

Der Goldstandard heisst PPI

# Chronische gastrooesophageale Refluxkrankheit

**GERD ist häufig und mit schwerwiegenden Krankheiten wie Asthma und Oesophaguskarzinom assoziiert. Genetische und Lifestyle-Faktoren tragen zur Entwicklung bei, doch Struktur und Funktion des gastrooesophagealen Übergangs spielen eine Schlüsselrolle. Für die meisten Patienten sind Protonenpumpenhemmer sichere und wirksame Medikamente.**

Von einer Refluxkrankheit (GERD) spricht man, wenn Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt und Beschwerden oder Schleimhautverletzungen verursacht. Die Behandlung dieser Refluxpatienten mit Säuresekreptionshemmern, vor allem Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist sehr wirksam und sehr sicher. Es ist aber nicht so, dass die PPI alle Refluxprobleme gelöst haben.

Es besteht keine strenge Korrelation zwischen Refluxsymptomen, endoskopischem Befund und pH-Messungen im Bereich des distalen Oesophagus. Einzelne Patienten mit ganz typischen Refluxsymptomen sprechen schlecht auf eine Behandlung mit PPI an. Obwohl die Symptome sehr stark sein können, ist die Endoskopie bei diesen Patienten oft unauffällig und die pH-Metrie ergibt keine Erklärung für die Beschwerden. Abgesehen von den typischen Refluxsymptomen werden viele andere Symptome in Zusammenhang mit gastrooesophagealem Reflux gebracht: Dysphagie, Heiserkeit, nichtkardiale Thoraxschmerzen und chronischer Hustenreiz. Es ist gelegentlich schwierig Patienten zu identifizieren, welche von einer längerdauernden medikamentösen Antirefluxtherapie profitieren.

Das schwerwiegendste Problem ist sicher das erhöhte Risiko für Adenokarzinome am oesophago-gastrischen Übergang bei Patienten mit Refluxsymptomen und Barrett-Oesophagus. In den letzten 25 Jahren hat die Inzidenz dieser Karzinome sechsfach zugenommen, mehr als jede andere Tumorkrankheit.

## Wer bekommt eine Refluxkrankheit?

Angeborene und erworbene Faktoren tragen zur Entwicklung einer Refluxkrankheit bei. Refluxsymptome treten oft familiär gehäuft auf (zum Beispiel bei identischen Zwillingen). Genetische Faktoren tragen ca. 18–31% zur Ursache der Refluxkrankheit bei. Lebensstilfaktoren sind aber mindestens ebenso wichtig. Raucher haben mehr Refluxbeschwerden. Übergewicht ist assoziiert mit der Refluxkrankheit. Übergewichtige Patienten essen in der Regel grössere und energiereichere Mahlzeiten, was das Refluxrisiko erhöht. Andererseits denken viele Patienten, dass Kaffee, Schokolade und Alkohol Refluxsymptome triggern.

Lifestylemodifikationen, wie Nikotinabstinenz, Gewichtabnahme und diätische Massnahmen können die Frequenz und Intensität von Refluxsymptomen mildern, selten Säuresekreptionshemmer ganz ersetzen.



**Dr. med. Ronald Rentsch**  
St. Gallen

Der Effekt einer Helicobacter-Eradikationsbehandlung auf die Refluxkrankheit wird kontrovers behandelt. Die Helicobacterinfektion erhöht das Risiko für eine Ulkuskrankheit und für das Magenkarzinom. In den meisten Guidelines wird unabhängig von der Refluxkrankheit eine Helicobactererradikation empfohlen.

## Wie entsteht Reflux?

Reflux ist physiologisch. Jeder Mensch hat unbemerkt Refluxepisoden. 20% der gesunden Erwachsenen haben Refluxsymptome. Reflux kann Luft, Magensäure oder Speisereste betreffen. Obwohl die Ursache vom pathologischen Reflux unklar bleibt, spielen Struktur und Funktion des gastrooesophagealen Übergangs eine Rolle.

