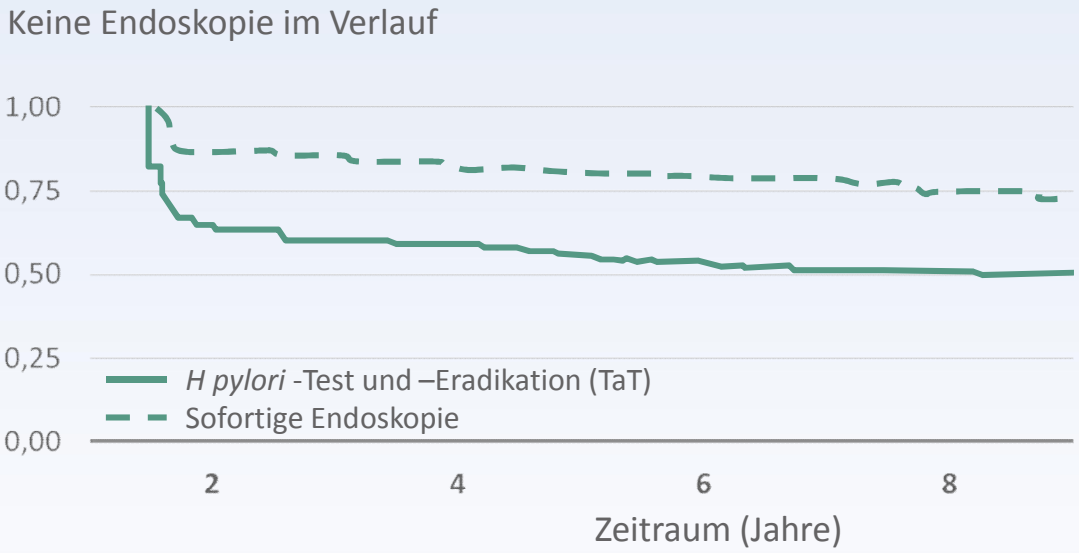
Fazit:
- **Kein Unterschied bei Symptomen, Arztbesuchen, Krankenhausaufenthalten, QOL**
- **Aber TaT-Patienten weniger zufrieden mit ihrer Behandlung**

Lassen et al., Lancet 2000; 356: 455-60

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

H.p.-Eradikation bei FD: Test and Treat (TaT) vs. Endoskopie



Jahr	0	1	2	3	4	5	6	7
H. pylori Test + Eradikation	250	144	133	124	112	107	104	31
Sofortige Endoskopie	250	204	198	191	184	180	171	44

Fazit:
- **TaT insgesamt weniger Endoskopien.**
- **TaT insgesamt weniger antisekretorische Medikation (im Durchschnitt 102 Tagesdosen/Person weniger)**

Lassen et al., Gut 2004; 53: 1758-63

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

H.p.-Eradikation bei FD:
S3 Leitlinie der DGVS zu Helicobacter pylori

→TaT nach Endoskopie empfohlen

Die Beseitigung von *H.p.* bei Patienten mit seit längerem bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem endoskopischen Befund führt bei einer Minderheit (5 – 10% über Plazebo) zu einer anhaltenden Symptombesserung.

→TaT ohne Endoskopie nicht empfohlen

Übliches Vorgehen: initial Endoskopie

Fischbach et al., Z Gastroenterol 2009; 47: 68-102

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

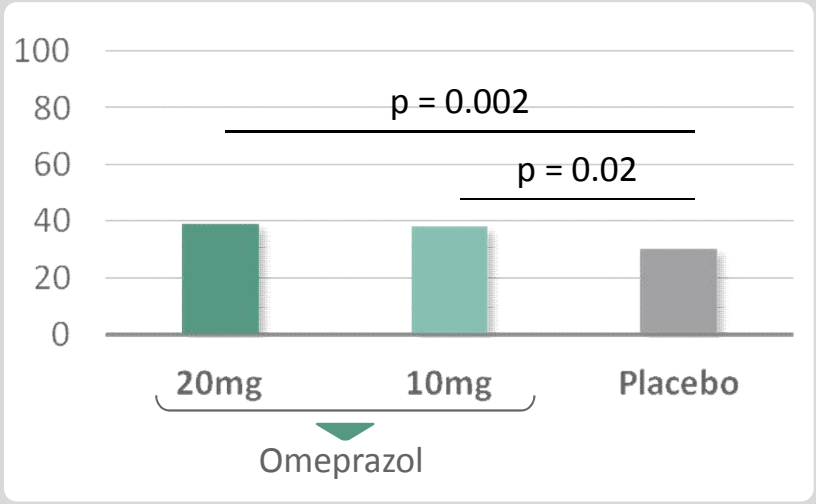
- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

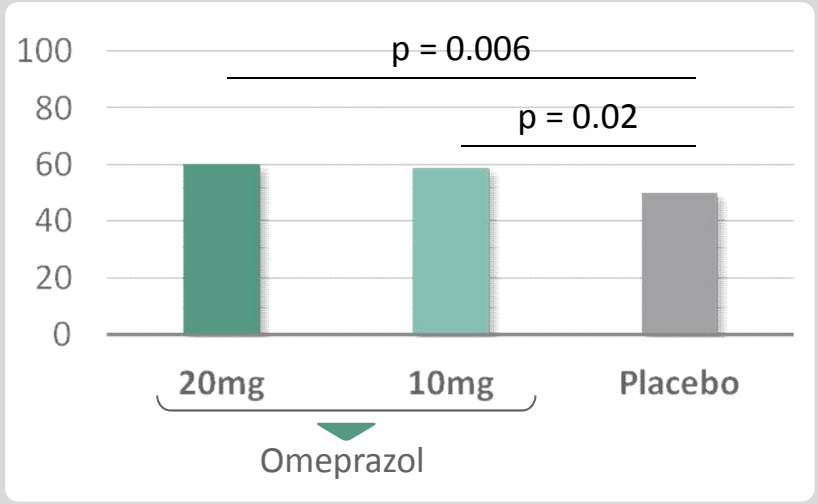
Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Therapie der FD: Säurehemmung

Vollständige Symptom-Besserung (%)



Ausreichende Symptom-Besserung (%)



Meta-Analyse:

- Relative risk reduction: PPI 13 %, H2-Blocker 23 % (mäßige Studienqualität), Antazida kein Effekt
- Number needed to treat: PPI 10, H2-Blocker 7
- Direkte Vergleichsstudien: PPI > H2-Blocker

Moayyedi et al, Cochrane Database 2009; Talley & Lauritsen, Gut 2002; 50, Suppl IV: iv36-41

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Therapie der FD: PPI

Symptom-Untergruppen

PPI nur bei „Säure-betonter“ („acid predominant“) Dyspepsie indiziert.

