

Diagnostik und Therapie der Refluxkrankheit

Die interdisziplinäre Herausforderung einer Volkskrankheit

Christian Möbius¹
Steffen Leinung¹
Alexander Zabel-Langhenning²
Joachim Mössner²
Sven Jonas¹

Die gastrointestinale Refluxkrankheit („gastroesophageal reflux disease“, GERD) hat eine Prävalenz von 10 % und mehr als die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung in den westlichen Industrienationen leiden wenigstens 1mal wöchentlich an Sodbrennen, so dass es sich um eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt handelt (1). Symptome wie Sodbrennen, Regurgitation, Schlafstörungen, Schmerzen, Asthma, Globusgefühl oder bronchoalveoläre Irritation können bei den Patienten einzeln oder in Kombination auftreten. Diese führen zu einem ausgeprägten Leidensdruck, der sich auf das Arbeitsleben und die Lebensqualität im Allgemeinen auswirkt. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit GERD die gleiche Einschränkung in der Lebensqualität haben, wie Patienten mit einem unbehandelten Ulcus duodeni oder einer Angina pectoris (2). Die Refluxkrankheit ist in der Regel eine chronische Erkrankung, da medikamentös der zugrunde liegende Pathomechanismus nicht geheilt werden kann (3).

Trotz dieser hohen Prävalenz und der gravierenden Bedeutung für das Leben eines Patienten hat eine internationale Studie gezeigt, dass nur 1/3 der Patienten (36 %) wirksam durch die ärztliche Behandlung therapiert werden (4). Die Studie wurde in den USA, England, Japan, Deutschland und Frankreich durchgeführt. Evaluert wurden die letzten vier Patienten mit GERD einer Praxis, die dort

medikamentös behandelt wurden. Die telefonische Befragung der Patienten (n=1044) ergab, dass 65 % der Patienten nicht beschwerdefrei sind und weiterhin trotz Medikation an Sodbrennen und saurem Aufstoßen leiden. 20,5 % der Patienten verwenden zusätzlich noch frei verkäufliche Antazida (4).

Pathogenese

Ursächlich für die Erkrankung ist die Säure des Magens, jedoch handelt es sich um eine funktionelle Störung und nicht um eine vermehrte Säureproduktion. Diese funktionelle Alteration betrifft den unteren ösophago-gastralen Verschlussmechanismus, welcher den Transport von Speisebrei vom Ösophagus in den Magen reguliert und Reflux vom Magen in den Ösophagus verhindert. Die funktionelle Einheit des Verschlussmechanismus besteht neben dem Schließmuskel aus dem phreniko-ösophagealen Band und den Zwerchfellschenkeln. Reflux in die Speiseröhre kann zum Beispiel entstehen, wenn im Bereich des Ösophagus sphinkter ein zu niedriges Ruhedruckprofil vorliegt (< 6 mmHg) oder es zu transienten Relaxationen kommt. In den meisten Fällen liegen transiente Relaxationen bei ansonsten normalem Ruhedruck vor („transient lower esophageal sphincter relaxations“ = TLESR). Auch eine Hiatushernie kann zu Reflux führen. Etwa 60 % der Patienten mit einer Hiatushernie leiden an entsprechenden Symptomen. Ursächlich ist verbliebener Inhalt im hernierten Magenanteil, der nach Sphinkterrelaxation in den Ösophagus zurückfließt (hiataler Fluss). Verstärkt wird dieser Mechanismus durch eine Verkürzung des intraabdominellen Ösophagusanteils sowie eine Erweiterung des Hiatus, was die Funktion des Diaphragma im Bereich beider Crura in Bezug auf den Sphinktermechanismus weiter verschlechtert. Inwieweit Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus eine Ursache oder eher die Folge der übermäßigen Säureexposition sind, wird aktuell kontrovers diskutiert. In Diskussion ist auch die Bedeutung der Infektion mit *Helicobacter pylori* (5). Eine erfolgreiche *H. pylori* Eradi-

kation kann eine bereits bestehende Refluxerkrankung demaskieren.

