

# Achalasie durch Umstellung der antihypertensiven Medikation?

Berichtersteller: Apotheker Lutz Engelen, Grenzland-Apotheke, Herzogenrath  
 Lektor: Prof. Dr. Georg Kojda, Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract: A 58 year old female with chest pain and mild hypertension, who received oral vasodilator therapy in addition to atenolol, experienced the onset of symptomatic achalasia when her medication was changed so that nifedipine, isosorbide dinitrate and sublingual glycerol trinitrate were replaced by ramipril/hydrochlorothiazide. We discuss whether this change of pharmacotherapy might have precipitated achalasia and briefly review current treatment options for achalasia in this patient.

## Fallbeschreibung

**Soziales Umfeld:** Vor ihrer Pensionierung arbeitete Frau K. als Angestellte beim Finanzamt Aachen. Mit 58 Jahren nutzte sie die Gelegenheit, in vorzeitigen Ruhestand zu gehen. Frau K. ist verheiratet und betreut mit Unterstützung ihres Mannes ihre schwerstkranke, an Osteoporose leidende Mutter, die im gleichen Haus eine eigene Etage bewohnt. Das Ehepaar K. hat eine Tochter, die berufsbedingt nicht mehr im Elternhaus wohnt, jedoch intensiv den Kontakt mit der Familie pflegt.

Patientendaten	
Alter	61 Jahre
Größe	158 cm
Gewicht	58 kg
Blutdruck	145-65 mmHg (Messung 20.00 Uhr)
Blutzucker	138 mg/dL (postprandial. 60 min)
Cholesterin	228 mg/dL
Bekannte Allergien	Kontaktallergie auf Nickel
Bekannte Arzneiprobleme	keine
Koronare Ereignisse	keine
Vorerkrankungen	Hypothyreose, Hypercholesterinämie, Hypergammaglobulinämie, Hypertonie, Achalasia, stark osteoporosegefährdet

## Historie der Erkrankung und der Therapie

Im Jahr 1991 hat sich Frau K. wegen krampfartiger Schmerzen im Brustbereich in ärztliche Behandlung begeben. Das Ergebnis der Untersuchung (inkl. Herzkatheteruntersuchung) ergab die Diagnose Hypertonie. Die Beschwerden erklärte man als Folge des Bluthochdrucks. Die eingeleitete medikamentöse Therapie ist in **Tabelle 1** dargestellt. Bis zu ihrer Pensionierung im Februar 2002 blieb Frau K. relativ beschwerdefrei. Aus nicht bekannten Gründen wurde genau in dieser Zeit die medikamentöse Therapie umgestellt (siehe **Tabelle 2**). Schlagartig mit der Umstellung traten die krampfartigen Schmerzen im Brustbereich wieder auf. Die Nahrungsaufnahme war gestört und steigerte sich bis zum Erbrechen der aufgenommenen Speise. Frau K. hat nach Februar 2002 einen Gewichtsverlust von etwa 22 kg erlitten. Eine im November 2003 eingeleitete Eigentherapie mit Buscopan® Drg. zeigte leichten Erfolg.

Fertigarzneimittel	Dosierung
Atenolol 50	1 x 1
Nifedipin ret. 20 mg	3 x 1
IS 5 Mono 20	2 x 1
L-Thyroxin 50	1 x 1
Oedemase	1 x 1
Zantic 300	1 x 1
Nitrolingual Spray	bei Bedarf

**Tabelle 1:** Arzneitherapie von 1991 bis Februar 2002

Fertigarzneimittel	Dosierung
Delix 2,5 plus	1 x 1
L-Thyroxin 50	1 x 1
Atenolol 50	1 x 1
Omepr 40	1 x 1
Simvahexal 20	1 x 1
Calcimagon D3	2 x 1

**Tabelle 2:** Arzneitherapie seit Februar 2002

Erst der Besuch bei einem Gastroenterologen im April 2004 erbrachte die Diagnose der **Achalasia**. Der Versuch, diese Erkrankung medikamentös zu therapieren, blieb jedoch aus. Mittlerweile hat die Akzeptanz der Erkrankung dazu geführt, dass Frau K. innerhalb der letzten Monate etwa 4 kg wieder zugenommen hat. Einem auftretenden Krampf begegnet sie durch Trinken kalten Leitungswassers. Es wurde keine weitere Therapie der Achalasia eingeleitet.