NERD? → positive Diagnose anstreben

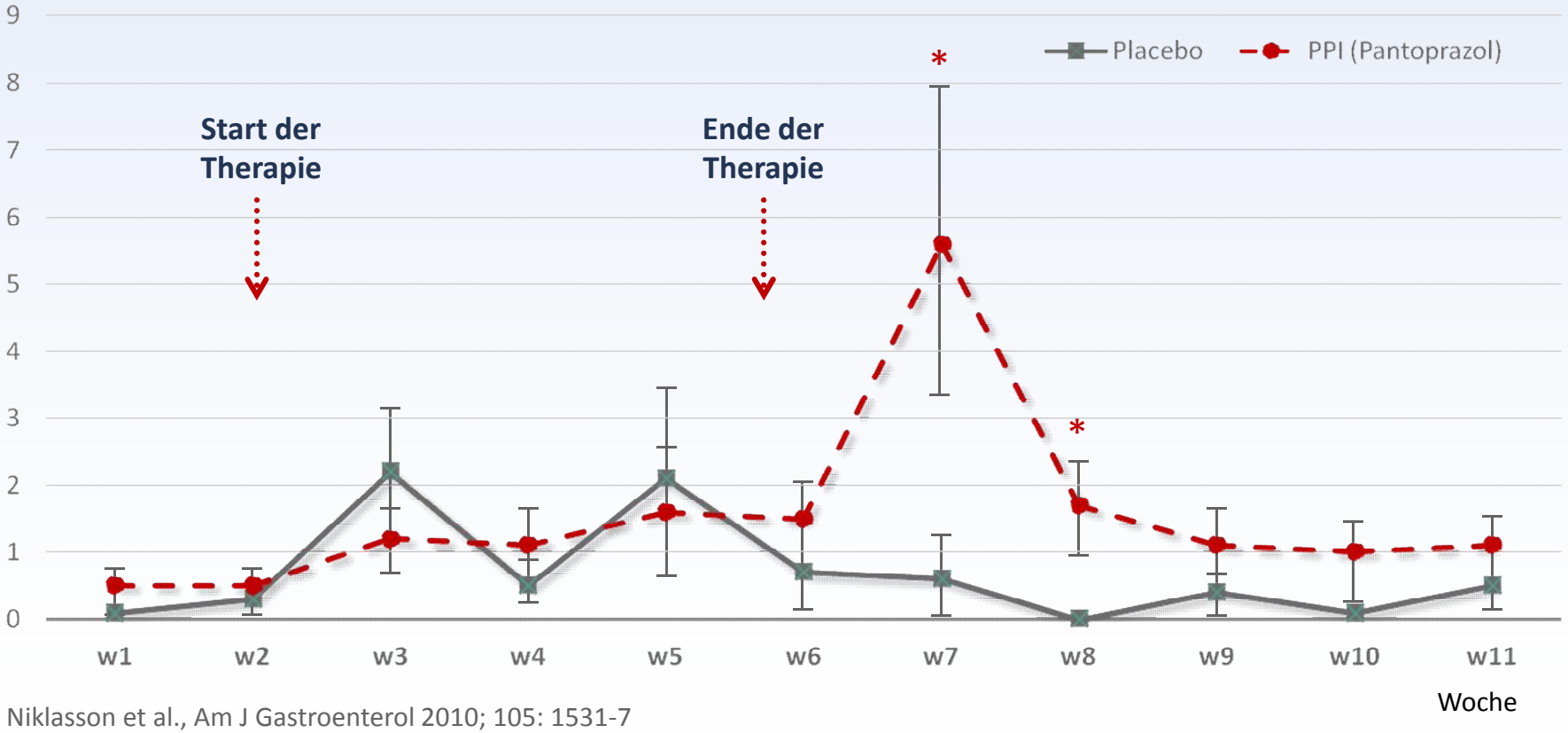
Peura et al, Am J Med 2004; 116: 740-748

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Neu aufgetretene Symptome nach Absetzen von PPI

Mittlerer Symptom-Score



Niklasson et al., Am J Gastroenterol 2010; 105: 1531-7

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Dopamin 2-Rezeptor - Antagonisten

- **Cisaprid** vs. **MCP** (3x10mg); n=60, 4 Wochen; signifikant vs. baseline, Cis=MCP (87 % vs. 77 % Responder); 2 Wochen nach Therapie 73 % vs. 44 % noch Symptom-frei (signifikant); Fumagalli et al., Scand J Gastroenterol 1994; 29: 33-7

- **Domperidon** (3 oder 4x10mg) vs. **Cisaprid** für 1 Monat, n=84; idem effektiv; Halter et al., J Physiol Pharmacol 1997; 48: 185-92

- **Domperidon** vs. **MCP** (3x10mg), n=147, globale Effizienz gut oder exzellent bei 62 % und 57 % der Patienten; Van Outryve et al., Scand J Gastroenterol Suppl 1993; 195: 47-52

→Effektivität der D2-Antagonisten vergleichbar zu Cisaprid

→Domperidon und MCP identisch effektiv

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

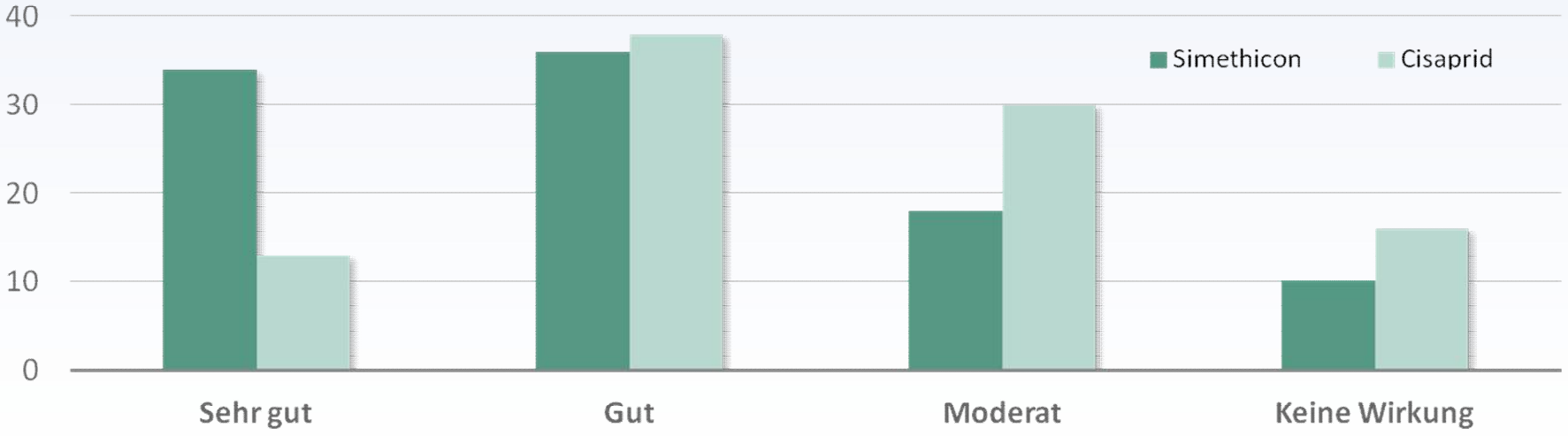
Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Entschäumer (Simethicon)

