

Gastroösophageale Refluxkrankheit

T. Frieling



Definition

Eine **gastroösophageale Refluxkrankheit** [GERD] liegt vor, wenn ein gesteigerter gastroösophagealer Reflux zu einem erhöhten Risiko für organische Komplikationen und/oder aufgrund der Refluxsymptome zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt. Manifestationen der GERD sind die **nicht-erosive Refluxkrankheit** [NERD] ohne endoskopische Läsionen, die **erosive Refluxkrankheit** [ERD] mit Nachweis entzündlicher ösophagealer Schleimhautveränderungen, der **Barrett-Ösophagus** und extraintestinale Manifestationen. Überlappungen von NERD mit dem hypersensitiven Ösophagus, der funktionellen Dyspepsie bzw. dem Reizdarmsyndrom sind möglich.

Epidemiologie, Sozioökonomie, natürlicher Verlauf

Die Prävalenz von GERD liegt bei 10–20 %, wobei die Inzidenz für alle Manifestationsformen zunimmt. NERD ist mit einem geschätzten Anteil von 60 % die häufigste Manifestationsform von GERD. Die Prävalenz von GERD ist nicht altersspezifisch und zwischen Männern und Frauen vergleichbar. Demgegenüber überwiegt beim Barrett-Ösophagus das männliche Geschlecht. Die unkomplizierte GERD hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung, auch nicht beim Barrett-Ösophagus. Das Ausmaß der Beschwerden bzw. die Einschränkung der Lebensqualität ist zwischen NERD und ERD vergleichbar. Eine ähnliche ärztliche und medikamentöse Therapie ist daher erforderlich. Eine verlässliche Kostenanalyse für die medikamentöse Behandlung von GERD fehlt, es wird für Deutschland aber ein Aufwand von etwa 3–4 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt. In einer ähnlichen Größenordnung dürften sich die indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bzw. Berentung bewegen. Der Verlauf von GERD ist in der Regel [> 95 %] nicht progredient und ein Übergang von NERD zu ERD selten, regelmäßige Endoskopiekontrollen sind daher nicht notwendig. Auch eine spontane Rückbildung von GERD ist selten, Rezidive nach Absetzen der medikamentösen Therapie dagegen sehr häufig.

Pathophysiologie

GERD liegt eine Störung der *first line of defense* durch verschiedene Motilitätsstörungen zu Grunde [schwacher Tonus des unteren Ösophagussphinkters, zu lange/häufige schluckaktunabhängige Erschlaffungen des unteren Ösophagussphinkters (TLESR), verminderte ösophageale Klärfunktion für refluierte Säure, axiale Hiatushernie, verzögerte Magenentleerung, gesteigerter duodenogastraler Reflux, Abb. 1].

Eine Gewichtung dieser einzelnen Faktoren für die Pathogenese der GERD ist nicht möglich, die Druckerniedrigung des unteren Ösophagussphinkters bzw. eine verminderte Klärfunktion der Speiseröhre scheinen aber für die Schwächung der Refluxbarriere unabhängige ätiologische Faktoren zu sein. Auch der negative Einfluss von Lifestylefaktoren [Stress, Ernährungsgewohnheiten, Kaffee-/Alkoholgenuss, Rauchen, Übergewicht] bzw. von Medikamenten [u.a. Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline, Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva] beruhen wahrscheinlich auf einer Beeinflussung der Refluxbarriere.

Gallensäuren und andere Bestandteile des Duodenalsaftes können die Ösophagusschleimhaut schädigen. So ist der biliäre Reflux über den Magen in den Ösophagus insbesondere bei schwereren Formen von GERD und dem Barrett-Ösophagus nachzuweisen. Die Beimischung von Duodenalsaft im Refluxat kann eine synergistische pathogenetische Rolle für die Entstehung von GERD spielen, insbesondere beim nächtlichen Reflux.

Es wird vermutet, dass zusätzlich lokale Schleimhautmechanismen [u.a. Bikarbonat-reicher Speichelfluss, Glyk oproteinkonzentrationen im Ösophagusschleim] als *second line of defense* bzw. der epithelialen Widerstand der Mukosazellen [*third line of defense*] das Ausmaß von GERD beeinflussen können.