Diagnostik

Die Diagnose GERD kann oftmals bereits durch die vom Patienten geschilderten Symptome gestellt werden. Allerdings ist zu beachten, dass es keinen Zusammenhang gibt zwischen dem Ausmaß des gastro-ösophagealen Refluxes beziehungsweise den damit verbundenen Schleimhautläsionen und den subjektiv vom Patienten empfundenen Symptomen. Die Diagnosesicherung kann durch den sogenannten Protonenpumpenhemmer – Test erfolgen. Hierzu liegen mehrere prospektive randomisierte Studien vor, die gezeigt haben, dass der Test bei einer erosiven Refluxkrankheit über eine gute Sensitivität verfügt, allerdings nur eine geringe Spezifität hat. Bei NERD („nonerosive reflux disease“) sind die Ergebnisse vergleichbar, jedoch hängt das Ergebnis stärker von der Art der Symptomerhebung und der Auswahl der Patienten ab. Neben dieser indirekten Diagnostik stehen verschiedene Verfahren der invasiven Diagnostik zu Verfügung (6).

Goldstandard in der Diagnostik ist die Endoskopie. Insbesondere dient sie zur Erfassung der mukosalen Schädigung und der Unterscheidung zwischen ERD („erosive reflux disease“) oder NERD („nonerosive reflux disease“). Diese Ösophago-Gastro-Duodenoskopie muss mit hochauflösenden Videoendoskopen durchgeführt werden. Eine Diskussion spezieller endoskopischer Techniken wie Vergrößerungsendoskopie, Anfärbung suspekter Schleimhautareale mit Essigsäure oder Farbstoffen (Chromoendoskopie), spezielle Darstellung der Gefäße (zum Beispiel NBI: narrow band imaging) und weiterer Verfahren würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen. Diese Verfahren haben bislang noch nicht zu einer früheren Diagnose einer Neoplasie auf dem Boden einer Barrett-Neoplasie geführt. Sie sind aber wichtig zur Beurteilung des Therapieerfolges und der Verlaufskontrolle nach endoskopischer Mukosektomie (zum Beispiel einer hochgradigen Neoplasie oder auf die Mukosa bis

¹ Chirurgische Klinik & Poliklinik II, Visceral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie

² Medizinische Klinik und Poliklinik II / Gastroenterologie / Hepatologie Universitätsklinikum Leipzig, AÖR

Tabelle 1

Stadium I: einzelne oder mehrere nicht konfluierende Schleimhauterosionen mit Erythem und/oder Exudat
Stadium II: konfluierende erosiv-ulzeröse Defekte, die nicht die gesamte Zirkumferenz umfassen
Stadium III: Läsionen erfassen die gesamte Zirkumferenz, ohne Bildung einer Stenose
Stadium IV: chronische Veränderungen (Ulkus) mit Narbenbildung (Wandfibrose, Stenose, Barrett-Ösophagus)

Savary and Miller Klassifikation

obere Submukosa begrenzte Karzinome des Ösophagus).

In Deutschland wird nach wie vor die Einteilung nach Savary und Miller häufiger als die Los Angeles Klassifikation verwendet. In der Savary und Miller Klassifikation wird das Ausmaß in 4 Schweregrade unterteilt (Tabelle 1). Die Interobserver Unterschiede in der Beurteilung der Ösophagusbefunde sind bei der LA-Klassifikation wahrscheinlich geringer, daher hat sich international die Los Angeles Klassifikation mit den Schweregraden A-D durchgesetzt. Diese ist die Grundlage der meisten internationalen Therapieeffizienzstudien. Die Prag-Klassifikation beurteilt die Ausdehnung einer Barrett-Metaplasie.

Gegenstand intensiver Diskussion ist der Zeitpunkt der Indikation zur ersten Endoskopie und der Intervalle von Folgeendoskopien. Abzuwägen sind auf der einen Seite die Kosten und das periinterventionelle Risiko gegen die Gefahr einer falschen Diagnose, insbesondere der zu späten Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinom. Die Endoskopie ist sicher unverzichtbar zur Abklärung einer Anämie oder Blutung, Dysphagie, unklaren Oberbauchbeschwerden und/oder Refluxsymptomen bei Alter > 45 Jahren, rezidivierendem Erbrechen und fehlendem Erfolg einer Therapie mit Protonenpumpenblockern (PPI). Eine weitere wichtige Indikation ist die Überwachung einer Barrett Metaplasie. Vor jedem operativen Eingriff an Organen des oberen Gastrointestinaltrakts ist die Ösophagogastroduodenoskopie obligat (Tabelle 2).

