

Probatorisch PPIs nur bei typischen Refluxbeschwerden

Chronischer Husten – Welchen Platz haben PPIs?

Chronischer Husten, meist definiert über einer Zeitdauer von >8 Wochen, ist ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Beschwerdebild. Je nach Studie und Definition wird die Prävalenz von chronischem Husten zwischen 3 und 40% angegeben (1–4). Zudem gilt chronischer Husten als das Symptom, für das am häufigsten ein ärztlicher Rat eingeholt wird und das daher mit einer hohen sozioökonomischen Belastung verbunden ist (5).

Epidemiologie und Pathogenese

Atiologisch kann eine Vielzahl von Erkrankungen für chronischen Husten verantwortlich sein. Eine tabakrauch-induzierte chronische obstruktive Pneumopathie (COPD), ein allergisches oder anstrengungsinduziertes Asthma bronchiale oder eine chronische Rhinosinusitis sind bekannte Auslöser eines chronischen Hustenleidens (Tab. 1). Neben der unerwünschten Nebenwirkung mancher Medikamente wie beispielsweise der ACE-Inhibitoren wird die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) als häufige Ursache eines persistierenden Hustens in der Literatur diskutiert. Die Häufigkeit, mit der chronischer Husten durch einen Reflux getriggert wird, schwankt je nach Publikation sehr erheblich zwischen 5–41% (6). Der gastroösophageale Reflux, im Volksmund auch als Sodbrennen bezeichnet, ist ein Zustand, bei dem saurer oder nicht-saurer Mageninhalt retrograd in den Ösophagus gelangt. Dabei kann es, wie im Montreal Konsens definiert, zur Entwicklung von charakteristischen Symptomen mit und ohne entsprechende Gewebsschädigung (Refluxösophagitis) kommen (7). Als «typische» Symptome werden retrosternales und epigastrisches Brennen sowie Regurgitationen angesehen. Gelegentlich können aber auch sogenannte «atypische» Symptome wie Heiserkeit, chronischer Husten oder Thoraxschmerzen durch einen Reflux getriggert werden (Tab.2) (8). Der genaue pathologische Mechanismus, über den eine gastroösophageale Refluxerkrankung zu einem chronischen Hustenleiden führen kann, wird kontrovers diskutiert. Es besteht einerseits die Theorie der endobronchialen Mikroaspiration von Refluxat, die zu einer Reizung des Larynx aber auch der trachealen sowie bronchialen Schleimhaut mit entsprechender Hustensymptomatik führen kann. Diese in der Vergangenheit als klar angenommene Hypothese findet in neueren Studien wenig Grundlage. So konnte beispielsweise kein Unterschied in der Konzentration des Aspirationsmarkers Pepsin im Sputum von Patienten mit chronischem Husten im Vergleich zu dem von gesunden Kontrollpatienten gefunden werden (9, 10). Auch konnte gezeigt werden, dass trotz häufiger zeitlicher Assoziation von Reflux mit den Hustenanfällen das Refluxat in der Regel nur den distalen Ösophagus erreicht, nicht jedoch in die proximalen Speiseröhrenabschnitte gelangt (11). Dabei ist auch erwähnenswert, dass Patienten mit Verdacht auf refluxgetriggerten chronischen Husten in der Regel keine pathologische Säureexposition des Ösophagus in der kombinierten



Dr. med. Daniel Runggaldier
Zürich



PD Dr. med. Daniel Pohl
Zürich

24h-Impedanz-pH-Metrie und auch keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer erosiven Refluxösophagitis aufweisen (12). Basierend auf diesen Daten ist also eher davon auszugehen, dass Refluxereignisse im distalen Ösophagus, unabhängig ob sauer oder nicht sauer, über einen hypersensitiven ösophagobronchialen Reflexbogen sowie entsprechende zentrale Prozesse zu einer Triggerung von Hustenanfällen führen. Auf molekularer Basis wird dies dadurch erklärt, dass einerseits die Säureexposition der ösophagealen Mucosa über eine Aktivierung von spezifischen Rezeptoren wie dem TRPV1 und andererseits die nicht-sauren Refluxereignisse via dehnungsinduzierte Mechanismen zu einer Stimulierung der afferenten Vagusfasern führen können (13).