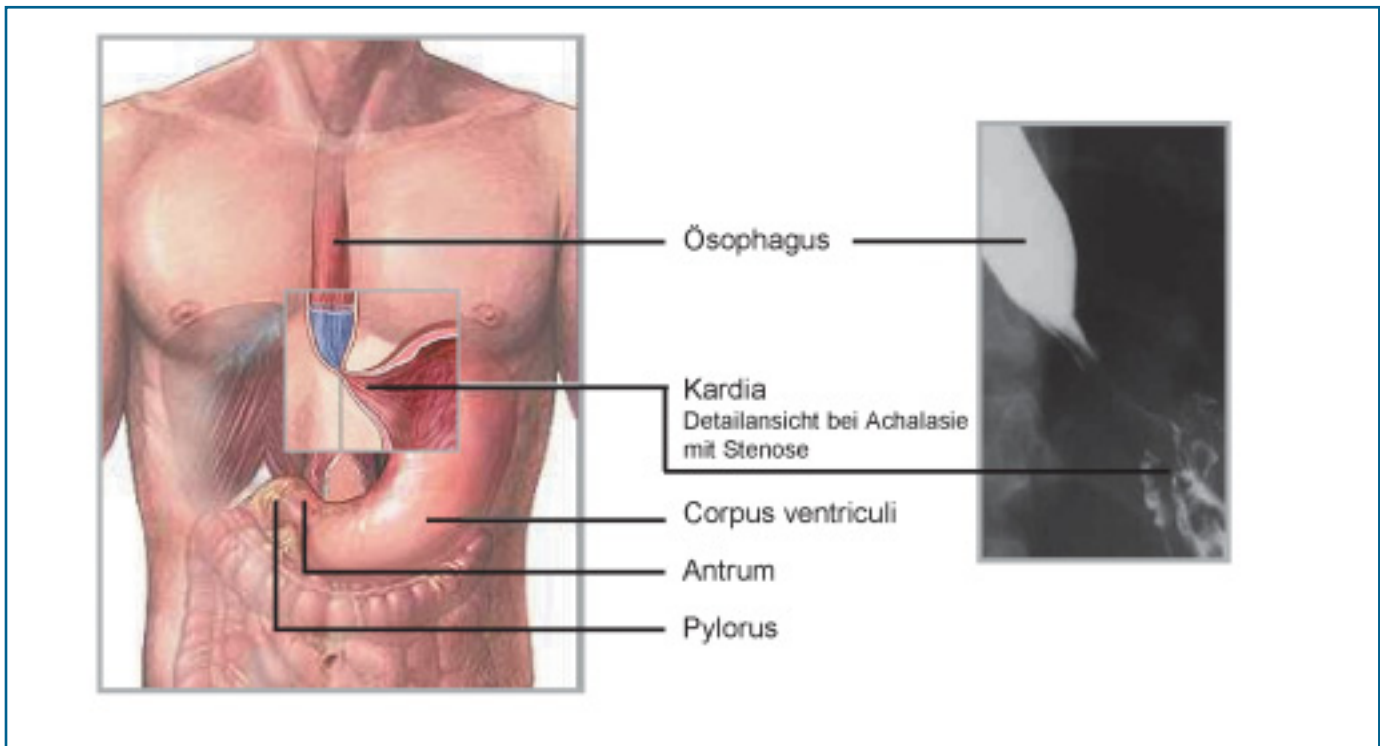
## Fragen:

- 1) Könnte die Umstellung der Medikation im Jahr 2002 zur Exazerbation der Achalasia geführt haben?
- 2) Welche therapeutischen Maßnahmen könnten zur Behandlung der Achalasia ergriffen werden?

