

GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT [K21.9]

Syn: GERD (gastroesophageal reflux disease), Refluxkrankheit

Def:

- Gastroösophagealer Reflux: Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre über einen insuffizienten Sphinkterschluss
- Physiologischer Reflux: Gelegentlich bei Gesunden, z.B. nach fettreicher Mahlzeit und Weinkonsum
- Gastroösophageale Refluxkrankheit: Gesundheitsrisiko und/oder Störung der Lebensqualität durch Reflux
 - Endoskopisch negative Refluxkrankheit (NERD = non-erosive reflux disease): Gehäufte Refluxbeschwerden Nachweis einer Refluxösophagitis
 - Endoskopisch positive Refluxkrankheit = Refluxösophagitis (ERD = erosive reflux disease) [K21.0]: Refluxkrankheit mit makroskopischer oder histologischer Schleimhautentzündung

Ep.: Ca. 20 % der Bevölkerung der westlichen Industrieländer sind von GERD betroffen. 60 % der GERD-Patienten haben keine endoskopisch erkennbaren Läsionen (NERD). 40 % der GERD-Patienten haben endoskopisch erkennbare Läsionen (ERD) = Refluxösophagitis. Bis 5 % der GERD-Patienten entwickeln einen Barrett-Ösophagus [K22.1], m : w = 2 : 1. Bis 10 % der Patienten mit Barrett-Ösophagus entwickeln ein Adenokarzinom (Barrett-Karzinom). Das Krebsrisiko beim Long-Segment-Barrett (LSB) (Länge > 3 cm) wird auf 0,5 % pro Patientenjahr geschätzt. Beim Short-Segment-Barrett (SSB) (Länge < 3 cm) ist das Risiko kleiner. Beim mikroskopischen-Barrett (nur mikroskopisch kleine Inseln im Bereich der Kardia) ist das Krebsrisiko am kleinsten. Inzidenz der GERD und des Barrett-Karzinoms nehmen in den westlichen Industrieländern deutlich zu.

Ät.:

1. Primär: Insuffizienz des UÖS unklarer Genese (am häufigsten)
2. Sekundär bei bekannten Ursachen: z.B. Schwangerschaft (50 % aller Schwangeren, bes. häufig im letzten Trimenon), Zustand nach operativer Behandlung einer Achalasie, Magenausgangstenose, Sklerodermie u.a.

Pg.: 1. Insuffiziente Antirefluxbarriere durch den UÖS:
Der UÖS bildet eine Druckbarriere zwischen Magen und Ösophagus. Der Ruhedruck im UÖS ist normalerweise 10 - 25 mm Hg höher als der intragastrale Druck. Nur während des Schluckens kommt es zu einer kurzen reflektorischen Erschlaffung des UÖS.
Manometrie bei Refluxkrankheit:

- Inadäquate Erschlaffungen des UÖS außerhalb der Schluckakte (am häufigsten)
- Zu niedriger Druck im UÖS und fehlende Druckbarriere durch den UÖS
- Abnorme Kontraktionsabläufe im unteren Ösophagus → dadurch verzögerte Säureclearance mit verlängerter Kontaktzeit des sauren Refluates im Ösophagus.

Eine axiale Hiatushernie spielt ursächlich meist keine Rolle, denn die Refluxkrankheit ist bei Menschen mit Hiatushernie nicht signifikant häufiger als bei Menschen ohne Hiatushernie. Weitere Faktoren: Insuffizienz der Zwerchfellschenkel, Übergewicht mit hohem intraabdominalem Druck, späte abendliche größere Mahlzeiten, Alkohol, Kaffeegenuss u.a. (siehe unten)

2. Aggressives Refluat:
Die Schädigung der Ösophagasmukosa entsteht meist durch sauren Reflux (HCl), selten durch alkalischen Reflux (Galle) bei Zustand nach Gastrektomie.

3. Gestörte Selbstreinigung (Clearance) der Speiseröhre

4. Gestörte Magenentleerung

Merke: Hauptursachen sind Insuffizienz des UÖS und aggressives Refluat!