Diagnostisches Vorgehen – Identifizierung einer zugrundeliegenden Refluxerkrankung

Aktuelle Positionspapiere empfehlen bei Diagnostik und Therapie des chronischen Hustens einen systematischen Ansatz (14–17). In einem ersten Schritt sollte eine genaue Anamnese erfolgen, um die wichtigsten Ursachen eines chronischen Hustenleidens wie beispielsweise eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Hinweise auf eine Rhinosinusitis oder ein Refluxgeschehen (typische/atypische Symptome) zu evaluieren. Nicht vergessen werden dürfen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise durch ACE-Inhibitoren ausgelöst. In diesem Rahmen sollte auch Alarmsymptomen wie Gewichtsverlust oder Hämoptyse, die auf eine schwerwiegendere Erkrankung hindeuten, besondere Beachtung geschenkt werden.

TAB. 1 Ursachen eines chronischen Hustens	
Häufige Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Bronchiektasen • Arzneistoff vermittelt (e.g.: ACE Hemmer) • Gastroösophagealer Reflux
Seltene Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankungen • Eosinophile Bronchitis

TAB. 2 Gastroösophagealer Reflux		
	Symptomatik	Gewebsschädigung
Typische, ösophageale Manifestation	<ul style="list-style-type: none"> • Retrosternales Brennen • Saures Aufstossen • Epigastrisches Brennen • Dysphagie 	<ul style="list-style-type: none"> • Refluxösophagitis
Atypische, extraösophageale Manifestation	<ul style="list-style-type: none"> • Chronischer Husten • Chronische Heiserkeit • Globusgefühl • Dysphagie 	<ul style="list-style-type: none"> • Laryngitis • Pharyngitis • Dentale Erosionen
Alarmsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Hämatemesis • Hämoptysis 	

Besteht der Verdacht auf eine spezifische Ursache des chronischen Hustens, kann im Folgenden eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden: Bei einem Anhalt auf eine asthmatische Genese oder eine COPD kann mittels Lungenfunktionstestung ggf. auch in Kombination mit einem Methacholintest Klarheit geschaffen werden. Eine chronische Rhinosinusitis, die mit einem «Post Nasal Drip» einhergehen kann, ist HNO-ärztliches Spezialgebiet. Ein möglicherweise refluxgetriggelter chronischer Husten sollte hingegen erst dann diskutiert werden, wenn gleichzeitig auch refluxtypische Symptome wie retrosternales Brennen oder saures Aufstossen angegeben werden (1). Fehlt jedoch diese typische Refluxsymptomatik, gestaltet sich die weitere diagnostische Absicherung problematischer: Hier kann zwar zur weiteren Diagnosesicherung die Durchführung einer hochauflösenden Ösophagusmanometrie und anschliessend einer kombinierten 24h-Impedanz-pH-Metrie erwogen werden. Die Manometrie ist dabei notwendig, um neben der Evaluation von ösophagealen Motilitätsstörungen auch die genaue Position für die pH Elektrode zu ermitteln, die 5 cm oberhalb des unteren Ösophagusphinkters platziert wird. Studien konnten hierbei allerdings zeigen, dass Patienten mit chronischem Hustenleiden keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Ausmasses von saurem und nicht saurem Refluxes im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufweisen (10) – eine Tatsache, die möglicherweise dem hypersensitiven ösophagobronchialen Reflux geschuldet ist. Damit verbunden und ebenso problematisch konnte auch gezeigt werden, dass eine 24h-Impedanz-pH-Metrie nur einen schlechten prädiktiven Aussagewert für das Ansprechen von chronischem Husten auf eine säuresuppressive Therapie aufweist (10). Dennoch erlaubt die 24h-Impedanz-pH-Metrie Aussagen über die ösophageale Refluxatexposition (auch distal) und die Assoziation von Refluxepisoden mit Hustenattacken. Insgesamt gilt, dass bei einer Vielzahl von Patienten mit chronischem Husten kein pathologisches Korrelat gefunden werden kann oder dass nur ein leichter auslösender Faktor (unter anderem ein geringer Reflux mit einem hypersensitiven Reflexbogen) besteht, der zu einer Chronifizierung der Hustenproblematik beiträgt. Aus diesem Grund ist vor allem in der pneumologischen Literatur das Konzept der Husten-Hypersensitivität ein weiter evolvierendes Feld.