## Antworten

**Zu 1:** Sowohl Nifedipin als auch Glyceroltrinitrat können bei sublingualer Gabe ca. 30 min vor dem Essen zur Dämpfung der Dysphagiesymptomatik bei leichten Formen der Achalasia initial eingesetzt werden (z.B. zur Überbrückung). Die Wirkung beruht auf der Relaxation der glatten Muskulatur, die zu einer Senkung des Tonus im unteren Ösophagusphinkter führt (1). Allerdings ist die Wirkung nur schwach ausgeprägt, lässt im Verlauf einer Therapie nach und tritt nur bei etwa jedem zweiten Patienten auf (2,3). Auch wenn es wenig wahrscheinlich ist, lässt sich nicht ausschließen, dass die Umstellung der Medikation unter Verzicht auf Nifedipin und organische Nitrate zum Auftreten der Symptomatik geführt hat. Möglich wäre, dass eine beginnende Achalasia wegen der Einnahme dieser Arzneistoffe nicht bzw. nur wenig symptomatisch war.

**Zu 2:** Die Achalasia ist eine seltene Dysphagie mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3–1/100.000. Die Ätiologie ist unbekannt. Etwa 50 % der Patienten weisen Autoantikörper gegen Neuronen des Plexus myentericus auf (4). Die Achalasia verläuft progressiv und ist nicht heilbar. Sie ist durch eine Motilitätsstörung des unteren Ösophagusphinkters mit Aperistaltik, erhöhtem Ruhetonus und eingeschränkter Relaxationsfähigkeit gekennzeichnet. In der Folge kommt es oft zu einer Dilatation des Ösophagus. Typische Symptome sind Schluckstörungen, Völle- und Druckgefühl sowie Krampfschmerz in der Brust, Erbrechen und Gewichtsverlust. Der erhöhte Bakterienbefall des Ösophagus (Motilitätsstörung) kann zur Ausbildung von Pneumonien führen. Auch die Gefahr der Entwicklung von malignen Tumoren ist erhöht (5).



**Abbildung: Schematische und Kontrastmitteldarstellung der Achalasie**

Bei Achalasie liegt ein hoher Muskeltonus im unteren Ösophagussphinkter vor, der die Passage der Nahrung am Übergang (Kardia) des Ösophagus in den Magen be- bzw. verhindert. Links ist eine schematische Teilansicht eingeblendet, rechts eine Kontrastmitteldarstellung wiedergegeben. Typische Symptome sind Schluckstörungen, Erbrechen und Krampfschmerz in der Brust (Abbildungen nach: www.pennhealth.com).

Die sublinguale präprandiale **Pharmakotherapie** mit Kalziumantagonisten wie Nifedipin und Nitraten wie Glyceroltrinitrat oder Isosorbidmononitrat (siehe oben) ist insgesamt nur schwach wirksam, kann aber bei einem Teil der Patienten vorübergehend Linderung bringen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von **Botulinumtoxin**, welches allerdings lokal in den Sphinkter injiziert werden muss (keine Zulassung für diese Indikation in Deutschland). Hierbei sind oft mehrere Injektionen notwendig. Botulinumtoxin zerstört cholinerge Nervenendigungen irreversibel und wirkt daher über mehrere Monate. Langzeitergebnisse (>1 Jahr) zur Effektivität der Therapie fehlen bislang. Auch wegen möglicher schwer wiegender Zwischenfälle wie tödlichem Herzstillstand (6) und Harnverhaltung (7), die in zwei Einzelfällen berichtet wurden, gilt Botulinumtoxin als **Reservetherapie**.