Neben der Endoskopie bietet die 24-Stunden-pH-Metrie die Möglichkeit, den sauren Reflux im Ösophagus zu quantifizieren. Sie besitzt eine gute Sensitivität und Spezifität.

Indikation zur Durchführung der 24-Stunden-pH-Metrie sind die präoperative Sicherung eines sauren Refluats vor operativer Antirefluxtherapie und Beschwerden trotz einer Antirefluxtherapie mit PPI. Weitere aber relative Indikationen sind NERD, Laryngitis, chronischer Husten, nicht kardialer Thoraxschmerz oder dyspeptische Beschwerden, die anderweitig nicht erklärbar sind. Die Ergebnisse dieser im Regelfall ambulanten Untersuchung können in verschiedenen „scores“ zusammengefasst werden, von denen der „DeMeester score“ der bekannteste ist. Wichtig sind hier die Intensität, die Dauer und die Anzahl der Säureexpositionen im Ösophagus (Tabelle 3). Ein Nachteil der Methode ist die isolierte Messung von Säure, so dass ein galliger Reflux nicht erfasst wird und die fehlende Volumenbestimmung. Bei Verdacht auf Gallereflux sollte zusätzlich eine 24-Stunden-Messung mittels „Bilitec“ Sonde erfolgen. Ein sehr sensitives aber noch nicht allgemein verfügbares Verfahren zur Differenzierung eines Refluxes von Flüssigkeit versus Luft ist die Impedanzmessung.

Die Manometrie ist eine weitere Untersuchungsmöglichkeit des Ösophagus, bei der Drücke im Sphinkter und in der tubulären Speiseröhre mittels Durchzug gemessen werden. Wichtige Motilitätsstörungen, wie die Amotilität bei Kollagenosen, neuromuskuläre Erkrankungen und Achalasie können so diagnostiziert werden. GERD besitzt jedoch kein typisches Motilitätsmuster. Identifiziert werden können jedoch die vermehrten und verlängerten TLESR als einer der wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen der GERD. Zurzeit wird eine „maßgeschneiderte operative Antirefluxtherapie“ disku-

Tabelle 2

Anämie
Blutung
Dysphagie
Alter > 45 Jahre
rezidivierendes Erbrechen
Fehlender Therapieerfolg

Indikation zur Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bei Patienten mit Symptomen einer GERD

Tabelle 3

Zeitanteil pH < 4 der Gesamtzeit in %
Zeitanteil pH < 4 der Zeit in aufrechter Position
Zeitanteil pH < 4 der Zeit in liegender Position
Anzahl der Refluxepisoden/ 24 Stunden
Längste Refluxepisode
Anzahl der Refluxepisoden > 5

Kriterien des DeMeester score

tiert, bei der das Ausmaß der Fundusmanschette in Abhängigkeit von der Motilität der Speiseröhre gewählt wird. Allerdings reicht die derzeitige Literatur für eine abschließende Beurteilung des „tailored approach“ nicht aus. Möglicherweise hat jedoch die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters präoperativ einen Einfluss auf das postoperative Dysphagierisiko.

Die Röntgenkontrastmitteldarstellung ist nur noch vor geplanter Fundoplikatio eine unverzichtbare Untersuchung, da sie die Klassifikation von möglichen Hernien und vorliegende Divertikel identifizieren kann.