Therapie – Stellenwert der Behandlung einer Refluxerkrankung

Bei Patienten mit einem chronischen Husten sollte je nach identifizierter Ursache eine Behandlung entsprechend den publizierten Richtlinien oder Empfehlungen erfolgen. Besteht der Verdacht auf eine medikamenteninduzierte Genese, so ist hingegen eine Umstellung oder ein Absetzen des Arzneistoffes erforderlich. Das

bekannteste Beispiel hierfür ist der erwähnte ACE-Inhibitor, der bei trockenem Reizhusten auf einen Angiotensinrezeptorblocker mit günstigerem Nebenwirkungsprofil umgestellt werden kann. Im Folgenden soll der Fokus jedoch vor allem auf die therapeutischen Möglichkeiten und Empfehlungen eines refluxassoziierten chronischen Hustenleidens gerichtet werden: Davor sollten 2 Fragestellungen in den Vordergrund gerückt werden:

- 1.) Kann eine Therapie des gastroösophagealen Refluxes einen chronischen Husten verbessern oder gar vollständig beseitigen?
- 2.) Gibt es klinische Kriterien, die eine Vorhersage über das Ansprechen des chronischeren Hustens auf eine Therapie des Refluxes ermöglichen?

Insgesamt ist die in der Literatur vorhandene Datenlage dazu dünn, sodass vielfach keine endgültige Antwort der oben aufgeworfenen Fragen anhand von soliden Daten möglich ist. Die Mehrzahl der Therapieempfehlungen und Richtlinien basieren daher auf Expertenmeinungen bzw. entsprechenden Expertenpanels (14).

In einem ersten Schritt sollte bei Verdacht auf einen refluxgetriggerten chronischen Husten ein konservativer Ansatz angestrebt werden: So könnten Patienten durch eine Vermeidung von Mahlzeiten unmittelbar vor der Nachtruhe sowie einer Hochlagerung des Oberkörpers beim Schlafen profitieren. Eine Umstellung der Diät sowie eine Gewichtsreduktion können speziell bei adipösen Patienten zu einer Milderung der refluxassoziierten Symptomatik führen (14).

Haben die Patienten gleichzeitig mit dem chronischen Husten auch typische Refluxbeschwerden wie retrosternales Brennen oder Aufstossen, kann eine säurehemmende Therapie mit einem PPI versucht werden. Zwar konnte in einer grossen retrospektiven Studie keine Wirkung einer säurehemmenden Therapie bei chronischem Husten im Allgemeinen aufgezeigt werden. In einer Subgruppenanalyse ergab sich jedoch ein knapp positiver Effekt einer PPI Therapie bei chronischem Husten mit gleichzeitig vorhandenen typischen Refluxsymptomen (14, 18). Dabei ist jedoch zu betonen, dass eine säurehemmende Therapie eine Zeitdauer von bis zu 3 Monaten für ein Ansprechen erforderlich machen kann (19).

Erweist sich eine solche PPI Therapie als wirkungslos, sollte bei allfälliger Diskussion eines operativen Eingriffes eine hochauflösende Manometrie mit einer anschliessenden 24h-pH-Metrie durchgeführt werden: Nur im Falle einer pathologischen Säureexposition des distalen Ösophagus mit gleichzeitig unauffälliger ösophagealer Peristaltik oder einer klaren Symptomassoziation (>50%) für saure- und/oder nicht-saure Refluxepisoden mit Hustenepisoden sollte eine Evaluierung einer operativen Antirefluxtherapie angedacht werden.