Randomisierte doppel-blinde Studie (n=173)

- **Simethicon** (SI) (3x84 mg) (n=87); **Cisaprid** (CIS) (3x10 mg) (n=86)
- Symptomevaluation 0, 2, 4 Wochen:
  global score SI > CIS 2 Wochen signifikant, 4 Wochen n.s.;
  Wirksamkeit „sehr gut“ SI 34 (46) % vs. CIS 13 (22) % 2(4)Wochen

Klinische Wirksamkeit, Patientenurteil



Holtmann. et al., Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1459-1465

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Entschäumer (Simethicon)

Klinische Studie, Simethicone vs. Placebo (n=185)

- Simethicon 3 x 105 mg, vs. Cisaprid 3 x 10 mg, vs. Placebo; Global score nach 2, 4, 8 Wochen;
- Simethicon, Cisaprid signifikant effektiver vs. Placebo.; Simethicon vs. Cisaprid signifikant effektiver nach 2 Wochen; Patienten-Einschätzung „sehr gut“ 46 % vs. 15 % vs. 16 %

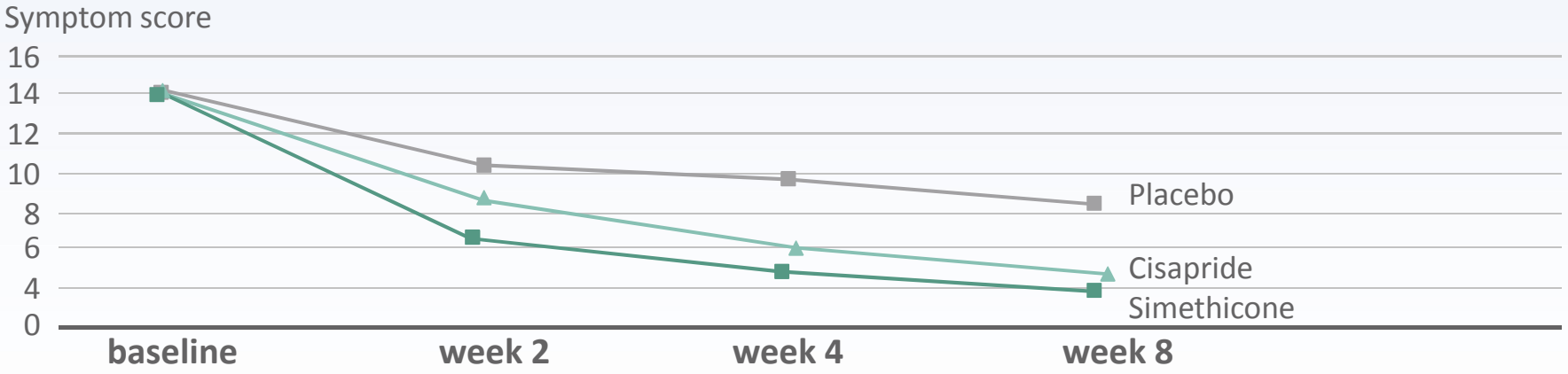


Figure 2. Baseline adjustierter Symptomscore nach 2, 4 und 8 Wochen Behandlung.
(*P < 0.0001 Placebo vs. Simethicon oder Cisaprid: #P = 0.0007 Simethicon vs. Cisaprid).
Holtmann et al, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1641-8

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Serotonin-Agonisten/-Antagonisten

- **Ondansetron** ($5HT_3$-Antagonist) bei dyspeptischen Patienten mit gestörter gastrischer Akkommodation: Gastrische Akkommodation wieder hergestellt (in den Normal-Bereich gesunder Kontrollen);
  Marzio et al., Dig Liver Dis 2008; 40: 188-93
- **Sumatriptan** ($5HT_{1B,D,F}$-Agonist) verändert die Größe des Magens (Verringerung des transversen Querschnitts, Vergrößerung der Sagittalachse des proximalen Magens) und verringert die durch gastrische Distension ausgelöste Übelkeit bei Dypepsiepatienten;
  Malatesta et al., Dig Dis Sci 2002; 47: 2591-5
- **Tandospiron** (partieller $5HT_{1a}$-Agonist) vs. Placebo (RCT): n=144; 10 mg t.i.d., 4 Wochen; abdominaler Symptomscore signifikant besser; anxiolytischer Effekt!
  Miwa et al., Am J Gastroenterol 2009; 104: 2779-87
- **Buspiron** (partieller $5HT_{1a}$-Agonist) vs. Placebo (RCT) n=17; 2x4Wo,; globaler Syptomscore und Einzel-Syptome signifikant besser; Akkomodation gesteigert, Magenentleerung idem;
  Tack et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 1239-45

→ **Modulation von Serotonin-Rezeptoren potentielle Therapieoption bei FD**

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- *Helicobacter* Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Therapie mit Phytopharmaka (Studien)

- **Bananen-Pulver-Kapseln** gegen Placebo (RCT): 8 Wochen, n = 46: geringfügig überlegen;
  Arora et al.,, Lancet 1990; 335: 612-3
- **Artischocken Extrakt** (2x320mg, 3x/die) gegen Placebo (RCT); n=247, 6 Wochen: Dyspepsie Score, QoL; sig. besser als Placebo;
  Holtmann et al., Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1099-105
- **Süßholzwurzel, *Glycyrrhiza glabra*** Extrakt GutGard (75 mg 2x täglich) gegen Placebo (RCT) für 30 Tage; Nepean Dyspepsia-Index und global efficacy signifikant gebessert;
  Raveendra et al., Evid Based Complement Alternat Med. 2012; Epub 2011 Jun 16
- **Rikkunshito** (7.5 g 2 mal tgl.) gegen Placebo; n=16; (RTC): Akkomodation gebessert; Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) nur in Subscales gebessert (abdomineller Schmerz und Distension, Sodbrennen);
  Kusunoki et al., Intern Med 2010; 49: 2195-202
- **Pfefferminzöl/Kümmelöl (Enteroplant®):** effektiv in zwei RCTs;
  Madisch et al., Arzneimittelforschung 49, 1999, 925-32; May et al, Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1671-7
- **STW5 (Iberogast®):** effektiv in fünf RCTs;
  Buchert et al., Z Phytother 1994; 15: 24-5; Madisch et al., Z Gastroenterol 2001; 39: 511-7; v. Arnim et al., Am J Gastroenterol 2007; 102: 1268-75 und DDW-Abstract W1085; Braden et al., Neurogastroenterol Motil 2009; 21: 632–8