Therapie

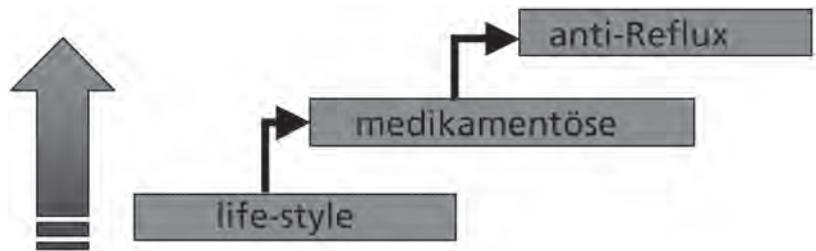
Auf Grund der deutlichen Einschränkung der Lebensqualität eines Patienten mit GERD und der möglichen Kaskade von der Refluxösophagitis bis hin zur Entwicklung eines Barrett-Ösophagus und schließlich eines Ösophaguskarzinoms müssen nach entsprechender Diagnostik ausreichende therapeutische Schritte eingeleitet werden. Ziel dieser Therapie ist die Beschwerdefreiheit des Patienten und die Vermeidung von langfristigen Komplikationen. Es existieren 3 verschiedene Säulen der Therapie – „lifestyle“ Modifikation, medikamen-

tös, chirurgisch – welche in der Regel im Sinne einer Therapieeskalation zum Einsatz kommen. Bei Stufe 2, der medikamentösen Therapie erfolgt aber in der Regel keine „Therapieeskalation“, also Step up Therapie sondern eher eine Step down Therapie (siehe unten).

Allgemeine Maßnahmen bilden die Therapiegrundlage und beziehen sich auf die Modifikation der konsumierten Lebensmittel und Getränke, der Vermeidung von Nahrungsaufnahme vor dem Schlafen und der Reduktion des Körpergewichts. Ein therapeutischer Erfolg dieser „lifestyle“ Modifikationen konnte bislang nicht durch randomisierte Studien belegt werden.

In der medikamentösen Therapie wurden früher zwei verschiedene Strategien verfolgt: Entweder wurde erst nach erfolgloser Umstellung der Lebensgewohnheit und dem Einsatz von Antazida und H₂-Blockern Protonenpumpeninhibitoren eingesetzt oder es wurden sofort Protonenpumpeninhibitoren eingesetzt. PPIs haben in zahlreichen Studien gezeigt, dass sie H₂-Blockern und Prokinetika überlegen sind (7, 8). Heute wird sofort mit dem Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren in der Standarddosierung begonnen und passt eine weitere Therapieeskalation und auch Deeskalation an die subjektiven Beschwerden des Patienten und den endoskopischen Befund an. Die initiale Behandlungsdauer beträgt 4 bis 8 Wochen. Nach Abschluss dieser Akuttherapie erfolgt eine individualisierte Therapie, die entweder ein Einnahmeschema nach Bedarf ist oder einer Erhaltungstherapie entspricht. Die Refluxkrankheit ist eine chronische Erkrankung. Nach Absetzen des PPI rezidiert sie häufig im gleichen Stadium. Bei einer erosiven Refluxkrankheit Stadium II – III sollte daher eine Dauertherapie mit PPI erfolgen. Insbesondere nach endoskopischer Bougierung (Stadium IV nach Savary und Miller) führt ein Absetzen des PPI zu einer Rezidivstenose. Nur bei Refluxkrankheit Stadium I oder II oder NERD ist eine PPI-Bedarfstherapie, sollte der Patient damit beschwerdefrei bleiben, zu empfehlen. Da unter Dauertherapie mit PPI sich

Abbildung 1



Therapieeskalation bei GERD

eine H. pylori Gastritis verschlechtern kann, wird vor PPI-Langzeittherapie eine H. pylori Eradikation empfohlen. Wir wissen aber heute, insbesondere durch die Ergebnisse der deutschen EXPO-Studie, dass nicht alle Patienten im gleichen Stadium rezidivieren. Aus einem niedrigem Stadium kann sich durchaus ein höheres Stadium der Erkrankung bis hin zum Auftreten einer Barrett-Metaplasie, entwickeln, auch sind spontane Besserungen möglich. Die Diskussion über die Festlegung der Intervalle einer Ösophagoskopie bleibt daher bestehen. Mit PPI können etwa 80 % der Patienten gut therapiert werden. Wenn Patienten unter der medikamentösen Therapie nicht beschwerdefrei werden, sollte zunächst innerhalb der Wirkstoffgruppe das Präparat gewechselt werden, da genetische Polymorphismen möglicherweise die Ursache für eine Beschwerdepersistenz sind (äußerst selten beschrieben). Bei nicht beherrschbarem nächtlichem Säuredurchbruch kann die zusätzliche Gabe eines H₂ Blockers versucht werden (9), eine in der Regel ineffiziente Maßnahme.