KL.:

- Sodbrennen (75 %) = brennende retrosternale Schmerzen ("heart-burn"), bes. im Liegen und nach Mahlzeiten
- Druckgefühl hinter dem Sternum und dem Proc. xiphoideus (DD: KHK!)
- Luftaufstoßen (60 %), Luftschlucken, Meteorismus, Flatulenz (geruchlos)
- Schluckbeschwerden (50 %)
- Regurgitation von Nahrungsresten (40 %)
- Epigastrische Schmerzen und Brennen (30 %)
- Salziger oder seifiger Geschmack im Mund nach Aufstoßen; ev. Zahnschmelzschäden
- Übelkeit, Erbrechen
- Extraösophageale Manifestation der Refluxkrankheit:
 - Ev. stenokardische Beschwerden (cardia-cardiale Reflexbahn) → DD: KHK (Verschwinden der Beschwerden unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern!)
 - Reizhusten (Refluxbronchitis) und Auslösen/Verstärken eines Asthma bronchiale, einer chronischen Bronchitis
 - Ev. Heiserkeit (posteriore Laryngitis) durch laryngo-pharyngealen Reflux = LPR, Globusgefühl
 - Schlafapnoe-Syndrom
 - Ev. nächtliche Schlafstörungen

Beachte: Die Beschwerden werden verstärkt durch Bücken, Pressen, Rückenlage, Anstrengung, Stress, bestimmte Nahrungsmittel und manche Arzneimittel (s.u.).

Ko.:

- Ulzerationen, selten Blutung
- Nächtliche Aspiration von Mageninhalt
- Barrett-Ösophagus (sog. Barrett-Syndrom)
Ersatz des Plattenepithels der terminalen Speiseröhre durch spezialisiertes Zylinderepithel (SCE) vom intestinalen Typ mit Becherzellen. Der Übergang (Z-Linie) der Epithelien weist sog. Schleimhautinseln oder -zungen auf, die nach proximal ziehen. Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose mit Entwicklung intraepithelialer Neoplasien (IEN). Adenokarzinomrisiko ist am größten beim Long-Segment-Barrett (LSB = Veränderungen über 3 cm Länge), kleiner beim Short-Segment-Barrett (SSB = < 3cm).

Prag-Klassifikation bei Barrett-Syndrom: Max. Längenausdehnung ab Kardial in cm (M); max. zirkumferielle Ausdehnung in cm (C); z.B. C5M9

Hi.: 1. Low grade IEN = Geringgradige Dysplasie: LGIN → Karzinomrisiko: 18 %/4 J.

2. High grade IEN = Hochgradige Dysplasie: HGIN → Karzinomrisiko: 34 %/4 J.

• Stenosierung des Ösophagus mit Schluckstörung

DD:

- Sekundäre Formen der Refluxkrankheit (s.o.); Ösophagitis
- Motilitätsstörungen der Speiseröhre [K22.4]
 - Diffuser Ösophagusspasmus: Neuromuskuläre Funktionsstörung unbekannter Ätiologie.
KL.: Intermittierend auftretende krampfartige Schmerzen retrosternal (DD: Koronare Herzkrankheit!).
Rö.: Unkoordinierte Kontraktionen im distalen Ösophagus.
Manometrie: Simultane, verstärkte und langdauernde Ösophaguskontraktionen

- Hyperkontraktiler Ösophagus (Nussknackerösophagus)[K22.4]: Manometrie: qualitativ normale (= peristaltisch fortgeleitete) Ösophaguskontraktionen mit überhöhten Amplituden > 120 mm Hg und Einzelamplituden > 200 mm Hg. Verlängerte Kontraktionen > 5 Sek.

Th.: Versuch mit Nifedipin oder Nitroglyzerin

- Ösophagusulzera durch Festkleben von Tabletten (z.B. Doxycyclin, Kaliumkapseln, Bisphosphonate) → Pro: Tabletten stehend mit reichlich Flüssigkeit schlucken!
- Andere Ösophaguserkrankungen, z.B. Karzinom, Divertikel, Achalasie
- Oberbaucherkrankungen (Ulkuskrankheit, Magenkarzinom, Reizmagen u.a.)
- Koronare Herzkrankheit
- Funktionelle Ösophagusbeschwerden (irritabler Ösophagus): Ausschlussdiagnose!