→ Phytopharmaka effektiv bei FD

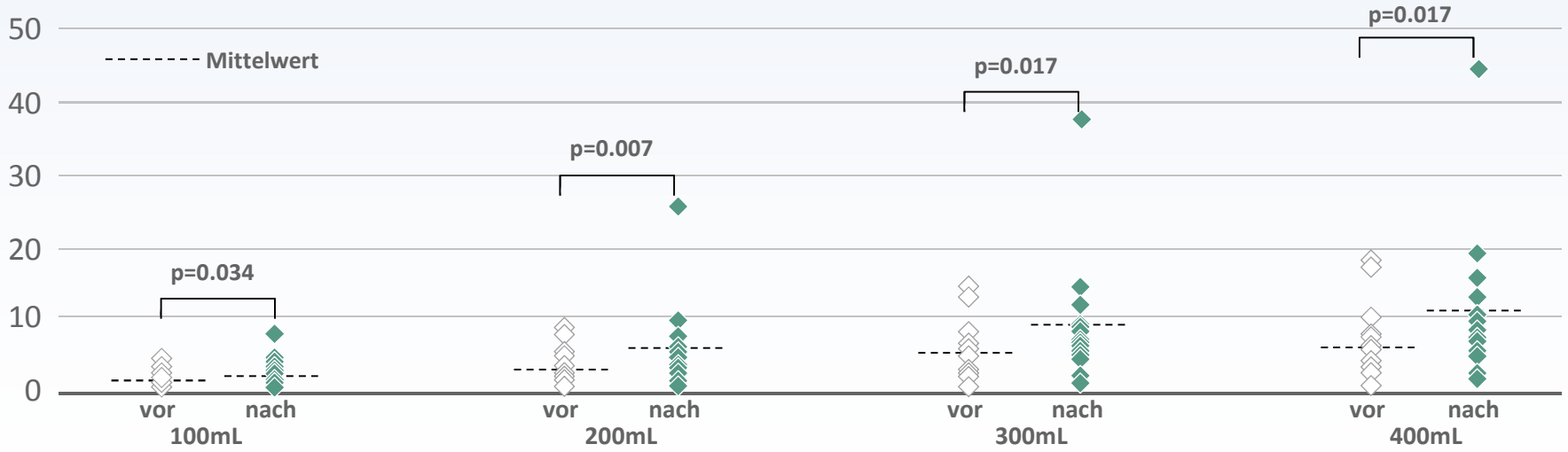
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Therapie mit Phytopharmaka (Studien)

- **Rikkunshito** (7.5 g 2 mal tgl.) gegen Placebo; n=16; (RTC): Akkomodation gebessert; Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) nur in Subscales gebessert (abdomineller Schmerz und Distension, Sodbrennen);
  Kusunoki et al, Intern Med 2010; 49: 2195-202
- **Rikkunshito** für 4 Wo.; sign. Besserung gegen baseline, Anstieg Plasma-Ghrelin;
  Arai M et al, Hepatogastroenterology 2012; 59: 62-6.

Fig: Sonografisch gemessene Corpus-Querschnittsfläche



Kusunoki et al., Intern Med 2010; 49: 2195-202

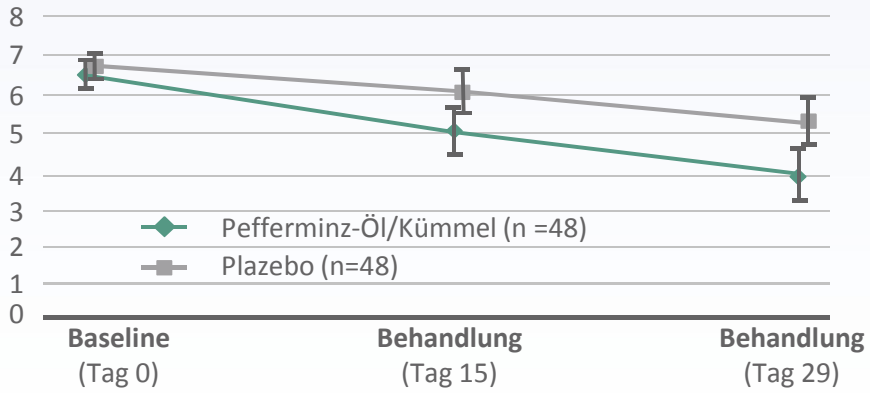
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

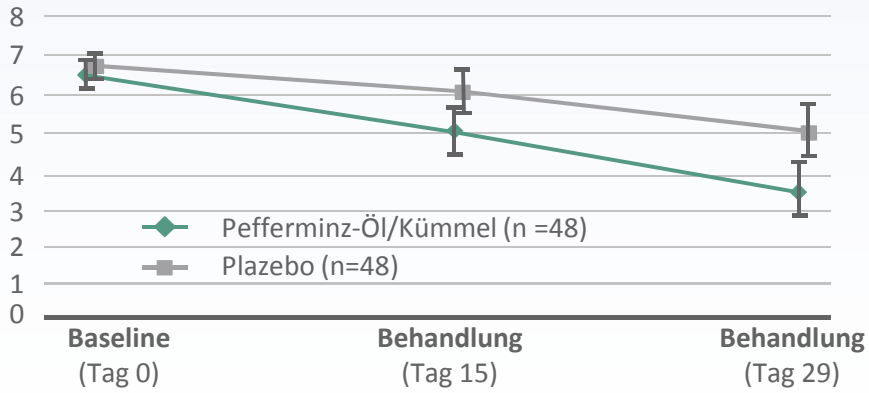
Funktionelle Dyspepsie – Therapie mit Phytopharmaka (Studien)

- **Pfefferminz- und Kümmel-Öl** (90mg/50mg 2 mal tgl. für 4Wo; Enteroplant) gegen Cisaprid; n=118; (RTC): identische Reduktion des Pain Scores, der Schmerzhäufigkeit, des Dyspeptic Discomfort Scores sowie der Clinical Global Impressions Scales;
  Madisch et al, Arzneimittelforschung 1999; 49: 925-32
- **Pfefferminz- und Kümmel-Öl** (90mg/50mg 2 mal tgl. für 4Wo; Enteroplant) gegen Placebo; n=96; (RCT): sign. stärkere Besserung der Schmerz-Intensität, des Gefühls von epigastr. Druck und Völlegefühl sowie des global improvements (Arzteinschätzung);
  May et al, Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1671-7

Bewertung Schmerz



Bewertung epigastrischer Druck / Völlegefühl



May et al., Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1671-7:

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Iberogast (STW 5)

Pflanzliches Arzneimittel, 100 ml Flüssigkeit enthalten:		
Alkoholischer Frischpflanzenauszug aus		
Iberis amara totalis (Bittere Schleifenblume, frische Ganzpflanze)	(1:1,5 – 2,5)	15,0 ml
Alkoholische Drogenauszüge aus:		
Angelikawurzel	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Kamillenblüten	(1:2,5 – 4,0)	20,0 ml
Kümmelfrüchten	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Mariendistelfrüchten	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Melissenblättern	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Pfefferminzblättern	(1:2,5 – 3,5)	5,0 ml
Schöllkraut	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Süßholzwurzel	(1:2,5 – 3,5)	10,0 ml
Auszugsmittel Frischpflanze: Ethanol 50 %; Arzneidrogendrogen: Ethanol 30 %		

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie – Iberogast (STW 5), Anwendungsgebiete

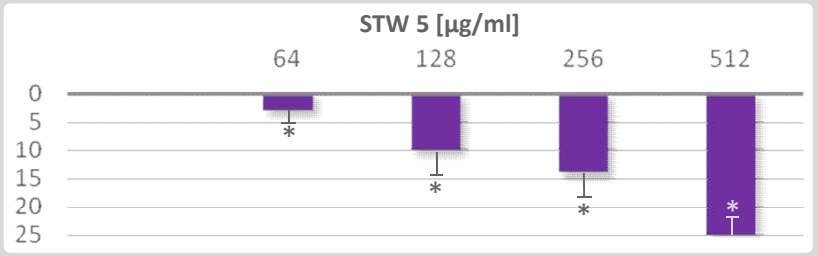
Anwendungsgebiete:

- Funktionelle und motilitätsbedingte Magen-Darm-Erkrankungen wie *Reizmagen- und Reizdarmsyndrom*
- Unterstützende Behandlung der Beschwerden bei Magenschleimhautentzündung (Gastritis).
- Diese Erkrankungen äußern sich vorwiegend in Beschwerden wie Magenschmerzen, *Sodbrennen, Völlegefühl, Magen-Darm-Krämpfen und Übelkeit*.

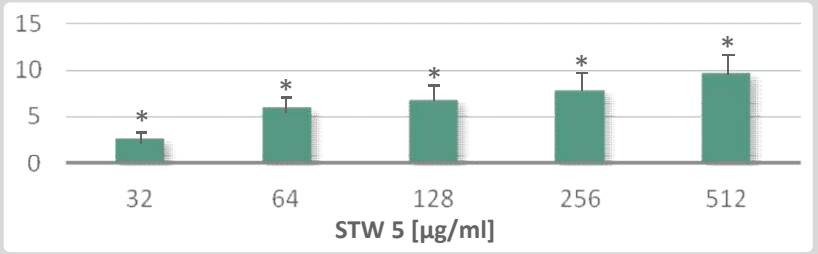
Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

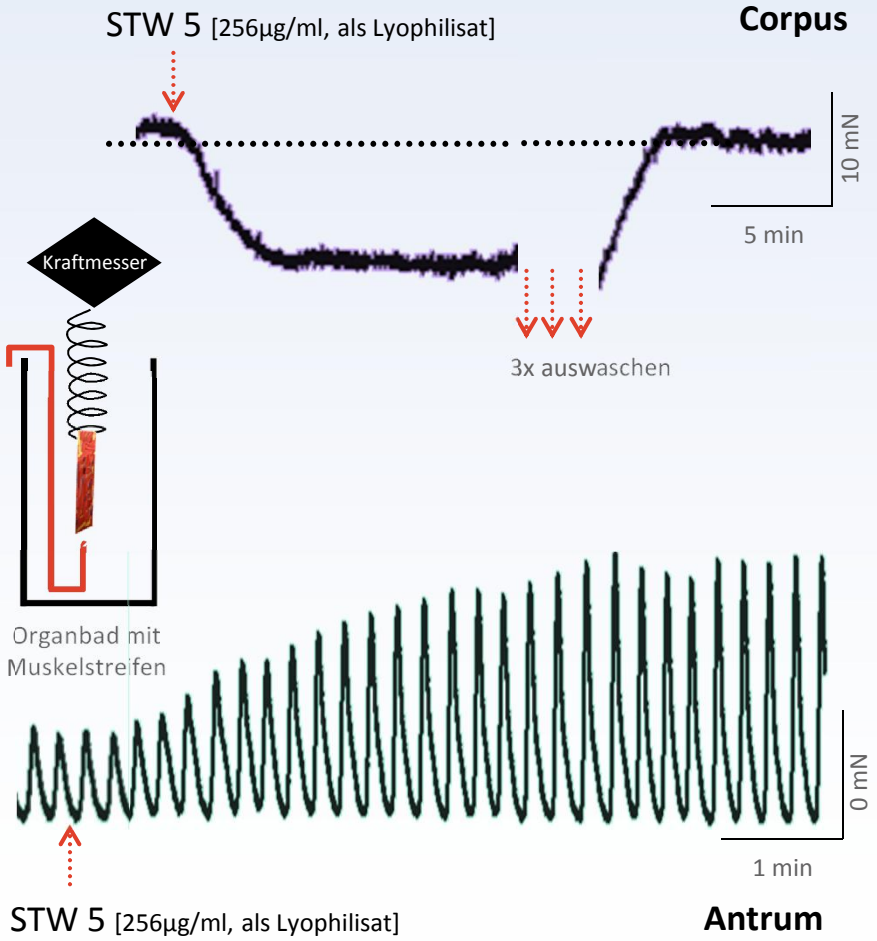
Iberogast (STW 5) hat eine regionen-spezifische Wirkung auf die Magenmotilität

Tonusabnahme [Δ mN], Corpus



Kontraktionskraft [Δ mN], Antrum





 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Klinische Evidenz von Iberogast bei Reizmagen- und Reizdarmsyndrom

- 5 Placebo-kontrollierte Studien bei Reizmagensyndrom, FD (n = 898)
- 2 Metaanalysen beim Reizmagensyndrom
- 1 Placebo-kontrollierte Studie beim Reizdarmsyndrom, IBS (n = 208)