Ergibt sich der Anhalt auf eine relevante ösophageale Motilitätsstörung (major motility disorder) oder eine unauffällige Säureexposition im distalen Ösophagus, ist von einer chirurgischen Intervention aufgrund des nicht akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnisses abzusehen (20). Eine besondere Risikogruppe stellen Patienten mit Motilitätsproblemen (Störung der Magenentleerung) oder mit Status nach Lungentransplantation dar. So konnte beispielsweise das Vorliegen eines gastroösophagealen Refluxes als Risikofaktor für eine Abstossung bzw. Erkrankung des Lungentransplantats identifiziert werden (21, 22). In diesem Zusammenhang konnten auch Gallensäuren, die als Aspirationsmarker bekannt sind, in höherer Konzentration in der bronchoalveolären Lavage von lungentransplantierten Patienten mit akuter Abstossungsreaktion nachgewiesen werden (23). Interessanterweise wurde in neuen Studien ein verbessertes Lungentransplantatüberleben durch eine prophylaktische Antirefluxoperation vor

oder kurz nach der Transplantation beobachtet, nicht jedoch durch eine PPI Therapie (24), sodass bei diesen Patienten auch dem nicht-sauren Reflux eine wichtige pathologische Rolle zugeschrieben wird. In jedem Falle sollte für dieses spezielle Patientengut früh eine gastrointestinale Funktionsdiagnostik in einem hochspezialisierten Zentrum erfolgen, um den allfälligen Zusammenhang zwischen Reflux und einer Verschlechterung der Lungenfunktion zu evaluieren.

Zusammenfassung

Chronischer Husten ist ein Symptom mit hoher Prävalenz und klinischer Relevanz. Zahlreiche Krankheitsbilder können sich dahinter verbergen wie beispielsweise eine obstruktive bzw. asthmatische Erkrankung, eine chronische Rhinosinusitis oder eine gastroösophageale Refluxerkrankung. Die diagnostische Abklärung der zugrundeliegenden Ätiologie folgt dabei einem systematischen Ansatz. Besteht der Verdacht auf einen refluxassoziierten chronischen Husten kann eine hochauflösende Manometrie mit anschliessenden kombinierten 24h-Impedanz-pH-Metrie durchgeführt werden. Diesbezüglich sollte jedoch beachtet werden, dass bei refluxgetriggertem chronischen Husten häufig keine erhöhte Säureexposition oder Anzahl an nicht sauren Refluxereignissen zu detektieren ist – eine Tatsache, die vermutlich eher auf einen hypersensitiven ösophagobronchialen Reflex und weniger auf Aspirationsereignisse selbst zurückgeführt werden kann. Zudem besitzt die ösophageale 24h-Impedanz-pH-Metrie nur einen schlechten prädiktiven Aussagewert in Bezug auf das Ansprechen auf eine säurehemmende Therapie. Ebenso wie die Diagnostik gestaltet sich auch die Therapie des refluxgetriggerten chronischen Hustens als problematisch. In jedem Falle sollten konservative Massnahmen wie eine Umstellung der Diät oder eine Hochlagerung des Oberkörpers beim Schlafen versucht werden. Nur bei gleichzeitig vorhandenen typischen Refluxbeschwerden wie ret-

rosteriales Brennen oder saures Aufstossen ist eine versuchsweise Verabreichung von einem PPI für einen Zeitraum von 3 Monaten empfohlen. Eine operative Antirefluxtherapie sollte hingegen nur bei nachgewiesener pathologischer Säureexposition des Ösophagus und/oder klarer Symptomassoziation sowie begleitend typischen Refluxsymptomen in Erwägung gezogen werden.

Dr. med. Daniel Runggaldier

PD Dr. med. Daniel Pohl

Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Daniel.Pohl@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** PD Dr. D. Pohl hat Vortragstätigkeit unterstützt durch Astra Zeneca, Dr. med. D. Runggaldier keine Interessenskonflikte deklariert.

