

# GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT [K21.9]

**Syn:** GERD (gastroesophageal reflux disease), Refluxkrankheit

**Def:**

- Gastroösophagealer Reflux: Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre durch Versagen des Verschlussmechanismus des unteren Ösophagussphinkters (UÖS)
- Physiologischer Reflux: Seltener Reflux bei Gesunden, z.B. nach fettreicher Mahlzeit und Weinkonsum
- Gastroösophageale Refluxkrankheit liegt vor, wenn ein Gesundheitsrisiko und/oder eine signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) durch den Reflux vorliegt.
  - Endoskopisch negative Refluxkrankheit (NERD = non-erosive reflux disease): Gehäufte Refluxbeschwerden ohne endoskopischen oder histologischen Nachweis einer Refluxösophagitis
  - Endoskopisch positive Refluxkrankheit = Refluxösophagitis (ERD = erosive reflux disease) [K21.0]: Refluxkrankheit mit makroskopisch erkennbaren Epitheldefekten oder histologisch nachweisbarer entzündlicher Schleimhautinfiltration

**Vo.:** 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 = 10 : 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. Die Inzidenz sowohl der GERD als auch des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus nahmen in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zu.

**Ät.:**

1. Primär: Gestörter Verschlussmechanismus 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, Magenausgangsstenose, 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.

Die meisten Patienten haben gleichzeitig eine axiale Hiatushernie, die einen begünstigenden Faktor darstellt. Allerdings leiden nur 10 % der Menschen mit axialer Hiatushernie an Refluxkrankheit. Eine Insuffizienz der Zwerchfellschenkel ist ein weiterer begünstigender Faktor. Übergewicht kann ebenfalls begünstigend wirken. Außerdem ungünstig sind: Späte abendliche größere Mahlzeiten, Alkohol, Kaffeegenuss.

2. Aggressives Refluat:  
Die Schädigung der Ösophagusmukosa 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 Inkompetenz 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. Der Übergang (Z-Linie) der Epithelien ist unscharf mit Ausziehungen bzw. Inseln von metaplastischem Zylinderepithel in den Ösophagus hinein. Der Barrett-Ösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Es können sich intraepitheliale Neoplasien (IEN) entwickeln. Das Risiko für ein Adenokarzinom ist am größten beim Long-Segment-Barrett.  
Hi.: 1. Low grade IEN = LGIN → Karzinomrisiko: 18 %/4 J.  
2. High grade IEN = HGIN → Karzinomrisiko: 34 %/4 J.
  - Stenosierung des Ösophagus mit Dysphagie und ev. Odynophagie (= Schmerzen beim Schlucken)

- 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, die jedoch überhöhte Amplituden > 120 mm Hg und Einzelamplituden > 200 mm Hg aufweisen u./o. verlängert (> 5 Sek.) andauern. Th.: Versuch mit Nifedipin oder Nitroglyzerin
  - Ösophagusulzera durch Festkleben von Tabletten (z.B. Doxycyclin, Kaliumkapseln, Bisphosphonate) → Tabletten nicht liegend schlucken und immer mit reichlich Flüssigkeit einnehmen!
  - Andere Ösophaguserkrankungen, z.B. Karzinom, Divertikel, Achalasie
  - Oberbaucherkrankungen (Ulkuskrankheit, Magenkarzinom, Reizmagen u.a.)
  - Koronare Herzkrankheit (Ergometrie)
  - 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.
  - Die Refluxösophagitis ist eine endoskopische Diagnose, ev. mit PE
    - Die Diagnose des Barrett-Ösophagus ist nur mikroskopisch möglich: Bioptischer Nachweis von Zylinderepithel vom intestinalen Typ; Hauptcharakteristikum: Auftreten von Becherzellen: 1. Low grade IEN (LGIN) - 2. High grade IEN (HGIN). Noch kein Routineverfahren: High-Resolution-Endoskopie, Magnifikationsendoskopie (bis 150fache Vergrößerung), Chromoendoskopie unter Verwendung von Essigsäure (Kontrastdarstellung durch Denaturierung/Änderung der Tertiärstruktur der mucosalen Oberflächenproteine) oder Methylenblau (selektive Absorption durch das Barretepithel), Endomikroskopie („In-vivo-Histologie“)