Refluxpatienten haben im Vergleich zu gesunden nicht immer häufigere und längerdauernde Relaxationen des unteren Oesophagussphinkters. Strukturelle Veränderungen im Bereich des oesophagistischen Überganges mit verminderter Resistenz gegenüber Reflux spielen ebenfalls eine Rolle. Ältere Patienten mit starken

TAB. 1 Medizinische Behandlung der Refluxkrankheit*	
Schweregrad der GERD	Medizinisches Management
<b>Stadium I</b> Sporadische und geringe Refluxsymptome Lifestylemodifikation: Diätische Refluxsymptome Massnahmen, Bettende hochstellen, (< 2–3x/Woche)	Lifestylemodifikation: Diätische Massnahmen, Bettende hochstellen, Gewichtabnahme, etc. Antazida, H2-Blocker oder PPI niedrig dosiert (Selbstmedikation)
<b>Stadium II</b> Häufige und/ oder starke Symptome mit oder ohne Refluxoesophagitis	PPI sind sehr viel wirksamer als H2-Blocker
<b>Stadium III</b> Chronische, starke, rasch rezidivierende Symptome und/ oder Komplikationen (Stenose, Barrett)	PPI ein oder zweimal täglich
<b>PPIs:</b> Esomeprazol (Nexium), Pantoprazol (Pantozol), Lansoprazol (Agopton), Omeprazol (Antra), Rabeprazol (Pariet)	
*(Antazida und Säurehemmer, Prokinetika zurzeit in Evaluation)	



Abb. 1: Unauffälliger ösophago-gastrischer Übergang (HD)

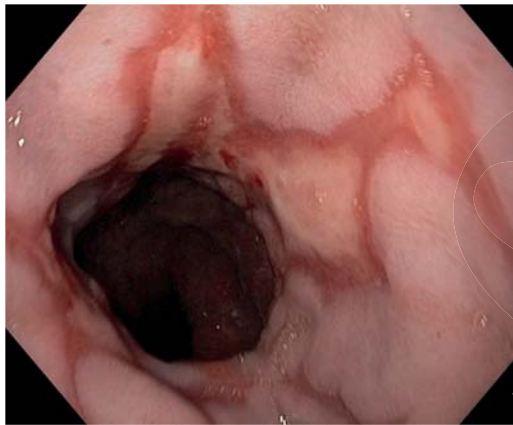


Abb. 2: Schwere Refluxösophagitis (HD)

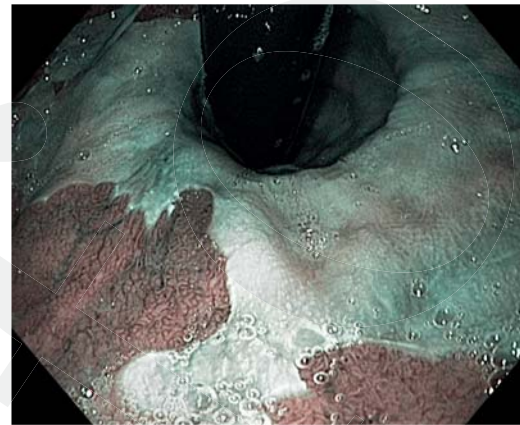


Abb. 3: histologisch verifizierte Barrett-Metaplasie (NBI)

Refluxbeschwerden haben oft eine Hiatushernie. Diese begünstigt den grossvolumigen Reflux von Mageninhalt.

### Handelt es sich bei der Refluxkrankheit um eine Entität oder um verschiedene Krankheiten?

In der Vergangenheit wurde die Refluxkrankheit als ein Krankheitsbild angesehen. Die endoskopisch unauffällige Refluxkrankheit galt als eine leichte Krankheit, unterschiedliche Stadien von Refluxösophagitis als zunehmender Schweregrad und der Barrett-Oesophagus als schwerste Form der Refluxkrankheit. Dieses Konzept hat dazu geführt, dass eine schwere Krankheit über längere Zeit und mit PPI in hoher Dosis behandelt wurde.