Anm.: Da beide Erkrankungen häufig sind, besteht auch die Möglichkeit einer Koinkidenz von Refluxkrankheit und KHK.

- Di.:
- Anamnese/Klinik/probatorische Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) kann zur Diagnose Refluxbeschwerden führen.
 - Refluxösophagitis und Barrett-Dysplasien können nur durch Endoskopie mit Biopsien und Histologie diagnostiziert werden.
 - Spezialmethoden: Hochauflösende Videoendoskopie, Magnifikationsendoskopie (bis 150fache Vergrößerung), Chromoendoskopie mit Essigsäure oder Methylenblau, Endomikroskopie („In-vivo-Histologie“), virtuelle Chromoendoskopie

Refluxklassifikation nach Savary und Miller:

(St. I - IV: Refluxösophagitis):

- St. 0: Reflux ohne Schleimhautveränderung
- St. I: Isolierte Schleimhauterosionen
 - IA: Oberflächliche Erosionen (rote Flecken)
 - IB: Tiefere Erosionen mit Fibrinbelag (rote Flecken mit weißlichem Zentrum)
- St. II: Longitudinal konfluierende Erosionen entlang der Schleimhautfalten IIA und IIB (s.o.)
- St. III: Zirkulär konfluierende Erosionen über die gesamte Zirkumferenz der unteren Speiseröhre
- St. IV: Komplikationsstadium: Ulzerationen, Strikturen/Stenosen, Barrett-Ösophagus (s.o.)
 - IVA: Mit entzündlichen Veränderungen
 - IVB: Irreversibles Narbenstadium ohne entzündliche Veränderungen

MUSE-Klassifikation nach Armstrong:

| Schweregrad | <u>M</u> (Metaplasie) | <u>U</u> (Ulkus) | <u>S</u> (Striktur) | <u>E</u> (Erosion) |
|-------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|
| 0 Keine | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 Gering | 1 Streifen | Übergangsulcus | > 9 mm Ø | 1 Faltenkuppe |
| 2 Mäßig | ≥ 2 Streifen | Barrettulcus | ≤ 9 mm Ø | ≥ 2 Faltenkuppen |
| 3 Schwer | Zirkulär | Beide Ulkustypen | + Ösophagusverkürzung | Zirkulär |

Los Angeles-Klassifikation:

Stadium A: Erosionen < 5 mm Ø, die sich nicht zwischen den Kuppen der Mukosafalten erstrecken.

Stadium B: Wie A, aber Erosionen ≥ 5 mm Ø

Stadium C: Konfluierende Erosionen bis < 75 % der Zirkumferenz

Stadium D: Konfluierende Erosionen ≥ 75 % der Zirkumferenz

Merke: Eine Korrelation zwischen Beschwerden und Endoskopiebefund besteht oft nicht.

- 24 h-pH-Metrie mittels dünner nasaler Ösophagussonde: 24 h-Registrierung der Refluxzeiten von saurem Mageninhalt (pH ≤ 4). PPI 1 Woche vorher absetzen! Gesunde Personen zeigen nach Mitternacht keinen Reflux und postprandial nur kurze (5 Minuten) Refluxepisoden. Bei Refluxkrankheit nachts Refluxepisoden. Messergebnis pathologisch, wenn der Reflux tagsüber > 8 % oder nachts > 3 % der Messzeit. Korrelation der Refluxepisoden mit Symptomen. Symptome und Messungen gehen in den DeMeester-Score ein (siehe Internet).

Th.: A) Konservativ:

1. Allgemeinmaßnahmen: Gewichtsnormalisierung, kleine fettarme Mahlzeiten, keine Mahlzeiten am späten Abend, keine Kleidung, die den Bauch einschnürt. Auslösende Noxen meiden: z.B. Schokolade und süße Speisen, Nikotin, säurehaltige Getränke (Wein, Obstsaft aus Zitrusfrüchten, Tomaten), Alkoholkonsum (bes. strong drinks), Kaffee, kohlenensäurehaltige Getränke, Tomatensoße, Knoblauch; nach dem Essen nicht sofort hinlegen, Schlafen auf schräger Ebene (z.B. Holzklötze unter das Kopfende) sowie in Rechtsseitenlage. Ev.