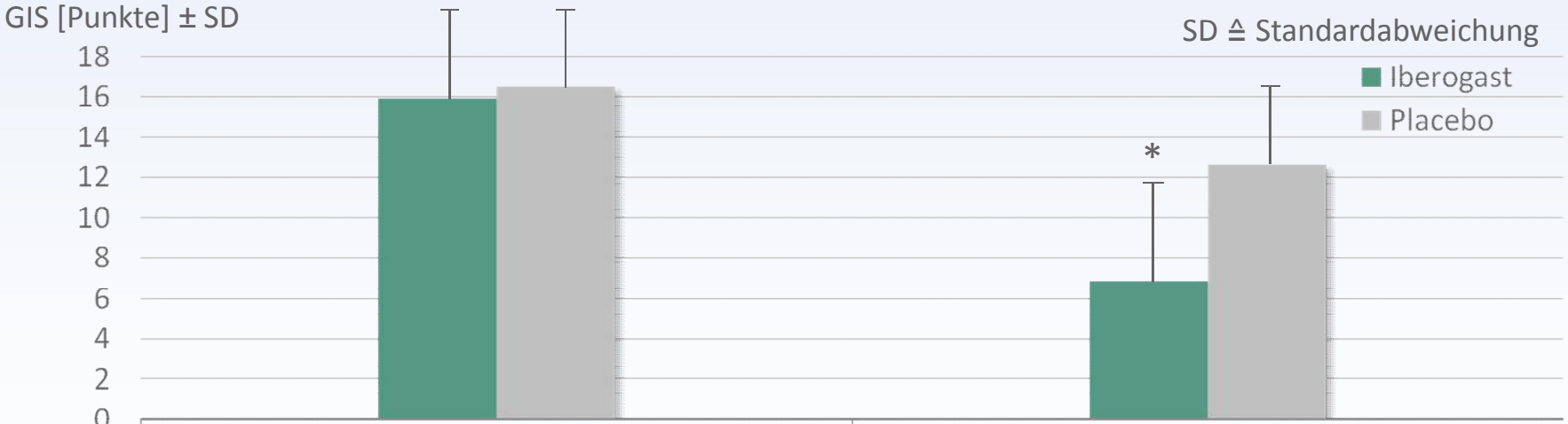
- 12 offene, klinische Prüfungen (FD/IBS)
- 3 Anwendungsbeobachtungen (FD; IBS; FD/IBS bei Kindern)

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Klinische Evidenz von Iberogast bei der Funktionellen Dyspepsie

Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert 14 Tage wash-out, 4 Wochen Therapie, gastrointestinaler Symptom-Score (GIS), n = 234



	Tag 0	Tag 28
Iberogast	15,9	6,8
Placebo	16,5	12,6

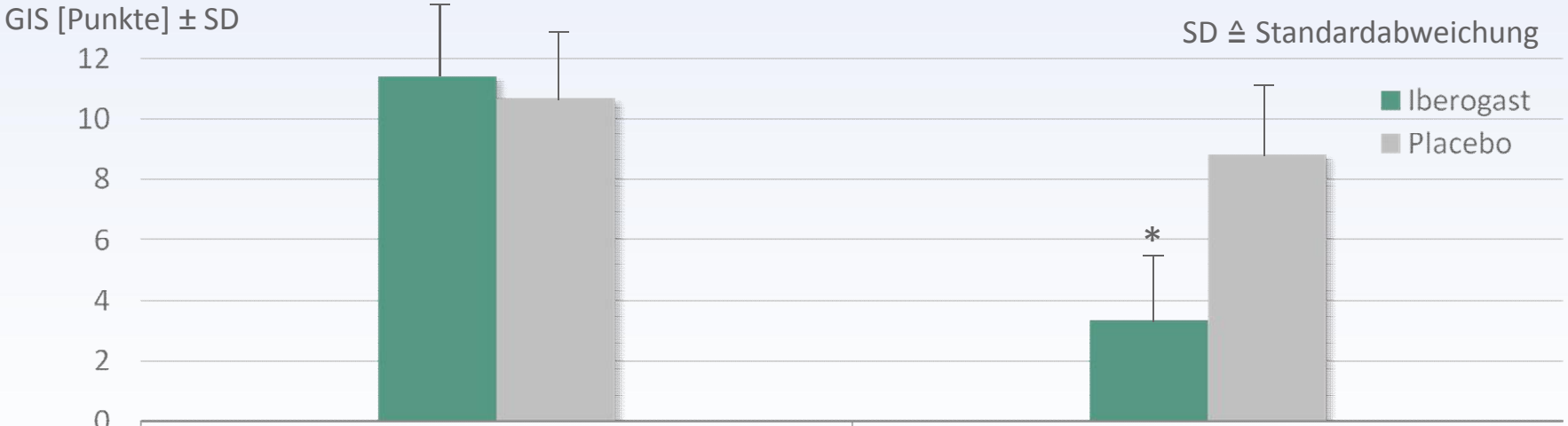
Buchert et al., Z Phytother 1994; 15: 24-25; * p<0,0001

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Klinische Evidenz von Iberogast bei der Funktionellen Dyspepsie

Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
7 Tage wash-out, 4 Wochen Therapie, n = 60



	Tag 0	Tag 28
Iberogast	11,4	3,3
Placebo	10,7	8,8

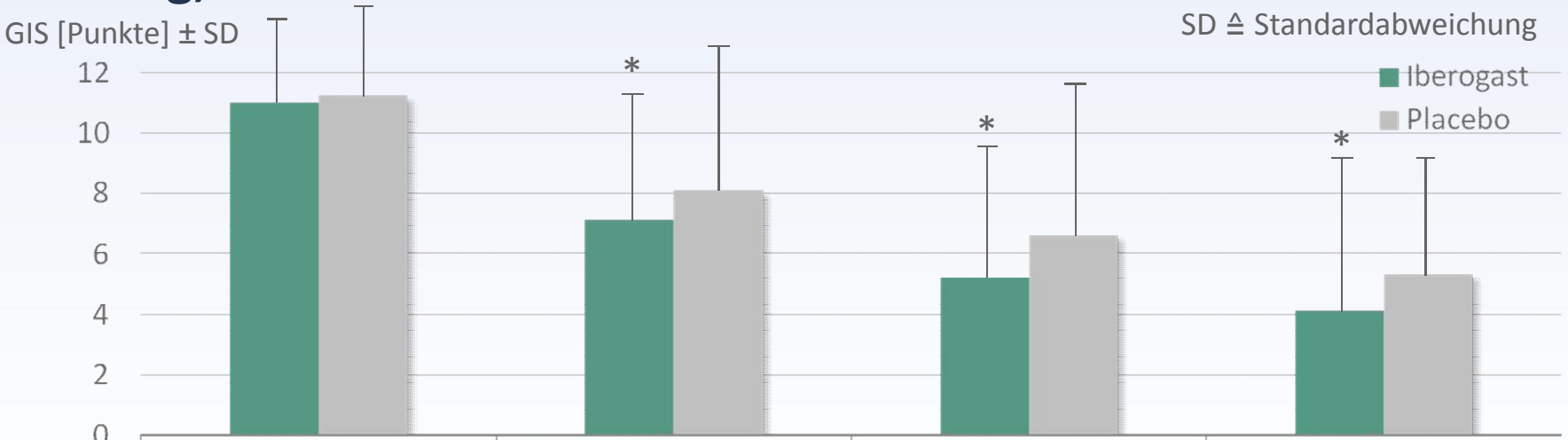
Madisch et al., Z Gastroenterol 2001, 39: 511-517; * p<0,001