Dieses Konzept wurde in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt. Einerseits konnte im Rahmen von modernen Studien nicht gezeigt werden, dass sich die Endoskopie negative Refluxkrankheit über eine erosive Oesophagitis zu einem Barrett-Oesophagus entwickeln kann und andererseits könnten Symptome, klinischer Verlauf und das Risiko von Komplikationen (Karzinomen) nicht so einfach kontrolliert werden wie man sich das wünschen würde.

Im traditionellen Konzept konzentriert man sich auf Verletzungen der Oesophagusschleimhaut, im modernen Konzept eher auf Oesophagussymptome. In diesem modernen Konzept werden Patienten mit Endoskopie-negativer Refluxkrankheit nicht als leicht krank eingestuft. Sie haben oft starke und atypische Symptome. Sie sprechen schlecht auf Säuresektionshemmung an. Gründe dafür sind eine Hypersensitivität des Oesophagus gegenüber Säure, Sensitivität gegenüber nicht-saurem Volumenreflux und ösophagealen Spasmen. Diese Patienten haben oft Reizdarmsymptome.

Im Gegensatz zu diesen funktionellen Patienten sprechen Patienten mit erosiver Oesophagitis und typischen Refluxsymptomen in der Regel sehr gut auf Säuresektionshemmung an und zeigen ein Abheilen der Oesophagitis. Patienten mit Barrett-Oesophagus ha-

ben eher weniger Symptome, weil die metaplastische Schleimhaut resistent ist gegenüber Säure.

### Extraoesophageale Refluxsymptome

Epidemiologische Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen Refluxkrankheit und extraoesophagealen Symptomen. Viele Ärzte haben den Eindruck, dass eine Säuresektionshemmung extraoesophageale Symptome lindert. Es gibt aber keine modernen Studien, welche einen solchen Zusammenhang klar nachweisen. Die Behandlung von extraoesophagealen Refluxsymptomen braucht meist eine langandauernde und hochdosierte Behandlung mit Säuresektionshemmer, weil der Pharynx und Larynx sehr empfindlich sind gegenüber Säure und nur langsam heilen.

Reflux mit Mikroaspirationen könnte eine Rolle spielen bei Asthma bronchiale. Refluxsymptome sind bei Patienten mit Asthma viel häufiger als bei einer Durchschnittsbevölkerung und Patienten mit erosiver Oesophagitis haben häufiger Asthma als Kontrollpersonen. Es gibt Reviewarbeiten, welche zeigen, dass medizinische und chirurgische Antirefluxtherapien zu Verbesserung von Asthma und Hustenreiz führen, den Gebrauch von Inhalern reduzieren und die Lungenfunktion verbessern.

### Refluxkrankheit und Oesophaguskarzinom

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Reflux und Karzinomen am ösophago-gastrischen Übergang. Dieser Zusammenhang ist Ärzten und Patienten in den letzten Jahren zunehmend bewusst geworden. Weil diese Karzinome eine ausgesprochen schlechte Prognose haben, wäre es wichtig Patienten zu identifizieren, welche von einem Screening- oder Überwachungsprogramm profitieren.