Verzicht auf Medikamente, die den Druck im UÖS senken: z.B. Anticholinergika, Betaadrenergika, Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophyllin, Pfefferminz u.a.

2. Medikamente sind erforderlich bei Refluxösophagitis oder häufigen Beschwerden:

Protonenpumpeninhibitoren (PPI): Bei ausreichender Dosierung totale Säuresuppression → höchste und schnellste Heilungsraten (ca. 90 %) - Mittel der Wahl bei Refluxösophagitis

Merke: Die Refluxkrankheit ist eine Säurekrankheit bei Verschlussstörung des UÖS. Mit dem Grad der Säuresuppression steigt die Heilungsrate!

Omeprazol (auch rezeptfrei erhältlich: OTC = over the counter), Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol etc.

Wi.: Dosisabhängig bis zu 100 %ige Säuresuppression durch Hemmung der H⁺/K⁺-ATPase. Die Bindung der PPI an die H⁺/K⁺-ATPase ist irreversibel, die Sekretionshemmung wird erst wieder durch die natürliche Regeneration der Belegzellen aufgehoben.

NW: Diarrhö u.a. gastrointestinale NW, Schwindel, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen. Sehr selten Sehstörungen (vor allem bei hohen i.v.-Dosierungen), Hörstörungen, Veränderungen der Leberenzyme, interstitielle Nephritis, Blutbildveränderungen, Hautausschlag, erhöhtes (Hüft-)Frakturrisiko bei Langzeittherapie (> 4 J.), Hypomagnesiämie u.a. Die totale Säuresuppression führt (wie nach Gastrektomie) zu Hypergastrinämie und zu Hypertrophie der enterochromaffinen (ECL) Zellen. Dauertherapie kann zu chronischer atrophischer Gastritis führen! Die pharmakologisch induzierte Achlorhydrie begünstigt außerdem eine Besiedlung des Magens mit Bakterien und das Risiko für Pneumonien ist leicht erhöht.

WW: Wie bei Cimetidin Interferenz mit dem Leberenzym Cytochrom P₄₅₀, dadurch verzögerter Abbau einiger Medikamente (nur bei hoher Dosierung).

KI: Für Kinder, Schwangere und Stillzeit

Dos: Äquipotente Standarddosen: Omeprazol, Rabeprazol, Esomeprazol: 20 mg/d
Lansoprazol: 30 mg/d
Pantoprazol: 40 mg/d

„Step-Down-Therapie“ = initial hohe PPI-Dosis (→ rasche Abheilung von Läsionen), danach als Erhaltungsdosis halbe therapeutische Dosis. Einnahme des PPI ½ h vor dem Frühstück, bei unzureichender Säuresuppression in der Nacht Splitting der PPI in morgendliche + abendliche Dosis. Da es nach Therapiebeendigung in > 50 % zu einem Rezidiv kommt, empfiehlt sich bei häufigen Rezidiven eine Langzeit-Rezidivprophylaxe mit PPI.

Bei nur gelegentlichen Rezidiven genügt eine Bedarfstherapie: „On demand-Therapie“

Ursachen einer Therapieresistenz:

- Magenentleerungsstörung (→ Gastroskopie), führt zur gastralen Inaktivierung der PPI
- Zollinger-Ellison-Syndrom (→ basaler Gastrinspiegel ↑; **Cave:** Vorher PPI absetzen!)
- Einnahme von NSAR
- Nächtlicher Säuredurchbruch; high volume reflux (→ 24 h pH-Metrie)
- Andere Krankheitsursache (Diagnostik überprüfen)

3. Andere Mittel sind nur bei leichten, gelegentlichen Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis indiziert:

• H₂-Rezeptorantagonisten (H₂-Blocker):

Cimetidin, Ranitidin, Famotidin:

Schwächer wirksam als PPI (auch als OTC-Präparate erhältlich ohne Rezept).

Wi.: Geringere Säuresuppression (über eine Hemmung der Histaminwirkung an den Belegzellen), daher den PPI deutlich unterlegen.