Take-Home Message

Der gastroösophageale Reflux ist differentialdiagnostisch als Ursache eines chronischen Hustenleidens in Betrachtung zu ziehen. Dabei sollte jedoch speziell folgenden Punkten eine besondere Beachtung geschenkt werden:

- ◆ Das Ausmass der Säureexposition des distalen Ösophagus besitzt nur einen geringen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine PPI Therapie
- ◆ Eine PPI Therapie ist nur dann vielversprechend, wenn gleichzeitig auch typische Refluxsymptome vorliegen
- ◆ Eine Antireflux-Operation sollte nur bei nachgewiesener pathologischer Säureexposition und/oder positiver Symptomassoziation in Erwägung gezogen werden

Literatur:

- 1 Ford, A. C., Forman, D., Moayyedi, P. & Morice, A. H. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 61, 975-979, doi:10.1136/thx.2006.060087 (2006).
- 2 Fuller, R. W. & Jackson, D. M. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 45, 425-430 (1990).
- 3 Loudon, R. G. & Brown, L. C. Cough frequency in patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 96, 1137-1143, doi:10.1164/arrd.1967.96.6.1137 (1967).
- 4 Cullinan, P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med* 86, 143-149 (1992).
- 5 Schappert, S. M. & Burt, C. W. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02. *Vital Health Stat* 13, 1-66 (2006).
- 6 Morice, A. H. & Kastelik, J. A. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 58, 901-907 (2003).
- 7 Vakil, N. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 101, 1900-1920; quiz 1943, doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x (2006).
- 8 Vakil, N. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 101, 1900-1920; quiz 1943, doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x (2006).
- 9 Grabowski, M. et al. Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir Med* 105, 1257-1261, doi:10.1016/j.rmed.2011.04.015 (2011).
- 10 Decalmer, S. et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest* 142, 958-964, doi:10.1378/chest.12-0044 (2012).
- 11 Smith, J. A. et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 139, 754-762, doi:10.1053/j.gastro.2010.06.050 (2010).
- 12 Ing, A. J., Ngu, M. C. & Breslin, A. B. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 46, 479-483 (1991).
- 13 Xu, X., Yu, L., Chen, Q., Lv, H. & Qiu, Z. Diagnosis and treatment of patients with non-acid gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *J Res Med Sci* 20, 885-892, doi:10.4103/1735-1995.170625 (2015).
- 14 Kahrilas, P. J. et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 150, 1341-1360, doi:10.1016/j.chest.2016.08.1458 (2016).
- 15 Morice, A. H., McGarvey, L., Pavord, I. & British Thoracic Society Cough Guideline, G. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 61 Suppl 1, i1-24, doi:10.1136/thx.2006.065144 (2006).
- 16 Morice, A. H. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 24, 481-492, doi:10.1183/09031936.04.00027804 (2004).
- 17 Smith, J. A. & Woodcock, A. Chronic Cough. *The New England journal of medicine* 375, 1544-1551, doi:10.1056/NEJMc1414215 (2016).
- 18 Kahrilas, P. J., Howden, C. W., Hughes, N. & Molloy-Bland, M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 143, 605-612, doi:10.1378/chest.12-1788 (2013).
- 19 Irwin, R. S. & Madison, J. M. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-oesophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 15, 261-266 (2002).
- 20 Kahrilas, P. J. et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 135, 1383-1391, 1391 e1381-1385, doi:10.1053/j.gastro.2008.08.045 (2008).
- 21 Hadjilias, D. et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 17, 363-368 (2003).
- 22 Lo, W. K., Burakoff, R., Goldberg, H. J., Feldman, N. & Chan, W. W. Pre-transplant impedance measures of reflux are associated with early allograft injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 34, 26-35, doi:10.1016/j.healun.2014.09.005 (2015).
- 23 Blondeau, K. et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 31, 707-713, doi:10.1183/09031936.00064807 (2008).
- 24 Lo, W. K., Goldberg, H. J., Wee, J., Fisichella, P. M. & Chan, W. W. Both Pre-Transplant and Early Post-Transplant Antireflux Surgery Prevent Development of Early Allograft Injury After Lung Transplantation. *J Gastrointest Surg* 20, 111-118; discussion 118, doi:10.1007/s11605-015-2983-0 (2016).