Das relative Risiko für die Entwicklung eines Oesophaguskarzinomes bei Patienten mit Refluxkrankheit wird beeinflusst durch verschiedene Faktoren: Männliches Geschlecht, Rauchen, Übergewicht, Alter und Frequenz, respektive Schweregrad der Refluxsymptome. Aber selbst für Patienten, welche alle diese Risikofaktoren haben bleibt das absolute Risiko relativ klein. Eine Hochrisikogruppe kann zurzeit nur mit der Endoskopie identifiziert werden. Das Risiko betrifft praktisch nur Patienten mit einem Barrett-Oesophagus. Aber selbst innerhalb von der Gruppe der Patienten mit longsegment Barrett-Oesophagus (Länge der Metaplasie >3cm) ist das Risiko für die Entwicklung eines Oesophaguskarzinomes in der Abwe-

TAB. 2 Indikationen für eine endoskopische Abklärung	
▶ Alter >55 Jahre	▶ Odynophagie
▶ GI-Blutung	▶ therapieresistente Beschwerden
▶ Dysphagie	▶ unklare Beschwerden
▶ Gewichtsabnahme	▶ unklare Röntgenbefunde

senheit von Dysplasien sehr klein. Nur 2–3% dieser Patienten sterben an einem Oesophaguskarzinom und ihre Lebenserwartung ist nicht kleiner als die einer Kontrollgruppe.

Obwohl es keine Daten von prospektiven Studien gibt, vermutet man, aufgrund von retrospektiven Studien und Computermodellen, dass man mit einem endoskopischen Screening die Mortalität reduzieren kann. In den heute gültigen Richtlinien werden zwei- bis fünfjährliche Gastroskopien mit Biopsien zur Überwachung von Patienten mit Barrett-Oesophagus empfohlen (Dysplasie-Screening). Weil bei der gegenwärtigen Strategie nur symptomatische Barrett-Patienten identifiziert werden, werden die meisten asymptomatischen Barrett-Patienten verpasst.

### Wie sollen Patienten mit der Refluxkrankheit behandelt werden?

Aus England gibt es klare Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit Dyspepsie und Refluxsymptomen (UK National Institute for Health and Clinical Excellence). Die Routineendoskopie wird nicht empfohlen für jüngere Patienten mit Dyspepsie ohne Alarmsymptome. Die Indikation zur Endoskopie soll aber vor allem bei Patienten über 55 Jahre, mit unklaren oder therapieresistenten Beschwerden während mehr als vier Wochen grosszügig gestellt werden. Weitere Indikationen für rasche endoskopische Abklärungen sind: Gastrointestinale Blutungen, Eisenmangelanämie, ungewollte Gewichtabnahme, Schluckbeschwerden, chronisches Erbrechen, unklare Röntgenbefunde im Bereich des Ösophagus oder Magens.

Patienten mit Refluxsymptomen ohne Alarmzeichen sollen primär während vier Wochen mit einem PPI (20 mg täglich) behandelt werden. Eine Helicobacter-Eradikationstherapie ist sinnvoll, wenn ein positiver Atemtest oder eine positive Stuhlserologie vorliegt.

Wenn die Symptome nach Absetzen der Therapie rasch rezidivieren, so ist in der Regel eine länger dauernde Therapie mit der niedrigsten, wirksamen Dosis sinnvoll. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Refluxoesophagitis brauchen in der Regel eine Langzeittherapie. Zur Behandlung der Refluxkrankheit sind PPI wirksamer und billiger als H<sub>2</sub>-Blocker. Die Langzeitbehandlung mit PPI über zehn Jahre und mehr ist sicher und wirksam. Nebenwirkungen (Osteoporose, Pneumonie, Anämie, etc.) und Interferenzen mit Arzneimitteln sind selten. Trotzdem gibt es auch eine Minderheit von Patienten, welche nicht oder ungenügend auf Säuresekretionshemmer ansprechen.

Ein Wechsel des PPIs oder eine Steigerung der Dosis (zweimal täglich) kann bei der Behandlung von diesen Patienten sinnvoll sein. Die zusätzliche Einnahme eines H<sub>2</sub>-Blockers vor dem ins Bett gehen ist gelegentlich bei Patienten mit vorwiegend nächtlichen Symptomen sinnvoll.