### **Klassifikation der Refluxkrankheit nach Savary und Miller:**

(St. I - IV: Refluxösophagitis):

- St. 0: Gastroösophagealer 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 im gesamten Bereich der terminalen Speiseröhre
- St. IV: Komplikationsstadium: Ulzerationen, Strikturen/Stenosen, Zylinderzellmetaplasie (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: Eine oder mehrere Erosionen < 5 mm Ø, die sich nicht zwischen den Kuppen der Mukosafalten erstrecken.

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

Stadium C: Erosionen erstrecken sich zwischen zwei oder mehr Kuppen der Mukosafalten, erfassen aber < 75 % der Zirkumferenz.

Stadium D: Wie C, aber ≥ 75 % der Zirkumferenz betroffen.

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

- Langzeit-pH-Metrie der unteren Speiseröhre: 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 kommt es insbesondere auch nachts zu Refluxepisoden. Das Messergebnis gilt als pathologisch, wenn die Refluxzeiten tagsüber > 8 % oder nachts > 3 % der Messzeit betragen. Korrelation der Refluxepisoden mit Symptomen.

## Th.: A) Konservativ:

1. Allgemeinmaßnahmen sind hilfreich bei gelegentlichen leichten Refluxbeschwerden: 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 bei hochgestelltem Kopfende des Bettes (Holzklötze unter die Füße des Bettes) sowie in Rechtsseitenlage. Nach Möglichkeit 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, Lansoprazol, Pantoprazol (Pantozol®, Rifun®), Rabeprazol (Pariet®), Esomeprazol (Nexium®)

Wi.: Dosisabhängig bis zu 100 %ige Säuresuppression durch Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Die Bindung der PPI an die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 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 mor-

gendliche + 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 Gastrin Spiegel ↑; **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:

#### • H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>-Blocker):

Sind schwächer wirksam als PPI und werden nur bei Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis verwendet (auch als OTC-Präparate ohne Rezept).

Cimetidin, Ranitidin, Nizatidin, Famotidin, Roxatidin

Wi.: Bei mittlerer Dosierung nur ca. 50 % 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: Äquivalente Dosen: Cimetidin 800 mg/d; Ranitidin und Nizatidin jeweils 300 mg/d; Roxatidin 150 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 rezeptpflichtige OTC-Präparate). 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 (insbes. bei Niereninsuffizienz, hier 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 Ösophagus sphinkter 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 CO<sub>2</sub>-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

### C) Transorale endoskopische Verfahren:

Durch endoskopische Technik werden z.B. im Kardiabereich Schleimhautfalten oder -kissen gebildet; verschiedene Varianten sind in klinischer Erprobung. Langzeitdaten bleiben abzuwarten.

### D) Überwachungsstrategie beim Barrett-Ösophagus:

Video-Endoskopiekontrollen mit Biopsie aller auffälligen Befunde sowie Quadrantenbiopsien alle 2 cm und aus auffälligen Stellen. Durch Chromoendoskopie ev. bessere Erkennbarkeit der Läsionen und gezielte Biopsien möglich.

<b>IEN-Grad</b>	<b>LSB</b>	<b>SSB</b>
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) IEN	Im Abstand von 6 Mon. (2 x), dann jährlich. Bei Nachweis von geringgradigen IEN in mukosalen Erhabenheiten sollte eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) dieser Läsion angestrebt werden.	Wie LSB
Hochgradige (high grade) IEN	Bei sichtbarer Läsion (EMR) oder bei nicht sichtbarer hochgradiger IEN photodynamische Therapie (PDT), alternativ Operation	Wie LSB

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