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Klinische Evidenz von Iberogast bei der Funktionellen Dyspepsie

Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert 7 Tage wash-out, 8 Wochen Therapie, 6 Monate Nachbeobachtung, n = 308



	Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 56
Iberogast	11,0	7,1	5,2	4,1
Placebo	11,2	8,1	6,6	5,3

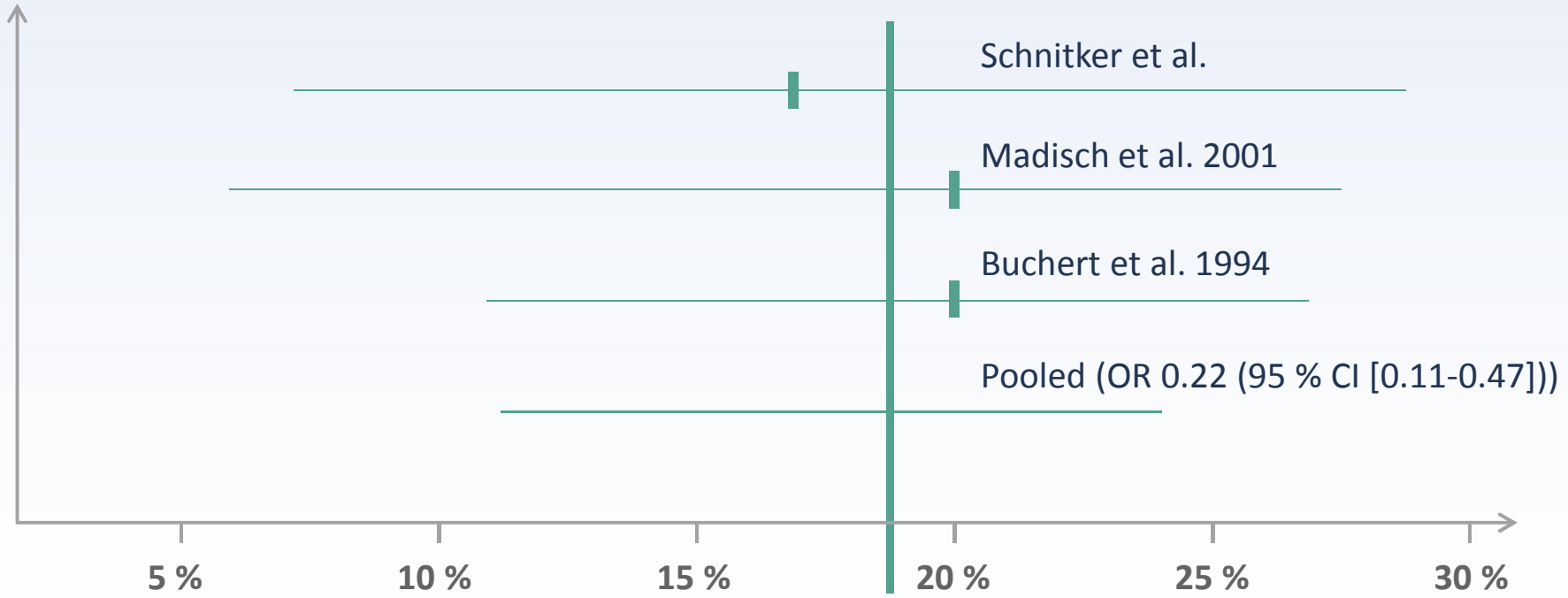
v. Arnim et al., Am J Gastroenterol 2007; 102: 1268-1275; * p<0,05

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Klinische Evidenz von Iberogast bei der Funktionellen Dyspepsie

Metaanalyse: Differenz in % bezüglich Reduktion dyspeptischer Symptome zwischen Iberogast und Placebo



Melzer et al., Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1279-1287

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Sicherheitsdaten zu Iberogast

Klinische Studie / Erhebung (Indikation)	Anzahl der mit Iberogast behandelten Patienten	Anzahl der Nebenwirkungs-meldungen in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Iberogast
6 kontrollierte Studien (funktionelle Dyspepsie, Reizdarm-Syndrom)	403	17
12 offene klinische Studien, 3 nichtinterventionelle Studien, 3 retrospektive Erhebungen (gastrointestinale Erkrankungen, FD, IBS)	6.143	6
Retrospektive Kohortenstudie (funktionelle Dyspepsie)	490	–
2 retrospektive Erhebungen mit Kindern bis zu 12 Jahren (funktionelle gastro-intestinale Erkrankungen)	43.311	–
Behandelte Patienten in Deutschland, Nebenwirkungsmeldungen (Spontanreports) seit Markteinführung	> 25.000.000	111

Ottillinger et al., WMW 2013, 163, 65

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- Helicobacter Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

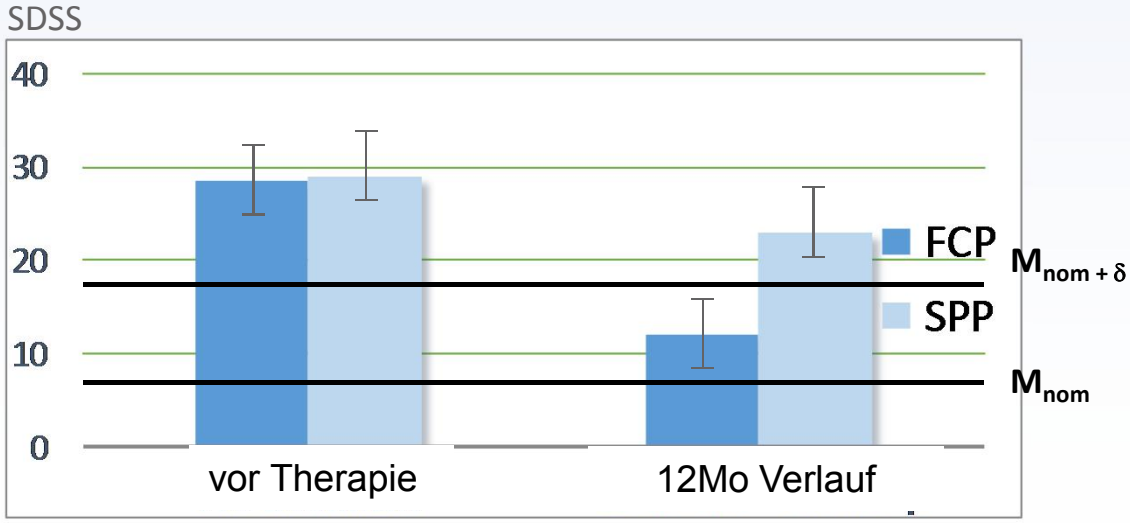
 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Psychotherapie bei funktioneller Dyspepsie

Soo S, et al. Cochrane Database Syst Rev.2001;(4):CD002301	(3 Studien, inadäquat)
Soo S, et al. Cochrane Database Syst Rev.2004;(3):CD002301	(4 Studien, inadäquat)
Soo S, et al. Am J Gastroenterol 2004 Sep;99(9):1817-22	(4 Studien, inadäquat)
Soo S, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD002301	(4 Studien, inadäquat)
Soo S, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD002301	(4 Studien, zurückgezogen)

Cheng et al. Flexible coping psychotherapy for functional dyspeptic patients: a randomized, controlled trial. Psychosom Med 2007; 69: 81-8.