Patienten, die gar nicht auf eine Therapie mit PPI ansprechen, sind in der Regel auch keine guten Kandidaten für eine Fundoplikatio, da wahrscheinlich andere Pathomechanismen für die Beschwerden eine Rolle spielen. Insbesondere hinter der Gruppe der NERD-Patienten, bei denen endoskopisch-makroskopisch nichts gesehen wird, verbergen sich nicht selten Patienten, die gar keine Refluxerkrankung haben. Dies mag eine Erklärung sein, dass gerade in dieser Gruppe eine Dosisescalation eines PPIs oft wirkungslos ist.

Die nächste Therapiestufe sind die invasiven Maßnahmen. Hier gilt die laparoskopisch durchgeführte Anti-Reflux-Chirurgie als Goldstandard.

Als mögliche Alternative wurden endoskopische Techniken erprobt, die zu einer Straffung des gastroösophagealen Übergangs führten. Keines dieser Verfahren hat sich bisher im Alltag durchgesetzt, so dass sie bis heute nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden und somit nicht zur Standardtherapie gehören (10).

Insbesondere für junge Erwachsene, die die medikamentöse Dauertherapie ausdrücklich nicht wünschen oder tolerieren und weiterhin Beschwerden haben, ist die chirurgische Anti-Reflux-Chirurgie die Therapie der Wahl. Etabliert ist heute die laparoskopisch durchgeführte Fundoplikatio nach Nissen oder Toupet. In beiden Fällen wird eine 1,5 – 2 cm breite Fundusmanschette um den distalen Ösophagus geschlungen und so der Schließmechanismus unterstützt. Wir haben im Jahr 2001 75 Patienten nach laparoskopischer Fundoplikatio untersucht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten zeigte sich eine Abnahme des prozentualen Anteils eines pH < 4 im Ösophagus von 10,4 % auf 3,2 %, eine Zunahme des Drucks im unteren Ösophagussphinkter von 8.1 auf 12.3 mmHg und eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im standardisierten „Quality of Life Index“ Fragenbogen. Allerdings beklagen auch 8 der Patienten eine relevante Dysphagie, jedoch ist ihr Lebensqualitäts-Index signifikant höher als vor der Operation (11). Hierbei zeigt sich, dass die Patienten zur operativen Therapie sehr genau anamnestisch und klinisch evaluiert werden müssen und eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, eine pH Metrie und Manometrie vor der Operation obligat sind. Des Weiteren bedarf es einer sehr ausführlichen Besprechung der Befunde und der

möglichen operativen Therapie mit ihren Vorteilen und Risiken. Hier sind insbesondere das „gas-bloat“ Syndrom und die Dysphagie zu nennen. Beide Begleiterscheinungen treten frühzeitig bei zu enger Manschettenwahl auf und können sich mit der Zeit verlieren. Die Reihenfolge der Therapieoptionen sollte stets eingehalten werden und weitere Schritte in einem interdisziplinären Team besprochen werden (Abbildung 1). Zusammenfassend handelt es sich bei der gastrointestinalen Reflux-

krankheit um eine benigne „Massetenerkrankung“, welche erhebliche Auswirkungen auf die persönliche Lebensqualität hat, eine wesentliche ökonomische Bedeutung besitzt und bisher nicht flächendeckend zu einer ausreichenden Patientenzufriedenheit therapiert wird. Auf Grund der Komplexität des klinischen Erscheinungsbildes, der Diagnostik und der Vielfalt der Therapiemöglichkeiten, behandeln wir am Universitätsklinikum Leipzig diese Erkrankung als Chirurgen und Gastroenterologen

interdisziplinär, um unseren Patienten alle Möglichkeiten der Therapie zu bieten.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

PD Dr. med. habil. Christian Möbius
Chirurgische Klinik & Poliklinik II, Visceral-,
Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
Tel. 0341 97-19912