NW: z.B. Kopfschmerzen, Hautausschlag, Diarrhö, Gynäkomastie, Potenzstörung, ev. Verwirrheitszustände bei Leber- oder Niereninsuffizienz, selten Kreatinin- oder Transaminasenerhöhung, selten Leukozytopenie, Thrombozytopenie, allergische Reaktionen u.a.

WW: Bei Cimetidin Hemmung des enzymatischen Medikamentenabbaues in der Leber (Cytochrom P-450) → verstärkte/verlängerte Wirkung einiger Medikamente! Daher ist Cimetidin nicht empfehlenswert.

Cimetidin und Ranitidin können die Blutalkoholkonzentration erhöhen durch Hemmung der Alkoholdehydrogenase.

KI: Für Kinder, Schwangere und Stillzeit

Dos: Äquipotente Dosen: Cimetidin 800 mg/d; Ranitidin 300 mg/d; Famotidin 40 mg/d; bei Niereninsuffizienz Dosisreduktion

• Antazida:

Wi.: Werden wegen ihrer schwachen Wirkung nur bei leichten Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis verwendet, meist im Rahmen der Selbstmedikation (nicht rezeptpflichtig). Pufferung (Neutralisation) der Magensäure + Adsorption von Gallensäuren.

NW: Aluminiumhydroxid: Obstipation, Hypophosphatämie (durch Bildung von unlöslichem Aluminiumphosphat im Dünndarm), bei Niereninsuffizienz Ablagerung von Aluminium in Knochen und Gehirn. Aluminiumhaltige Antazida sollten möglichst nicht länger als 6 Wochen eingenommen werden.

Magnesiumhydroxid: Diarrhö, Hypermagnesiämie (bei Niereninsuffizienz kontraindiziert)

WW: Adsorption verschiedener Medikamente; Antazida daher nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten einnehmen.

Dos: Antazida sollen jeweils eine und drei Stunden nach den Mahlzeiten sowie kurz vor dem Einschlafen gegeben werden.

B) Operative oder laparoskopische Fundoplicatio nach Nissen:

Dabei wird eine Fundusmanschette um den Ösophagus geschlungen, um den Druck auf den unteren Ösophagussphinkter zu erhöhen.

Ind: Stadium IV, Versagen der konservativen Therapie, Unverträglichkeit von säuresuppressiven Medikamenten, rezidivierende Aspirationen

Operationsletalität: In guten Zentren < 0,5 %, gutes Operationsergebnis in ca. 85 % d.F.

Postfundoplicatio-Syndrom [K91.1]: Beschwerden nach Fundoplicatio:

1. Rezidivbeschwerden einer Refluxösophagitis
2. „Gas bloat syndrome“: Unverträglichkeit CO₂-haltiger Getränke mit Druckgefühl im mittleren/linken Oberbauch durch Luft im Magen oder Meteorismus, ev. mit reflektorischen Herzbeschwerden (= Roemheld-Syndrom)

Urs: Falsche Operationsindikation, Operationstechnik, neu aufgetretene Erkrankung

Anm.: Transorale endoskopische Verfahren (verschiedene Varianten) haben sich wegen unbefriedigenden Ergebnissen nicht durchsetzen können.

C) Überwachungsstrategie beim Barrett-Ösophagus:

Endoskopie mit Biopsie aller auffälligen Befunde sowie Quadrantenbiopsien alle 2 cm. Ev. Chromoendoskopie: Bessere Erkennbarkeit der Läsionen

| IEN-Grad | LSB (> 3 cm) | SSB (< 3 cm) |
|--------------------------------------|---|--|
| Keine IEN | Nach 2 negativen Kontrollen im 1. J. alle 3 J. | Nach 2 negativen Kontrollen im 1. J. alle 4 J. |
| Geringgradige (low grade) EIN = LGIN | Im Abstand von 6 Mon. (2 x), dann jährlich. Bei LGIN endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder lokale Radiofrequenzablation (Barryx) der Läsion | Wie LSB |
| Hochgradige (high grade) EIN = HGIN | Bei HGIN endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder lokale Radiofrequenzablation (Barryx), ev. photodynamische Therapie (PDT), alternativ Operation | Wie LSB |

Anm.: Es ist bisher nicht belegt, ob eine säuresupprimierende Therapie oder eine Operation das Karzinomrisiko senkt.