Signifikanter Überlegenheit der Psychotherapie (FCP) über die Kontrolle (SPP = supportive Psychotherapie) auf die FD-Symptomschwere (SDSS) nach 12 Monaten.

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Psychotherapie bei funktioneller Dyspepsie (Forts):

- Schurman et al. A pilot study to assess the efficacy of **biofeedback-assisted relaxation training** as an adjunct treatment for pediatric functional dyspepsia associated with duodenal eosinophilia. J Pediatr Psychol 2010; 35: 837-47

→ **Entspannungstherapie ist "treatment as usual" überlegen**

- Hjelland et al. **Breathing exercises with vagal biofeedback** may benefit patients with functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1054-62

→ **"Breathing exercise" verbessert Symptome, fehlende Kontrollgruppe**

- Calvert et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using **hypnotherapy**. Gastroenterology 2002; 123: 1778-85

→ **Hypnotherapie ist supportiver Therapie und Medikation (Ranitidin) überlegen**

- Ma et al. Randomised clinical trial: an assessment of **acupuncture** on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 552-61

→ **Spezifische Akupunktur ist Scheinakupunktur und Medikation (Itopride) überlegen**

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Psychopharmaka-Studien bei funktioneller Dyspepsie

Author	Quelle	Substanz	Ergebnis
Talley 2012	CCT 33:523	Antidepressiva	Nur Studienprotokoll
Braak 2011	APT 34:638	Amitryptilin	Kein akuter Effekt
(Chen 2010	WJG 16:613	Domperidon (D2-Antagonist)	Effekt auf duodenalen Gallenreflux)*
Van Kerkhoven 2008	CGH 6:746	Venlafaxin	Kein Effekt
Hashash 2008	APT 27:1148	Flupenthixol + Melitracen (D1–D2)	Kurzzeitwirksamkeit
Mearin 2004	CCH 2:301	Levosulpiride vs. Cisaprid	So wirksam wie Cisaprid
Distrutti 2002	APT 16:613	Levosulpiride (D2-Antagonist)	Effekte auf Tonus, Perzeption, Symptome
Arienti et al. 1994	APT 8:631	Levosulpiride (D2-Antagonist)	Wirkung auf Magenentleerung

Insgesamt kein sicherer Nachweis wirksamer Behandlung der funktionellen Dyspepsie mittels Psychopharmaka

Levosulpiride: peripher wirksamer D2-Antagonist; * kein Psychpharmakon

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Funktionelle Dyspepsie

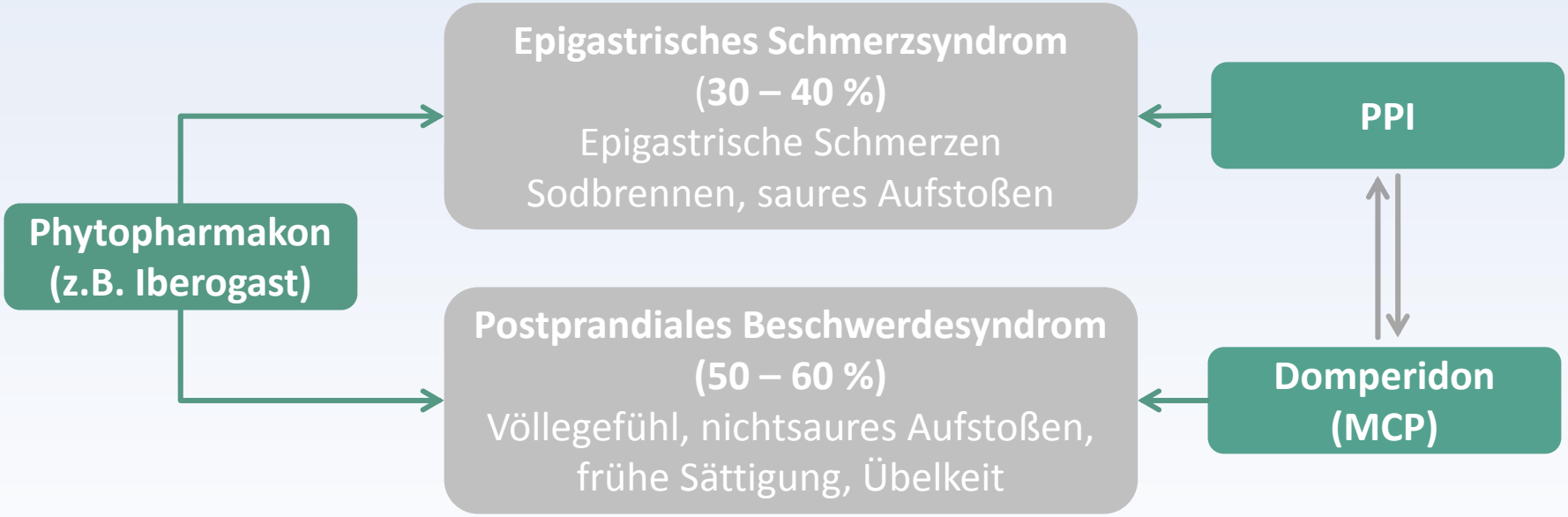
Modul 5 – **Therapie**

- Allgemeine Empfehlungen
- Helicobacter Eradikation
- Säureblocker
- MCP/Domperidon, Pirenzepin, Simethicon
- Phytopharmaka
- Psychotherapie
- Therapie-Algorithmus

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Therapie-Algorithmus der funktionellen Dyspepsie



- Hp-Eradikation kann bei Nachweis versucht werden
- Erfolg der probatorischen Therapie: 4 Wochen, PPI ausschleichen (!)
- Rezidiv: wiederholen, dann ggf. danach weiter als Bedarfsmedikation
- Refraktär: Medikament ändern, ggf. Kombination, Psychotherapie

 © 2013 Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.