Die wichtigsten Verfahren zur Behandlung der Achalasie sind die Ballondilatation, eine pneumatische Dilatation mittels geführtem Ballonkatheter, und die Myotomie nach Heller, ein chirurgischer Eingriff, bei welchem die Muskulatur durchtrennt wird (4,5). Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie zur **Ballondilatation** an 153 Patienten (54,2 % Frauen) im mittleren Alter von 51,7 Jahren berichtet über eine initiale Erfolgsquote von 89,5 % (8). Dabei sank der mittlere Druck im unteren Ösophagussphinkter von 29,2 mmHg auf 12,4 mmHg, ohne die Motilität zu beeinflussen. Damit war eine nahezu vollständige Freiheit von Symptomen ( $\leq 1$  Episode von Dysphagie oder Brustschmerz pro Woche) verbunden. Dieser günstige Effekt war bei der Hälfte der Patienten noch nach einem Zeitraum von 11 Jahren (Median 131 Monate) nachweisbar. Als wichtigste Risiken benannten die Autoren ösophagale Perforation (ca. 0,5 %), Schleimhautläsionen (4,2 %) und Sodbrennen (2 %). Die **Myotomie nach Heller** ist ebenfalls ein gut etabliertes Verfahren mit ähnlicher Effektivität, aber höherem Risiko für den Patienten, wobei Langzeitergebnisse für einen Zeitraum von 7,2 Jahren vorliegen (4). Die Myotomie kann auch laparoskopisch durchgeführt werden.

#### Zusatzhinweise

Die jetzige Medikation von Frau K. gibt Anlass zu einigen Einnahmehinweisen. Da Kalziumkarbonat die Resorption von L-Thyroxin vermindern kann, wird empfohlen, Calcimagon D3 mindestens **2 Stun-**

**den nach L-Thyroxin**, also am besten mittags, einzunehmen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung einiger Arzneimittel bei Achalasie **kontraindiziert** ist. Hierzu zählt z.B. das Osteoporosemittel **Alendronsäure**. Wirkstoffe mit anticholinerg Haupt- bzw. Nebenwirkung können die Achalasympptomatik verstärken und sollten nicht oder nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Hierzu zählen u.a. die auch in der Selbstmedikation vielseitig eingesetzten älteren H<sub>1</sub>-Antihistaminika wie **Diphenhydramin**, **Doxylamin** oder **Meclozin**.

Schließlich sollte bei einer eventuell notwendigen systemisch angewendeten antimykotischen oder antibiotischen Therapie darauf geachtet werden, dass Conazole (**Itraconazol**, **Ketokonazol**) und Makrolide (**Erythromycin**, **Clarithromycin** und **Roxithromycin**) mit den derzeit eingenommenen Arzneistoffen Simvastatin und Omeprazol interagieren. Dabei kommt es zu einer gegenseitigen Erhöhung der Bioverfügbarkeit der Kombinationspartner. Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Conazolen bzw. Makroliden ist kontraindiziert.

#### Literatur

1. Traube M, Dubovik S, Lange RC, McCallum RW. The role of nifedipine therapy in achalasia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1259-1262.
2. Spiess AE, Kahrilas PJ. Treating achalasia: from whalebone to laparoscope. *JAMA* 1998;280:638-642.
3. Bortolotti M. Medical therapy of achalasia: A benefit reserved for few. *Digestion* 1999;60:11-16.
4. Prakash C, Clouse RE. Esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:379-386.
5. Achem SR, Devault KR. Dysphagia in aging. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:357-371.
6. Malnick SD, Metchnik L, Somin M, Bergman N, Attali M. Fatal heart block following treatment with botulinum toxin for achalasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3333-3334.
7. Khurana V, Nehme O, Khurana R, Barkin JS. Urinary retention secondary to detrusor muscle hypofunction after botulinum toxin injection for achalasia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3211-3212.
8. Karamanolis G, Sgouros S, Karatzias G, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:270-274.