Spezifische andere pathophysiologische Störungen aufgrund anderer Krankheitsbilder können zu GERD führen und werden als **sekundäre Refluxkrankheit** bezeichnet [u.a. Magenausgangsstenose, funktionelle Gastroparese, Gravidität, Magenverweilsonde, Zollinger-Ellison-Syndrom, neuromuskuläre Erkrankungen, geistige Behinderungen]. Für eine Assoziation von GERD mit anderen Erkrankungen gibt es keine gesicherten direkten kausalen pathogenetischen Mechanismen [u.a. distale Gastrektomie, Cholezystektomie, Peritonealdialyse, Zöliakie, Diabetes mellitus, Koronarinsuffizienz, Morbus Parkinson, psychiatrische Erkrankungen, Schlafapnoe].

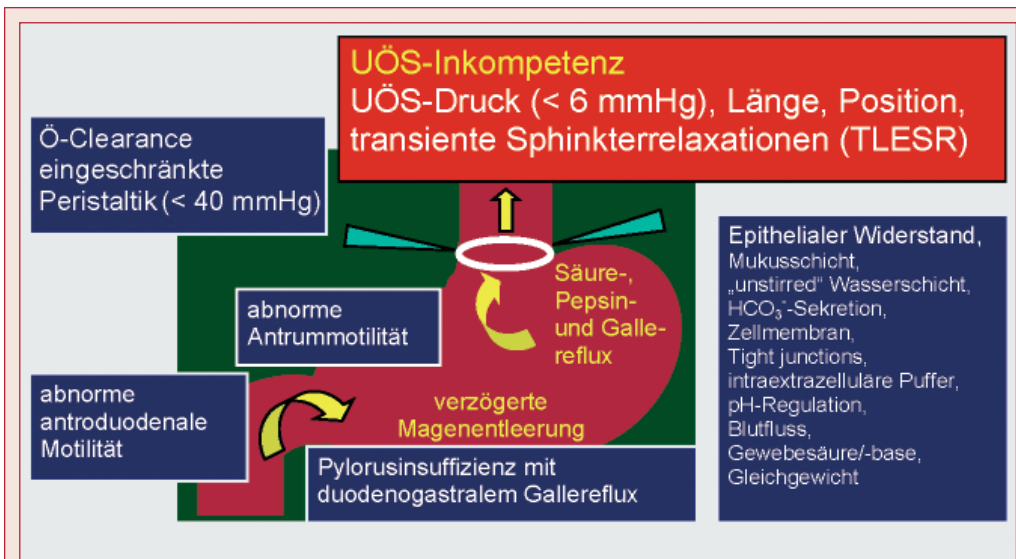


Abb. 1. Pathophysiologie von GERD. Reflux-fördernde Faktoren

Auch ein quantitativ nicht erhöhter Reflux kann bei Hypersensitivität des unteren Ösophagus GERD-Symptome auslösen. So zeigen bis zu 30 % der Patienten mit Refluxbeschwerden und NERD normale physiologische Refluxwerte. Hierbei korrelieren die Beschwerdeepisoden mit den Refluxepisoden und die Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf die säurehemmende Therapie. Die Pathophysiologie der zu Grunde liegenden Überempfindlichkeit der Speiseröhrenschleimhaut gegenüber Säure ist nicht geklärt. Vermutet werden aber eine vermehrte Säurepermeabilität der Ösophagusschleimhaut mit Stimulation der submukösen Nervenfasern bzw. eine erhöhte Empfindlichkeit durch Schmerzschwellenerniedrigung. Der Übergang dieser Patientengruppe zu funktionellen Beschwerden [nicht-ulzeröse Dyspepsie, nicht-kardiale Thoraxschmerzen, funktionelles Sodbrennen] ist hierbei fließend, wobei psychische Faktoren wie vermehrte Ängstlichkeit und Neurotizismus eine Rolle spielen können.

Symptomatik

Relativ **charakteristisch für GERD sind Sodbrennen und Regurgitation**, während andere Symptome [Odynophagie, Schmerzen, retrosternales Brennen, Übelkeit, Aufstoßen, Völlegefühl, Erbrechen] unspezifisch sind. Extraösophageale Manifestationen von GERD können die Lunge [Asthma, chronische Bronchitis, Aspirationspneumonie, Schlafapnoe, Atelektasen, interstitielle Lungenfibrose] und den HNO-Bereich [chronischer Husten/Heiserkeit, Zahnerkrankungen, Globusgefühl, Halitose, Larynxkarzinom, nächtliche Luftnot, Pharyngitis/Laryngitis, Stimmbandgranulome/Ulzera, Torticollis, Subglottisstenoze] betreffen oder sich als nicht-kardiale Thoraxschmerzen bzw. chronischer Schluckauf äußern.

Die Refluxsymptome werden wesentlich durch das subjektive Empfinden des Patienten bestimmt. So suchen nur wenige Patienten den Arzt auf, obwohl 10–20 % der Gesamtbevölkerung an Sodbrennen leidet.

! Der Übergang vom physiologischen gastroösophagealen Reflux [GER] zur GERD ist fließend, wobei die Krankheitseinordnung im klinischen Alltag mehr durch die Schwere der Symptomatik, also die individuelle Empfindlichkeit, als durch die objektivierbaren Komplikationen bestimmt wird.

So erlauben weder Art, Intensität und Häufigkeit von Refluxbeschwerden einen Rückschluss auf den Schweregrad der Erkrankung. Auch die Verminderung der Lebensqualität ist unabhängig von den GERD-Schweregraden bzw. GERD-Manifestationen.

Diagnostik

Auch bei eindeutiger Refluxsymptomatik und fehlenden Alarmsymptomen [Dysphagie, Gewichtsverlust, Blutung] ist eine frühe Endoskopie [Index-Endoskopie] zur primären Diagnose und Festlegung der Manifestationsform

und des Schweregrades von GERD bzw. zum Ausschluss anderer Erkrankungen [Malignom] zu empfehlen. Die Index-Endoskopie ist wirtschaftlich und führt zur vermehrten Patientenzufriedenheit.

Bei ERD erlauben die endoskopisch nachgewiesenen Epitheldefekte [Erosionen] im distalen Ösophagus bzw. im Anschluss an die Z-Linie die spezifische Diagnose von GERD, sodass keine weitere Diagnostik, auch keine Biopsie notwendig ist [Abb. 2]. Eine Biopsie ist aber bei Ulzera, beim Barrett-Ösophagus und bei Stenosen erforderlich. Die Wertigkeit anderer makroskopischer Befunde ist umstritten [u.a. Erythem, Granulation, Unschärfe des ösophagogastralen Überganges, verstärkte Gefäßzeichnung, Ödem, prominente Mukosafalten, Hiatushernie, verminderter Schluss des gastroösophagealen Überganges]. Die Einteilung einer Refluxösophagitis kann nach Savary-Miller, der Los-Angeles- oder der MUSE-Klassifikation erfolgen.

Bei endoskopisch unauffälligem Befund [NERD] kann eine Probetherapie zur Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit durchgeführt werden. Hierbei sollten ausschließlich Protonenpumpenhemmer* in zwei- bis dreifacher Standarddosis über ein bis zwei Wochen eingesetzt werden. Dies gilt auch für die Refluxtherapie der respiratorischen Symptome, da hier ein anderer Goldstandard nicht verfügbar ist. Gegebenfalls ist eine längere Probetherapie angebracht [chronische Laryngitis, Asthma bronchiale]. Eine Kausalität zwischen GER und extraintestinalen Erkrankungen besteht auch unter Symptombesserung während der Refluxtherapie nicht zwangsläufig, da Überlappungen mit anderen Erkrankungen bestehen können. So haben bis zu 60 % der Patienten mit refluxassoziertem Husten eine weitere Ursache des Hustens bzw. Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowohl refluxinduzierte als auch kardiale Beschwerden.

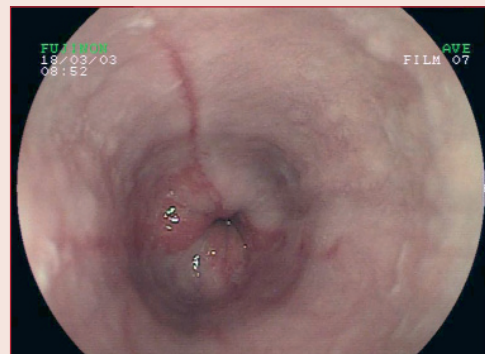


Abb. 2. ERD mit Refluxösophagitis I. Endoskopisches Bild

Die 24-Stunden-pH-Metrie gilt als der Goldstandard für die quantitative Erfassung der Säureexposition der distalen Speiseröhre [5 cm oberhalb vom unteren Ösophagus sphinkter, kumulative Zeit-pH < 4 in % der Messzeit gesamt, aufrechte bzw. liegende Position] und setzt eine vorherige obere Endoskopie voraus. Sie sollte bei Patienten durchgeführt werden, die auf eine Standardtherapie mit Protonenpumpenhemmern nicht ansprechen bzw. bei rekurrenten Refluxsymptomen nach Antirefluxchirurgie. Die Erstellung eines Symptomenindex [Assoziation zwischen Refluxsymptomen und Refluxepisoden] erhöht die Sensitivität der 24-Stunden-pH-Metrie in der Diagnose von GERD.

Die Ösophagusmanometrie, die Röntgenuntersuchung [Bariumbreischluck], die Bilimetrie zur Erfassung eines duodeno-gastroösophagealen Refluxes bzw. die Impedanzmessung spielen bei der Diagnostik von GERD keine Rolle. Die Ösophagusmanometrie kann aber im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Dysphagie und Brustschmerz bzw. zur präoperativen Lokalisierung des unteren Ösophagus sphinkters und Charakterisierung der tubulären Motilität hilfreich sein.

Die Diagnose eines **Barrett-Ösophagus** [Long-Segment-Barrett, LSB \geq 3 cm, Short-Segment-Barrett, SSB < 3 cm] erfolgt histologisch [Quadrantenbiopsien alle 1–2 cm] durch den Nachweis von intestinalisiertem metaplastischen Zylinderepithel [intestinale Metaplasie Typ III]. Hiervon abzugrenzen ist der klinisch nicht relevante **mikroskopische Barrett-Ösophagus** [spezialisiertes Epithel bei unauffälliger Z-Linie] und die **intestinale Metaplasie der Kardiaschleimhaut** [Typ I], die mit einer Helicobacter-pylori-Gastritis assoziiert ist.

Bei Patienten mit GERD findet sich signifikant häufiger ein Barrett-Ösophagus, der als Präkanzerose zu werten ist. Besteht der Verdacht auf eine gering gradige **intraepitheliale Neoplasie** [IEN] in regenerativ verändertem Gewebe, sollte eine Zweitmeinung eingeholt und eine Kontrolle nach 4–6-wöchiger Protonenpumpenhemmer-Therapie durchgeführt werden. Bei einer Biopsie zur Diagnose eines Barrett-Ösophagus sollten je zwei Proben aus dem Antrum und Korpus zur Evaluation einer Helicobacter-pylori-induzierten Gastritis entnommen werden. Der Nachweis einer IEN, eines Long-Segment-Barrett-Ösophagus, ein Barrett-Ulkus bzw. sichtbare Mukosaerhabenheiten [DALM] stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Adenokarzinoms dar. Obwohl das Karzinomrisiko von Patienten mit Barrett-Ösophagus früher überschätzt wurde und wahrscheinlich nur eine jährliche Karzinominzidenz von etwa 0,5 % aufweist, sollten Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades der IEN bzw. der Barrett-Länge regelmäßig endoskopisch überwacht werden [*keine IEN-LSB*: nach 2 neg. Kontrollen im 1. Jahr alle 3 Jahre; *keine IEN-SSB*: nach 2 negativen Kontrollen im 1 Jahr alle 4 Jahre; *geringgradige IEN-LSB-SSB*: im Abstand von 6 Monaten [2-mal], dann jährlich; *geringgradige IEN-LSB-SSB*...



DALM: endoskopische Mukosaresektion; *hochgradige IEN-LSB-SSB*: endoskopische Mukosaresektion, photodynamische Therapie, Operation].

Therapie

Heutzutage sind drei Ziele einer modernen Antireflux-Therapie zu fordern, nämlich

- eine Symptomenkontrolle mit Verbesserung der Lebensqualität,
- eine Verbesserung objektiv messbarer Kontrollparameter und
- eine möglichst ursächliche Behandlung von GERD.

Die Wirksamkeit von Allgemeinmaßnahmen [Erhöhung des Kopfes, diätetische Empfehlungen, Gewichtsreduktion etc.] bzw. die Effektivität von Antazida oder Prokinetika ist unklar, während H₂-Rezeptorantagonisten einer PPI-Therapie deutlich unterlegen sind. Aus diesem Grunde sollte die Primärtherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor [PPI] durchgeführt werden. Die Abheilungsraten bzw. die Symptomenfreiheit unter PPI-Therapie betragen 70–100 % bzw. 90 % innerhalb von 4–8 Wochen. Eine Korrelation zwischen der Schwere der Refluxösophagitis und der Schwere der Symptomatik besteht allerdings nicht. Bei Non-Respondern unter PPI-Standarddosen sollte nach 4 Wochen die doppelte und bei Nichtansprechen die dreifache Standarddosis verwendet werden. Für eine adäquate Behandlung von NERD und ERD werden vergleichbare PPI-Dosen benötigt. Da die Intensität von Refluxbeschwerden auch ohne Therapie im Zeitverlauf variiert, sollte der Erfolg einer Refluxtherapie an einem Beschwerderückgang während einer Therapiedauer von mindestens einer Woche gemessen werden und das Behandlungsintervall vier Wochen betragen. Nach Erreichen einer stabilen Beschwerdefreiheit sollte die Therapie zunächst beendet werden. Zu berücksichtigen ist der hohe Placebo-Effekt, der bei NERD bis zu 50 % betragen kann.

Asymptomatische Patienten mit **Barrett-Ösophagus** benötigen keine spezielle Therapie, da sich das Barrett-Epithel unter der Säurehemmung nicht relevant zurückbildet. Eine prophylaktische Mukosaablation der Barrett-Schleimhaut ist ebenfalls nicht indiziert.

Bei **nächtlichem pH-Abfall [gastric acid breakthrough]** kann die Aufteilung in zwei PPI-Gaben bzw. die additive Gabe eines H₂-Rezeptorantagonisten* hilfreich sein. Bei der Langzeittherapie mit PPI durch Step-down- oder On-demand-Therapie sollte in 1- bis 2-Jahresabständen ein Auslassversuch gemacht werden. Die PPI-Dauertherapie kann zur Hypergastrinämie, einem Fortschreiten einer chronischen Korpusgastritis, einer ECL-Zell-Hyperplasie, einer intragastralen Nitrosaminbildung, einem Vitamin-B₁₂-Mangel bzw. einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedlung führen, die aber ohne klinische Relevanz sind. Die Indikation zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation* wird durch eine Refluxösophagitis nicht beeinflusst. Die Notwendigkeit einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei der Langzeittherapie ist unklar, wird aber bei Patienten unter 50 Jahren empfohlen [fortschreitende Korpusgastritis].

Obwohl die Therapie mit PPI die etablierteste, weil effektivste Behandlung von GERD ist, bleibt die Säureblockade eine symptomatische Therapie, die den Reflux nicht ursächlich beseitigen kann. Dies zeigt sich deutlich u.a. in der hohen Rezidivrate (> 90 %) nach Absetzen der Medikation bzw. bei den klinischen Problemfällen [PPI-Therapieresistenz/Notwendigkeit hoher PPI-Dosen/Volumenreflux], bei denen die alleinige Säureblockade nicht zu einem befriedigenden Behandlungseffekt führt. Eine **chirurgische Therapie** ist prinzipiell bei gesicherter GERD [Symptome und Refluxösophagitis und/oder pathologische 24-Stunden-pH-Metrie] und langfristiger Behandlungsnotwendigkeit (> 12 Monate) bei klinischen Problemfällen bzw. PPI-Unverträglichkeit gegeben. Der alleinige Patientenwunsch stellt eine relative Indikation dar. Die **laparoskopische Fundoplicatio** ist die bevorzugte Methode, wobei die Effektivität und die Kosten der Antirefluxchirurgie und der medikamentösen Therapie vergleichbar sind. Prädiktiver Faktor für ein gutes postoperatives Ergebnis ist das symptomatische Ansprechen auf PPI bei gesicherter GERD.

Während für die etablierten Antireflux-Therapien [Säurehemmung bzw. Fundoplicatio] eine effektive Reduktion der Säureexposition und/oder Rückgang der Refluxösophagitis nachgewiesen werden konnten, ist die Zielsetzung der endoskopischen Therapien [**sphincter augmentation techniques**] nicht definiert. So konnten die bisherigen Untersuchungen trotz beeindruckender subjektiver Symptomenlinderung keine überzeugenden Effekte auf die objektivierbaren Barrierefunktionen nachweisen. Der Wirkmechanismus der endoskopischen Techniken ist also zurzeit noch unklar.