### Was tun, wenn PPI nicht wirken?

Patienten welche nicht ansprechen auf eine Behandlung mit Säuresekretionshemmern, sollten weiter abgeklärt werden. Die Untersuchung der Wahl ist eine Gastroskopie, welche allerdings meist unauffällig ausfällt. Die ambulante 24-Stunden pH-Metrie war dann der Standard für diese Patienten in Zentrums Spitälern. Die ambulante 24-Stunden-pH-Metrie bringt in diesen Fällen meist keine wesentliche Erkenntnis und wird deshalb in den USA von den Versicherungen nicht mehr bezahlt.

Hier könnte ein neues Untersuchungsverfahren, die intra-luminale Impedanz-Messung (IMP) neue Diagnosemöglichkeiten eröffnen. Mit der IMP lässt sich jede Art von Reflux nachweisen, also auch schwach azider oder anazider Reflux. Neuere Studien, in denen IMP und pH-Metrie kombiniert wurden zeigen folgendes: Die PPI bremsen den Säurereflux, reduzieren aber nicht die Zahl der Refluxepisoden. Dies erklärt, warum manche Patienten trotz PPI-Therapie weiter unter Refluxbeschwerden leiden. Bei ihnen verursacht der Reflux als solcher und unabhängig vom pH-Wert die Beschwerden.

### Indikation zur Fundoplicatio

Mit der Erkenntnis, dass anazider Reflux Beschwerden verursachen kann und der Entwicklung von neueren Operationsmethoden, hat das Interesse an der chirurgischen Refluxtherapie wieder zugenommen. Die Fundoplicatio kann heute laparoskopisch durchgeführt werden. Dennoch bleiben die PPI weiterhin der Gold-Standard in der Refluxtherapie. Die nachgewiesene Wirksamkeit und Sicherheit bei langjähriger Medikation, das Vermeiden von Operationsrisiken und die relativ niedrigen Therapiekosten sprechen für die PPI-Therapie. Zum Kosten-Nutzen-Vorteil der PPI trägt bei, dass die Refluxbeschwerden durch eine Fundoplicatio oft nicht definitiv beseitigt werden. Fast die Hälfte der Operierten benötigt einige Jahre nach dem Eingriff eine zusätzliche säurehemmende Therapie. Die Langzeitkomplikationen von neueren Operationsmethoden mit Netzimplantationen sind noch wenig bekannt.

Meist wird eine Fundoplicatio auf Wunsch des Patienten und weniger aus medizinischer Notwendigkeit vorgenommen. Die Operationsmethode kann vor allem jüngeren und auch schlanken Patienten empfohlen werden, welche nicht gewillt sind eine lebenslängliche medikamentöse Therapie auf sich zu nehmen.

#### Dr. med. Ronald Rentsch

Fidesstrasse 6, 9000 St. Gallen  
ronald.rentsch@hin.ch

#### Literatur:

1. BMJ 2006; 332:88-93
2. Gastroenterologie/up2date4 2008/Thieme

#### Take-Home Message

- ◆ Die gastrooesophageale Refluxkrankheit ist häufig und verursacht verschiedene Symptome. Sie ist assoziiert mit schwerwiegenden Krankheiten wie Asthma und Oesophaguskarzinom.
- ◆ Genetische- und Lifestylefaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Ernährungsgewohnheiten tragen zur Entwicklung der Refluxkrankheit bei.
- ◆ Struktur und Funktion des gastrooesophagealen Übergangs spielen eine Schlüsselrolle bei der Refluxkrankheit.
- ◆ Routine-Endoskopien bei jüngeren Patienten mit leichten Refluxsymptomen ohne Alarmsymptome sind nicht notwendig.
- ◆ Protonenpumpeninhibitoren sind sichere und wirksame Medikamente für die meisten Patienten mit typischen Refluxsymptomen, aber weniger wirksam bei Patienten mit atypischen Symptomen.
- ◆ „Non-acid reflux“ ist ein wesentlicher Faktor bei Patienten mit therapieresistenten Symptomen unter Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren.