

## Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/013 Entwicklungsstufe: 3 in Überarbeitung

### Zitierbare Quelle:

Z Gastroenterol 2005; 43: 163-164

# Gastroösophageale Refluxkrankheit

Ergebnisse einer "Evidenz"-basierten Konsensuskonferenz  
der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Consensus Conference of the DGVS on Gastroesophageal Reflux

## Inhalt:

- Themenkomplex I: [Definitionen, Epidemiologie und natürlicher Verlauf](#)
- Themenkomplex II: [Diagnostik](#)
- Themenkomplex III: [Therapie der nichterosiven Refluxkrankheit \(NERD\)](#)
- Themenkomplex IV: [Erosive Refluxkrankheit \(ERD\)](#)
- Themenkomplex V: [Extraösophageale Manifestationen](#)
- Themenkomplex VI: [Barrett-Ösophagus](#)
- Themenkomplex VII: [Chirurgische Therapie](#)

## Einführung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eine häufige Erkrankung in den Industrieländern der westlichen Welt. Die Prävalenz liegt bei 10 % der Bevölkerung, wenn mehrmals wöchentliche oder tägliche Refluxsymptome zugrunde gelegt werden. Die Erkrankung wird nicht nur zunehmend häufiger diagnostiziert (weil die betroffenen Patienten häufiger den Arzt aufsuchen), sondern es scheint, dass die Inzidenz ebenfalls zunimmt. Darüber hinaus hat sich das Spektrum der Refluxkrankheit in den letzten Jahren erweitert, so durch Beziehungen zu Symptomen des Respirationstraktes (so genannte extraösophageale Manifestationen). Parallel zur Zunahme der Refluxkrankheit wird auch eine mögliche, wenn auch seltene Folgekrankheit, nämlich das Adenokarzinom des distalen Ösophagus im Gefolge der Ausbildung eines Barrett-Ösophagus, in rasch wachsender Zahl beobachtet.

Aufgrund ihrer Häufigkeit führt die Erkrankung zu einer erheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen. Diese betreffen nicht nur die finanziellen Aufwendungen für Arztbesuch und Diagnostik, sondern insbesondere für Medikamente in der Langzeittherapie bzw. für Antirefluxoperationen. So wurden allein 2001 in der gesetzlichen Krankenversicherung für die Protonenpumpenblocker Esomeprazol, Omeprazol und Pantoprazol rund 230 Millionen € aufgewendet (WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2002). Verlässliche Angaben über die Gesamtausgaben für Refluxkranke in Deutschland existieren nicht. Noch weniger transparent sind die indirekten Kosten, die durch Arbeits- und damit Produktivitätsausfall aufgrund von Refluxbeschwerden entstehen. Interviewbasierte Daten zeigten bei Patienten mit symptomatischem gastroösophagealen Reflux einen Arbeitsausfall in rund 10 % [1]. In Niedersachsen sind im Jahr 2001 aufgrund von statistischen Auswertungen der örtlichen Kassenärztlichen Vereinigung und der gesetzlichen Krankenversicherungen an ca. 160 000 Tagen Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen aufgrund von Erkrankungen mit den ICD-Nummern K21.0 (Refluxösophagitis), K21.9 (Refluxkrankheit ohne Ösophagitis) und K22.1 (Ösophagusulkus) ausgestellt worden (H. Jablonowski, pers. Mitteilung). Dies weist auf die beträchtlichen ökonomischen Aspekte der Refluxkrankheit hin. Vor diesem Hintergrund erschien die Etablierung einer "Evidenz"-basierten Leitlinie für Deutschland dringend geboten.

## Themenkomplex I: Definitionen, Epidemiologie und natürlicher Verlauf

W. Schopp, H.-D. Allescher, T. Frieling, M. Katschinski, P. Malfertheiner, C. Pehl, U. Peitz, W. Rösch, J. Hotz †

- Definitionen
  - Nosologische Definition
  - Gastroösophageale Refluxkrankheit
  - Nichterosive gastroösophageale Refluxkrankheit (NERD)
- Epidemiologie
  - Prävalenz und Inzidenz der GERD
  - Geschlechts- und Altersverteilung der GERD
- Sozioökonomie
  - Lebenserwartung
  - Kostenaufwand
  - Arbeitsunfähigkeit, Berentung
- Natürlicher Verlauf
  - Keine wesentliche Progredienz
  - Sekundäre Refluxkrankheit
  - Assoziation mit anderen Erkrankungen
- Medikamente
- Literatur

## Definitionen

### Nosologische Definition

#### Konsens

Eine allgemein gültige und verbindliche nosologische Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit gibt es bisher nicht. In Anlehnung an den internationalen Konsens - The Genval Workshop Report 1999 [1] - wird die folgende Definition empfohlen:  
Eine gastroösophageale Refluxkrankheit liegt vor, wenn ein Risiko für organische Komplikationen durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux und/oder eine signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) infolge der Refluxbeschwerden besteht (C).

#### Kommentar

Organische Komplikationen einer Refluxkrankheit können sich im Bereich der Speiseröhre (z. B. Ösophagitis, Stenosen, Barrett) sowie extraösophageal (siehe Leitlinien "Extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit") manifestieren. Eine Refluxkrankheit wird als wahrscheinlich angesehen, wenn Refluxsymptome (siehe Leitlinien "Diagnostik der Refluxkrankheit") mindestens 1 x /Woche [2] bis 2 x /Woche [1] auftreten und mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Allerdings können auch Refluxbeschwerden, die seltener auftreten, zu einer relevanten Minderung der Lebensqualität führen [3].

### Gastroösophageale Refluxkrankheit

#### Konsens

Die gastroösophageale Refluxkrankheit der Speiseröhre wird im medizinischen Sprachgebrauch als GERD abgekürzt. Unter dem Begriff werden die verschiedenen Manifestationen nicht erosive Refluxkrankheit (NERD), erosive Ösophagitis verschiedener Schweregrade (ERD), Barrett-Ösophagus und extraösophageale Manifestationen subsumiert (C).

#### Kommentar

Unter pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten wird zwischen primärer und sekundärer (siehe Abschnitt sekundäre Refluxkrankheit auf der nächsten Seite) Refluxkrankheit unterschieden.

### Nichterosive gastroösophageale Refluxkrankheit (NERD)

#### Konsens

GERD ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen wird als nichterosive gastroösophageale Refluxkrankheit definiert (NERD). NERD liegt nur vor, wenn Beschwerden die Lebensqualität beeinträchtigen. NERD kann die Lebensqualität (QoL) ähnlich stark beeinträchtigen wie ERD (B).

#### Kommentar

Die Unterscheidung zwischen NERD und ERD ist weder durch das Ausmaß der Beschwerden oder der Beeinträchtigung der Lebensqualität möglich noch durch das Ansprechen auf PPI-Therapie oder durch nachweisbar andere Empfindlichkeit gegen Säureexposition [1][4][5][6]. Bei einem Teil der Patienten liegt eine Überlappung mit der funktionellen Dyspepsie bzw. dem Reizdarmsyndrom, gelegentlich mit psychopathologischen Bedingungen, vor [5]. Die NERD kann auch bei Patienten mit refluxbedingten laryngopulmonalen Manifestationen (Laryngitis, chronischer Bronchitis, Asthma bronchiale) bestehen [5].

## Epidemiologie

### Prävalenz und Inzidenz der GERD

#### Konsens

Die Prävalenz der GERD mit allen Manifestationsformen liegt in den westlichen Industrieländern bei 10 - 20 %. Die epidemiologischen Daten sprechen für eine Zunahme der GERD-Inzidenz in den letzten Jahrzehnten für alle Manifestationsformen, wenngleich prospektive Daten fehlen (B).

#### Kommentar

In epidemiologischen Studien schwanken die Prävalenzangaben für mindestens einmal pro Woche auftretendes Sodbrennen zwischen 11 und 18 % [7][8][9]. Auswertungen einer amerikanischen Diagnosestatistik sprechen für eine Häufigkeitszunahme der ERD in den letzten Jahrzehnten [10]. Auch eine steigende Inzidenz der NERD ist aufgrund allgemeiner Erfahrungen und Retrospektivanalysen sehr wahrscheinlich [11], wenngleich prospektive kontrollierte Daten fehlen. Ebenso wird für extraösophageale Manifestationen trotz fehlender prospektiver kontrollierter Studien ein absoluter Häufigkeitsanstieg angenommen [2][12]. Eine familiäre Häufung für die verschiedenen Formen der GERD ist wahrscheinlich [13]. Für eine vermutete Abnahme der Inzidenz von Strikturen in den letzten 2 Dekaden, möglicherweise infolge besserer medikamentöser Therapie, sind die Literaturdaten uneinheitlich [14][15][16][17].

### Geschlechts- und Altersverteilung der GERD

#### Konsens

Die Daten aus populationsbasierten Studien sprechen für eine vergleichbare Prävalenz von Refluxbeschwerden bei Frauen und Männern (B). Die Prävalenz der GERD ist nicht altersspezifisch, ein Altersgipfel der Erstmanifestation ist in der Literatur nicht eindeutig belegt (B).

#### Kommentar

Epidemiologische Studien mit Befragungen großer Bevölkerungsstichproben zeigen ein identisches Geschlechterverhältnis oder wechselnd ein Vorwiegen des weiblichen oder männlichen Geschlechts [2][7][18][19][20][21][22]. Klinikbasierte Studien lassen vermuten, dass Männer häufiger eine ERD aufweisen [10][14][23][24]. Beim Barrett-Ösophagus überwiegt das männliche Geschlecht mit ca. 60 - 70 % [14][25]. Extraösophageale Manifestationen sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig [2]. Es ist offen, ob Patienten mit höhergradiger ERD bzw. Barrett-Ösophagus im Mittel ein höheres Alter aufweisen als Patienten mit NERD bzw. leichtgradiger ERD [2][10][14][23][24][26]. Ebenso ist umstritten, ob die Prävalenz von Sodbrennen mit dem Alter zunimmt [2][7][20][22][23].

## Sozioökonomie

### Lebenserwartung

#### Konsens

Die unkomplizierte GERD hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung (B).

#### Kommentar

Selbst eine ERD Grad II-III hat nur geringen Einfluss auf das Überleben [27]. Auch beim Barrett-Ösophagus ist wegen des seltenen Adenokarzinoms eine generell erniedrigte Lebenserwartung nicht nachgewiesen [28]. Lebensbedrohliche Komplikationen der GERD (Blutung, Strikturen) treten zwar nur bei einem kleinen Prozentsatz der GERD-Patienten auf [2], wegen der hohen Prävalenz der GERD ist aber von durchaus beträchtlichen Absolutzahlen auszugehen. So stieg in England und Wales zwischen 1968 und 1991 die Mortalität infolge benigner Ösophaguserkrankungen an [29].

### Kostenaufwand

#### Konsens

Aufgrund des vergleichbar hohen Leidensdruckes von NERD und ERD sind ähnliche ärztliche und medikamentöse Leistungen zur Wiederherstellung der Lebensqualität erforderlich (C).

#### Kommentar

Für eine adäquate Behandlung von NERD und ERD werden vergleichbare PPI-Dosen benötigt [5]. Die direkten jährlichen Fallkosten für ärztliche Leistungen und Medikamente werden mit 185 CHF bis 510 \$ angegeben [30][31]. Daraus errechnen sich für 7-10 Mio. behandlungsbedürftige GERD-Patienten in Deutschland Aufwendungen von ca. 3 - 4 Milliarden Euro pro Jahr. Eine verlässliche prospektive Kostenanalyse fehlt.

### Arbeitsunfähigkeit, Berentung

#### Konsens

Bei Patienten mit NERD/geringgradiger ERD spielen indirekte Kosten für Arbeitsunfähigkeit bzw. Berentung eine erhebliche Rolle und rechtfertigen die Kosten einer angemessenen medikamentösen Therapie (B).

#### Kommentar

Mit einer beschwerdebedingten Beeinträchtigung ihrer Arbeitsfähigkeit ist bei 23 bis 33 % der Refluxpatienten zu rechnen [32][33]. Die indirekten Kosten für GERD durch Arbeitsunfähigkeit und gelegentliche Berentung sind ähnlich hoch wie die direkten Therapiekosten [32][34][35]. Im Vergleich zu ambulanten Ulkuspatienten vor der H.-p.-Eradikationsära sind die Kosten für GERD vergleichbar bzw. sogar höher zu veranschlagen [36].

### Natürlicher Verlauf

#### Keine wesentliche Progredienz

#### Konsens

Das Stadium der NERD/ERD ist bei > 95 % der Patienten über viele Jahre nicht progredient, regelmäßige endoskopische Verlaufskontrollen sind daher nicht erforderlich. Eine spontane langfristige Rückbildung der GERD ist selten (B).

#### Kommentar

Prävalenz und Schwere von Refluxsymptomen sind unabhängig von der Dauer der Beschwerden und vom Alter der Patienten. Bei den meisten Patienten mit ERD und NERD bleibt das Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung in den folgenden Jahrzehnten stabil [1][2][4][37][38][39][40]. Endoskopische Verlaufskontrollen nach Absetzen der Therapie sind daher verzichtbar, symptomatische Rezidive weisen meist denselben endoskopischen Schweregrad auf wie die Index-Gastroskopie bei Erstdiagnose [39]. Andererseits sind Spontanremissionen v. a. bei höhergradiger ERD selten [41][42], Rezidive nach Absetzen einer Therapie dagegen sehr häufig [43][44].

### Sekundäre Refluxkrankheit

#### Konsens

Spezifische pathophysiologische Störungen aufgrund anderer Krankheitsbilder können zur GERD führen und werden als sekundäre Refluxkrankheit bezeichnet (C).

#### Kommentar

Als Ursachen sind akzeptiert: Magenausgangsstenose und funktionelle Gastroparese, Gravidität [45], Magenverweilsonde [46], Zollinger-Ellison-Syndrom [47], Sjögren/Sicca-Syndrom [48], Sklerodermie [49], neuromuskuläre Erkrankungen sowie geistige Behinderungen (Übersicht bei [50]).

### Assoziation mit anderen Erkrankungen

#### Konsens

Über eine Assoziation von GERD mit anderen gastrointestinalen und/oder extragastrointestinalen Erkrankungen wird in der Literatur berichtet, ohne dass direkte kausale pathogenetische Mechanismen gesichert sind (C).

#### Kommentar

Dies gilt z. B. für die distale Gastrektomie [51], die Cholezystektomie [52], die Peritonealdialyse [53], Zöliakie [54], Diabetes mellitus [55][56], Koronarinsuffizienz [57], M. Parkinson [58], psychiatrische Erkrankungen [59] und Schlafapnoe [60][61][62].

## Medikamente

### Konsens

Medikamente können die Symptomatik der GERD verstärken, da sie die komplexe Funktion des gastroösophagealen Verschlussmechanismus und der ösophagealen Clearance stören können (C).

### Kommentar

Zu diesen Medikamenten gehören Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline (Verstärkung eines refluxbedingten Asthmas!), Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva und pfefferminzölhaltige Präparate u. a. [63]. Kalziumantagonisten, Nitropräparate und Anticholinergika können zudem durch Reduktion der ösophagealen Kontraktionsamplituden die ösophageale Säure-Clearance beeinträchtigen [64]. Darüber hinaus reduzieren Anticholinergika die Sekretion Bikarbonat enthaltenden Speichels und vermindern dadurch die Säureneutralisation im Ösophagus [65]. Refluxpatienten scheinen zudem ein erhöhtes Strikturnisiko zu tragen bei Einnahme von ASS oder NIARD.

### Literatur

- Dent J, Brun J, Frederick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genva Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-16
- Locke GR, Talley NJ, Fett SL. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456
- Dimenas E, Carlsson G, Glise H. et al. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 221): 8-13
- McDougall NI, Johnston BT, Kee F. et al. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996; 38: 481-486
- Quigley EM. Non erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (Suppl 1): S13-18
- Kulig M, Leodolter A, Vieth M. et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease - an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767-776
- Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67-70
- Raiha I, Impivaara O, Seppala M. et al. Determinants of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1011-1014
- Louis E, DeLooze D, Deprez P. et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 279-284
- Sonnenberg A, Massey BT, Jacobson SJ. Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 183-188
- Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! A disease in evolution?. *Gastroenterology* 2000; 118: A 478
- El-Serag HB, Sonnenberg A. Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease in US veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760
- Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 1172-1178
- Lööf L, Gotell P, Elfberg B. The incidence of reflux oesophagitis. A study of endoscopy reports from a defined catchment area in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 113-118
- Agnew SR, Pandya SP, Reynolds RPE. et al. Predictors for frequent esophageal dilations of benign peptic strictures. *Dig Dis Sci* 1996; 5: 931-936
- Jornod P, Dorta G, Pantoflickova D. et al. Peptic esophageal stricture: a vanishing complication of reflux esophagitis?. *Gastroenterology* 2000; 118: A 484
- Nayyar AK, Royston C, Bardhan KD. Oesophageal acid-peptic strictures in the histamine H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor era. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 143-150
- Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1589-1594
- Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 73-81
- Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Suppl): 20-28
- Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: prevalence, incidence, and natural history. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 559-566
- Bolin TD, Korman MG, Hansky J. et al. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 35-39
- Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP. et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1.128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6-13
- Carlsson R, Dent J, Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124
- Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 24-29
- Triadafilopoulos G, Sharma R. Features of symptomatic gastroesophageal reflux disease in elderly patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2007-2011
- Rantanen TK, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death: analysis of fatal cases under conservative treatment. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 229-233
- Van der Burgh A, Dees J, Hop WCJ. et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996; 39: 5-8
- Panos MZ, Walt RP, Stevenson C. et al. Rising death rate from non-malignant disease of the oesophagus (NMOD) in England and Wales. *Gut* 1995; 36: 488-491
- Schwenkgejck M, Marbet UA, Szucs TD. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. *Soz Präventivmed* 2004; 49: 51-61
- Biogn BS, Jayadevappa R, Wahl P. et al. Time trends in cost of caring for people with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (suppl): S64-69
- Wahlquist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (Suppl): S57-61
- Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM. et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1309-1317
- Henke CJ, Levin TR, Henning JM. et al. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 787-792
- Glise H. Quality of life and cost of therapy in reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (suppl 210): 38-42
- Levin TR, Schmittiel JA, Kunz K. et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997; 103: 520-528
- Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991; 32: 845-848
- Aste H, Bonelli L, Ferraris R. et al. Gastroesophageal reflux disease. Relationship between clinical and histological features. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2412-2418
- Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V. et al. Predictive factors of the long-term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six-year follow-up of 107 patients. *Gut* 1994; 35: 8-14
- Ollojo JB, Monnier P, Fontollet C. et al. The natural history, prevalence and incidence of reflux esophagitis. *Gullet* 1993; 3: 3-10
- Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E. et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17 - 22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37-41

42. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G. et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. Gut 1992; 33: 1016-1019
43. Robinson N, Lanza F, Avner D. et al. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 859-867
44. Vigneri S, Termini R, Leandro G. et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333: 1106-1110
45. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 235-261
46. Wilmer A, Tack J, Frans E. et al. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. Gastroenterology 1999; 116: 1293-1299
47. Miller LS, Vinayek R, Frucht H. et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1990; 98: 341-346
48. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S. et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. Am J Med 1991; 90: 701-706
49. Shoenuit JP, Wielers A, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 509-513
50. Böhmer CJM, Klinkenberg-Knol EC, de Niezen-Boer MC. et al. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable?. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1868-1872
51. Fujiwara Y, Nakagawa K, Kusunoki M. Gastroesophageal reflux after distal gastrectomy: possible significance of the angle of His. Am J Gastroenterol 1998; 93: 11-15
52. Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ. Cholecystectomy-induced gastroesophageal reflux: is it reduced by the laparoscopic approach?. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1351-1354
53. Cekin AH, Boyacioglu S, Gursoy M. et al. Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients with upper GI symptoms: multivariate analysis of pathogenetic factors. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1352-1356
54. Iovino P, Ciacci C, Sabbatini F. et al. Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1243-1249
55. Lluch I, Ascaso JF, Mora F. et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 1999; 94: 919-924
56. Murray FE, Lombard MG, Ashe J. et al. Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. Am J Gastroenterol 1987; 82: 840-843
57. Mehta AJ, de Caestecker JS, Camm AJ. et al. Gastro-oesophageal reflux in patients with coronary artery disease: how common is it and does it matter?. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 973-978
58. Avidan B, Sonnenberg A, Giblovich H. et al. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1907-1912
59. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. Am J Med 2000; 108 (Suppl 4a): 120S-125S
60. Rasche K, Sanner B, Schäfer T. et al. Sleep, breathing and gastroesophageal reflux. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122: 659-663
61. Penzel T, Becker HF, Brandenburg U. et al. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnea. Eur Respir J 1999; 14: 1266-1270
62. Lagergren J, Bergstrom R, Adami Ho. et al. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. Ann Intern Med 2000; 133: 165-175
63. Achem SR, Kolts BE. Current medical therapy for esophageal motility disorders. Am J Med 1992; 92 (suppl 5A): 98S-105S
64. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ. et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. Gastroenterology 1982; 83: 69-74
65. Kim SL, Hunter JG, Wo JM. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over the counter medications harmful to the esophagus?. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 32-34

## Themenkomplex II: Diagnostik

S. Müller-Lissner, C. Fibbe, T. Frieling, M. Jung

- Symptomatik
  - Diagnostischer Wert von Sodbrennen
  - Diagnostischer Wert anderer Symptome
  - Beschwerdemuster
- Endoskopie
  - Indikation
  - Erosionen
  - Klassifikationssysteme
  - Weitere Aussagekraft der Endoskopie
  - Zusätzliche Diagnostik bei ERD
  - Minimalbefunde
  - Biopsische Diagnostik bei NERD
  - Biopsie bei bekannter Refluxkrankheit
- Probetherapie
  - Begriff
  - Indikation
  - Medikament
  - Dauer
  - Zielkriterium
- pH-Metrie der Speiseröhre
  - Indikation
  - Symptomindex
  - Klinische Bedeutung der pH-Metrie
- Manometrie
  - Aussagekraft
  - Rolle der Manometrie bei der Refluxkrankheit
- Röntgenuntersuchung
- Duodenogastroösophagealer Reflux
  - Begriff
  - Quantifizierung
  - Impedanzmessung
- Literatur

### Symptomatik

Folgende Beschwerden können durch gastroösophagealen Reflux verursacht werden: "untere" Refluxsymptome: Sodbrennen (brennendes Gefühl hinter dem Brustbein = heartburn), saures Aufstoßen, nicht saures Aufstoßen (z. B. bei Säuresuppression), retrosternale Schmerzen, Dysphagie (Schluckerschwernis); selten Odynophagie (Schmerz beim Schlucken); "obere" Refluxsymptome: Brennen im Rachen, saures und nicht saures Aufstoßen (= Regurgitation, oft fälschlich als Erbrechen bezeichnet), Reizhusten/morgendliches Räuspern, belegte Stimme, Heiserkeit, Reizhusten, Asthmaanfälle. Die Beschwerden werden oft ausgelöst oder verstärkt durch: Essen, längeren Nüchternzustand, süße Speisen, Alkohol, gebückte

Körperhaltung, Liegen. Der Verlauf kann episodisch, kontinuierlich oder intermittierend sein. Spontanremissionen sind häufig, ein komplettes dauerhaftes Verschwinden ist aber selten [1][2].

### Diagnostischer Wert von Sodbrennen

#### Konsens

Sodbrennen ist das sensitivste Symptom der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Wird Sodbrennen als das führende klinische Symptom angegeben, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit (> 75 %) eine Refluxerkrankung vor. Das Fehlen endoskopischer Veränderungen schließt dagegen eine Refluxerkrankung nicht aus (B).

#### Kommentar

Ist Sodbrennen das klinische Hauptsymptom, so besteht meist ein pathologisch gesteigerter Reflux [1][3]. Wird dagegen neben anderen Symptomen auch Sodbrennen angegeben, so sind andere Erkrankungen wie funktionelle Dyspepsie oder Ulkus ähnlich wahrscheinlich [4]. Der fehlende Goldstandard für die Diagnose der Refluxerkrankung bei unauffälliger Endoskopie erschwert die Einschätzung des prädiktiven Wertes der klinischen Symptomatik in der Diagnosestellung der Refluxerkrankung [5].

### Diagnostischer Wert anderer Symptome

#### Konsens

Unspezifische Symptome wie Dysphagie, retrosternale Schmerzen und respiratorische Symptome können das klinische Beschwerdebild der Refluxerkrankung dominieren und eine rein anamnestische Diagnosestellung erschweren (B).

#### Kommentar

Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus und peptische Strikturen sind Komplikationen einer langjährigen Refluxerkrankung und können Dysphagie und retrosternale Schmerzen in den Vordergrund der klinischen Symptomatik rücken. Daneben können auch extrösophageale Manifestationen der Refluxerkrankung, insbesondere pulmonale Erkrankungen, das Beschwerdebild dominieren. Die Abgrenzung zu anderen Krankheitsgruppen kann in diesen Fällen schwierig sein und eine weitere Diagnostik erfordern [6][7][8].

### Beschwerdemuster

#### Konsens

Weder Art, Intensität und Häufigkeit von Refluxbeschwerden noch deren zeitliches Auftreten (nüchtern, nach der Nahrungsaufnahme, nachts) erlaubt einen Rückschluss auf den Schweregrad der gastroösophagealen Refluxerkrankung (z. B. Vorliegen und Ausmaß einer Ösophagitis) (B).

#### Kommentar

Untersuchungen zur zeitlichen Korrelation von klinischen Symptomen mit einem gastroösophagealen Reflux in der 24-h-pH-Metrie konnten zeigen, dass Refluxbeschwerden wie auch die meisten Refluxepisoden vor allem nach dem Essen auftreten, seltener nachts [9]. Während Patienten mit einer Refluxösophagitis zwar eine höhere kumulative und nächtliche Refluxdauer, eine vermehrte Anzahl langer Refluxes und eine längere Refluxdauer aufweisen [10], lässt umgekehrt ein Vorhandensein dieser Phänomene keinen Rückschluss auf das Ausmaß der ösophagealen Schädigung zu [11][12][13].

### Endoskopie

#### Indikation

#### Konsens

Auch bei eindeutiger Refluxsymptomatik und fehlenden Alarmsymptomen ist eine frühe Endoskopie zu empfehlen, desgleichen wenn eine Refluxerkrankung differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen wird (B).

#### Kommentar

Die Endoskopie ermöglicht die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung ihres Schweregrades [14]. Sie erleichtert damit die Therapieplanung und eine exakte Therapiekontrolle. Als Indexendoskopie ist sie von Vorteil für die Diagnostik des Barrett-Ösophagus und die Erfassung von Komplikationen (Ulkus, Striktur). Gleichzeitig können Erkrankungen, die von einer Frühtherapie profitieren, ausgeschlossen werden, in erster Linie Malignome. Die Endoskopie kann zusätzlich zu Patientenzufriedenheit und Wirtschaftlichkeit in der Behandlung von Patienten mit Refluxkrankheit führen [15].

#### Konsens

Fleckige, streifige oder zirkulär konfluierende Epitheldefekte (Erosionen) im distalen Ösophagus oder im Anschluss an die Z-Linie erlauben die Diagnose einer Refluxösophagitis (ERD) (B).

#### Kommentar

Fleckige, streifige oder zirkulär konfluierende Epitheldefekte (Erosionen) im distalen Ösophagus oder im Anschluss an die Z-Linie sind allgemein akzeptierte makroskopische Zeichen einer Refluxösophagitis [14]. Sie sind praktisch immer von einer pathologischen pH-Metrie begleitet [16]. Andere makroskopische Befunde sowie histologische Veränderungen sind in ihrem Wert umstritten.

### Klassifikationssysteme

#### Konsens

Zur endoskopischen Einteilung der Refluxösophagitis für klinische Belange existieren drei gängige Klassifikationen: die Klassifikation nach Savary-Miller, die Los-Angeles- und die MUSE-Klassifikation. Prinzipiell sind alle Klassifikationen akzeptabel. Im Befund ist die verwendete Klassifikation anzugeben (B).

## Kommentar

Die "traditionelle" Savary-Miller-Klassifikation orientiert sich ebenso wie die Los-Angeles-Klassifikation an dem Ausmaß der Mukosaläsionen in der distalen Speiseröhre [14][17]. Die Savary-Miller-Klassifikation unterscheidet drei, die Los-Angeles-Klassifikation vier Schweregrade. Dabei korreliert Grad I der Savary-Miller-Klassifikation mit Grad A und B der Los-Angeles-Klassifikation, die sich nur in der Größe der Mukosaläsion (< 5 mm/> 5 mm) unterscheidet. Grad II nach Savary-Miller entspricht weitestgehend Grad C der Los-Angeles-Klassifizierung (konfluierende Mukosaläsionen bis zu 75 % des Gesamtumfangs), Grad III entspricht Grad D (Mukosaläsionen mit mindestens 75 % des Gesamtumfangs der Speiseröhre). Die MUSE-Klassifikation (Metaplasie - Ulzeration - Striktor - Erosion) definiert klar die endoskopisch diagnostizierten Läsionen und gibt die detaillierteste Beschreibung der Refluxveränderungen in der Speiseröhre [18].

Während die MUSE-Klassifikation sich durch die Detailliertheit am besten für den Vergleich von Befunden bei aufeinander folgenden Endoskopien eignet, erscheint die Los-Angeles-Klassifikation durch ihre einfache Beschreibung am praktikabelsten. Sie wird auch international häufig eingesetzt.

## Weitere Aussagekraft der Endoskopie

### Konsens

Über den qualitativen Nachweis von Erosionen hinaus ist die Endoskopie bei der Diagnostik der Refluxkrankheit besonders wertvoll im Grading der Ösophagitis und im Grading der Veränderungen unter Therapie. Die Beschreibung einer Hiatushernie spielt für die Diagnosestellung keine Rolle. Sie ist aber für die Operationsplanung wichtig (Herniengröße). Einer klaffenden Kardia oder einem unvollständigen Schluss des gastroösophagealen Übergangs bzw. einer insuffizienten Umschließung des Endoskops kommt keine diagnostische Wertigkeit zu (B).

### Kommentar

Zwar besteht eine Beziehung zwischen Herniengröße und dem Schweregrad einer evtl. bestehenden Ösophagitis [19]. Dies bringt aber keinen diagnostischen Zugewinn. Die Beschreibung einer klaffenden Kardia, des unvollständigen Schlusses des gastroösophagealen Übergangs bzw. einer insuffizienten Umschließung des Endoskops ist subjektiv. Einzelne Autoren beschreiben ein makroskopisches Grading des gastroösophagealen Verschlussmechanismus (Valve), wobei die Schwere von endoskopisch sichtbaren Schleimhautläsionen (Refluxösophagitis) mit der Insuffizienz des Verschlusses ("klaffende Kardia") korrelieren soll [20]. Diese Beobachtung blieb aber bisher unbestätigt.

## Zusätzliche Diagnostik bei ERD

### Konsens

Beim endoskopischen Nachweis einer Refluxösophagitis ist zunächst keine weitere Diagnostik angezeigt (B).

### Kommentar

Die makroskopischen Läsionen sind derart spezifisch, dass mit ihrem Nachweis die Diagnose "Refluxösophagitis" ausreichend belegt ist [14]. Eine zusätzliche diagnostische Maßnahme optimiert nicht die diagnostische Sicherheit. Aus den Befunden der pH-Metrie und Ösophagusmanometrie lassen sich zunächst keine differenzialtherapeutischen Konsequenzen ableiten. Bei symptomatischer Refluxösophagitis wird daher ohne weitere Funktionsdiagnostik medikamentös therapiert.

## Minimalbefunde

### Konsens

Bei Abwesenheit von Erosionen erlauben Minimalbefunde wie Erythem, Granulation, undeutlicher Übergang des Schleimhautbereichs von Plattenepithel zu Zylinderepithel, verstärkte Gefäßzeichnung im distalen Ösophagus, Ödem oder Hervorhebung der mukosalen Falten für sich allein nicht die Diagnose "Refluxkrankheit" (B).

### Kommentar

Die genannten minimalen Veränderungen sind nicht spezifisch für sauren Reflux [21][22][23]. Lediglich für rote Streifen (red streaks) scheint eine Korrelation zu Refluxsymptomen zu bestehen. Sie geben histologisch regenerative Veränderungen des Plattenepithels wieder und werden als histologisches Korrelat zur peptischen Schädigung der Mukosa gewertet [24]. Weiterhin fand sich für diese Veränderungen in einer Interobserver-Studie eine schlechte Übereinstimmung mit katastrophal niederen Kappawerten (Kappa 0,00 - 0,09) [23].

## Biopsische Diagnostik bei NERD

### Konsens

Eine endoskopische Biopsie spielt für die Diagnose der NERD keine Rolle (B).

### Kommentar

In frühen Studien wurden histologische Veränderungen des nicht erodierten Epithels bei Refluxösophagitis beschrieben wie Verlängerung der Papillen, Verdickung der Basalzellschicht und entzündliche Zellinfiltration [25]. Das Material war mittels Saugbiopsie gewonnen worden. Diese Ergebnisse konnten in einer anderen Studie nicht bestätigt werden [26]. Kontrollierte Serien mittels konventioneller Zangenbiopsien und unter Verblindung des befundenden Pathologen ergaben, dass die Histologie nicht in der Lage war, Patienten mit gesicherter NERD von Nicht-refluxpatienten zu unterscheiden [16][27]. Die Biopsie wird deshalb zur Diagnostik von GERD als nicht geeignet betrachtet [14].

## Biopsie bei bekannter Refluxkrankheit

### Konsens

Bei Erosion, Erythem, Schatzki-Ring und ringförmig verdicktem Ösophagus wird keine Biopsie empfohlen, soweit ein Barrett-Ösophagus ausgeschlossen werden kann (B).

### Kommentar

Die biopsische Diagnostik bei Barrett-Ösophagus wird an anderer Stelle abgehandelt. Unstrittig ist die Biopsie bei Ulzera und exophytischen Läsionen, auch bei Stenose wird sie zum Malignomausschluss empfohlen. Bei den anderen genannten Läsionen (Erosion, Erythem, Schatzki-Ring und ringförmig verdicktem Ösophagus) kann von einer Biopsie kein diagnostischer Gewinn erwartet werden [28].

## Probetherapie

### Begriff

Im Zusammenhang mit oberen gastrointestinalen Symptomen und Refluxkrankheit sind drei verschiedene Begriffe von Probetherapie in Gebrauch, die nicht verwechselt werden dürfen:

1. Probetherapie bei undiagnostizierter Dyspepsie zur Verhinderung "unnötiger" Endoskopien. Die zugrunde liegende Hypothese lautet: Bei erfolgreicher Behandlung entfällt die invasive und teure Diagnostik. Diese Art der Probetherapie hat sich nicht als effektiv erwiesen [29][30]. Sie steht hier im Übrigen nicht zur Diskussion.
2. Probetherapie bei Symptomen, die bei negativer Endoskopie verdächtig auf Refluxkrankheit sind. Die zugrunde liegende Hypothese lautet: In dieser Situation sprechen nur Refluxbeschwerden auf eine säuresuppressive Therapie an (Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit).
3. Probetherapie zur Klärung der Ursächlichkeit von Reflux für respiratorische Symptome. Beide Diagnosen stehen schon fest (Refluxkrankheit und Asthma bzw. chronischer Husten). Die zugrunde liegende Hypothese lautet: Wenn sich unter Refluxtherapie die respiratorischen Symptome bessern, besteht ein kausaler Zusammenhang. Dazu siehe bei "extraösophageale Manifestationen".

### Indikation

#### Konsens

Die Probetherapie zur Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit ist indiziert bei Symptomen, die vereinbar mit, aber nicht spezifisch für eine Refluxkrankheit sind (z. B. epigastrische oder retrosternale Schmerzen oder Druck), und unauffälliger Endoskopie (A).

#### Kommentar

Bei endoskopisch sichtbarer Refluxösophagitis (ERD) darf deren Ursächlichkeit für die Symptome zunächst angenommen werden. Nur wenn sich die Symptome unter Therapie nicht innerhalb weniger Tage deutlich bessern, sind Zweifel angebracht. Sodbrennen als Leitsymptom ist ausreichend spezifisch für GERD, um auch bei unauffälligem Endoskopiebefund die Diagnose zu gestatten [1]

. Daher reduziert sich der Einsatz der Probetherapie zur Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit auf Symptome, die vereinbar mit, aber nicht spezifisch für eine Refluxkrankheit sind, bei unauffälliger Endoskopie. Studien zu diesem Thema verwendeten unterschiedliche Dosen von PPI, Therapiedauern und Erfolgskriterien. Unter hohen Dosen von PPI erwiesen sich die Sensitivität und (selten ermittelte) Spezifität als 70 - 90 % [31][32][33][34][35][36][37]. Als Goldstandard diente meist die pH-Metrie. Bei einem direkten Vergleich von Probetherapie und pH-Metrie bei Patienten mit Refluxösophagitis waren beide Verfahren ähnlich zuverlässig [38]. Die Probetherapie verlangt keine apparative Investition, ist nicht invasiv, aber wesentlich langwieriger als die pH-Metrie.

#### Medikament

#### Konsens

Bei der Probetherapie zur Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit sollten ausschließlich Protonenpumpenblocker angewandt werden (A). Die Dosierung der Probetherapie sollte mit der zwei- bis dreifachen zur Refluxtherapie empfohlenen Standarddosis erfolgen (B).

#### Kommentar

Für die Dauer der Probetherapie wird eine möglichst komplette Säuresuppression angestrebt. Diese ist mit den üblichen Dosierungen der PPIs nicht sicher gewährleistet [39].

#### Dauer

#### Konsens

Die Dauer der Probetherapie sollte eine bis zwei Wochen betragen (B).

#### Kommentar

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Refluxsymptomatik unter einer wirksamen Therapie binnen weniger Tage drastisch abnimmt (z. B. [40][41][42]). Da die Intensität von Refluxbeschwerden aber auch ohne Therapie von Tag zu Tag variiert, erlaubt eine Betrachtung von nur wenigen Tagen keine zuverlässige Einschätzung des Erfolgs bzw. Misserfolgs einer Probetherapie. Eine Dauer von ein bis zwei Wochen hat sich in den entsprechenden Studien als geeignet erwiesen [31][32][33][34][35][36][37].

#### Zielkriterium

#### Konsens

Die Probetherapie (Ex-juvantibus-Diagnose der Refluxkrankheit) gilt als erfolgreich (d. h. NERD als gesichert), wenn weit gehende Besserung von pharyngealen, retrosternalen und epigastrischen Symptomen erzielt wird (z. B. 75 % Besserung auf einer visuellen Analogskala oder Reduktion auf Grad 1 oder 2 auf einer 5-Punkte-Likert-Skala) (B).

#### Kommentar

Komplette Beschwerdefreiheit ist weder in kontrollierten Therapiestudien noch in Studien zur Probetherapie zu erreichen [31][32][33][35][36][37][40][41][42]. Zur Objektivierung und Dokumentation erscheint der Versuch einer Quantifizierung mittels der genannten Instrumente empfehlenswert.

## pH-Metrie der Speiseröhre

Die pH-Metrie der Speiseröhre gilt als der "Goldstandard" für die quantitative Erfassung der Säurebelastung des unteren Ösophagus. Ihr Einsatz setzt eine vorherige obere Endoskopie voraus.

### Indikation

#### Konsens

Zur Diagnosesicherung der gastroösophagealen Refluxerkrankung sollte eine pH-Metrie der Speiseröhre bei denjenigen Patienten durchgeführt werden, deren Refluxbeschwerden gegenüber einer Therapie mit PPI in üblicher Dosis refraktär sind (siehe Probetherapie) (B).

#### Kommentar

Die diagnostische Sensitivität der 24-h-pH-Metrie wird oft überschätzt. So muss sowohl bei bis zu 25 % der Patienten mit einer Refluxösophagitis als auch bei einem Drittel der Patienten mit nichterosiver Refluxerkrankung mit quantitativ normalen Werten gerechnet werden. Denn die Von-Tag-zu-Tag-Variation von Reflux ist so groß, dass auch bei eindeutiger Refluxkrankheit Tage mit normalen Refluxwerten vorkommen. Außerdem entgehen Patienten mit hypersensitivem Ösophagus (refluxassoziierte Beschwerden bei quantitativ "normalem" Reflux) der pH-Metrie, wenn kein Symptomenindex erstellt wird (s. u.) [43]. Die 24-h-pH-Metrie kann eingesetzt werden, um bei Persistenz von Refluxbeschwerden unter adäquater (PPI-)Medikation eine ungenügende Säureblockade von einer inkorrekten NERD-Diagnose zu differenzieren [44][45][46]. Hierbei besteht manchmal eine nur scheinbare Therapieresistenz, denn eine vielfach mit der Refluxerkrankung assoziierte Verzögerung der Magenentleerung kann zu einer ungenügenden Wirkstofffreisetzung und damit zu einer fehlenden Säuresuppression führen. In diesen Fällen kann eine bipolare Säuremessung (Ösophagus und Magen) hilfreich sein (fehlende Säuresuppression im Magen und persistierender Reflux). Die pH-Metrie kann auch bei der Abklärung einer rekurrenten Refluxsymptomatik nach Antirefluxchirurgie sinnvoll sein [47][48]. Sie ist dagegen nicht geeignet, eine Refluxösophagitis zu diagnostizieren oder zu bestätigen [49].

#### Technische Aspekte

##### Konsens

Glas- und Antimonelektroden sind gleichwertig. Bei Vergleichsuntersuchungen sollte jedoch immer derselbe Elektrodentyp verwendet werden (A). Für klinische Fragestellungen ist eine 1-Kanal-Messung im Ösophagus ausreichend (B). Die Messelektrode wird transnasal eingeführt und 5 cm oberhalb des Oberlandes des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) platziert. Dazu sollte in erster Linie die Ösophagusmanometrie benutzt werden, alternativ der pH-Umsprung zwischen Magen und Ösophagus (B). Die pH-Messung sollte 24 Stunden dauern (B). Sie kann ambulant oder stationär erfolgen (A). Zur Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes sollte die relative Refluxdauer (Zeit-pH < 4 in % der Messzeit) getrennt nach aufrechter und liegender Position herangezogen werden (B).

#### Kommentar

Der Vorteil der Antimonelektroden liegt in der geringeren Patientenbelästigung durch den kleineren Durchmesser und die flexiblere Sondenspitze sowie in den geringeren Kosten. Da die Reproduzierbarkeit der Daten für die Glaselektrode höher liegt, sollten diese für wissenschaftliche Zwecke bevorzugt werden [50][51][52].

Die Verwendung proximaler Messpunkte in der Evaluierung von Patienten mit oberen respiratorischen Symptomen erscheint von limitiertem Wert, da keine pH-Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne laryngeale Symptome gefunden wurden [53][54].

Abweichungen des Abstands von der Kardia können erhebliche Veränderungen der Messwerte hervorrufen. Die Ösophagusmanometrie ist die genaueste Methode zur Lokalisation des Oberlandes des UÖS und sollte zusammen mit dem Nachweis des pH-Umsprungs zwischen Magen und Ösophagus (Vermeidung eines Umschlagens der Sonde) zur Sondenplatzierung benutzt werden [44][55].

Die Bestimmung des pH-Umsprungs ist insbesondere bei großer Hiatushernie und stark vermindertem Druck im UÖS fehlerbehaftet [56].

Antimonelektroden neigen zum Umschlagen und erfordern manchmal eine radiologische Kontrolle.

Die pH-Metrie muss mindestens 12 Stunden dauern und eine Schlaf- bzw. Liegeperiode enthalten [57][58].

Es wurde eine Vielzahl von Zielvariablen für die pH-Metrie vorgeschlagen, z. B. kumulative Refluxdauer pH < 4, Refluxdauer unter der Kurve pH < 4, DeMeester-Score, Anzahl langer Refluxes (> 5 min, < pH 4), Refluxdauer im Liegen (%-pH < 4), Refluxdauer aufrecht (%-pH < 4), Refluxdauer postprandial (%-pH < 4), längste Refluxepisode (min) [45][55][57][59][60][61].

Die Erfassung der kumulativen Refluxdauer gesamt und getrennt in aufrechter und liegender Position ist einfach, im Gegensatz zum DeMeester-Score ohne zusätzliche Software möglich und für die Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes in der Praxis ausreichend.

#### Symptomindex

##### Konsens

Die Erstellung eines Symptomindex (Assoziation zwischen Refluxsymptomen und Refluxepisoden) erhöht die Sensitivität der 24-h-pH-Metrie in der Diagnose der Refluxerkrankung (B).

#### Kommentar

Insbesondere können refluxbedingte Beschwerden bei quantitativ normalen Refluxwerten identifiziert werden ("hypersensitiver Ösophagus") [62][63][64][65]. Eine Einschränkung dieser sinnvollen Methode liegt darin, dass die Erfassung der genauen zeitlichen Korrelation zwischen Beschwerden und Reflux bisweilen nicht möglich ist und die optimale Computersoftware zur Erstellung eines Index nicht überall zur Verfügung steht. Daneben beruhen alle bislang verwendeten Scores auf retrospektiven Analysen und wurden bisher nicht an einem größeren Patientenkollektiv validiert.

#### Klinische Bedeutung der pH-Metrie

##### Konsens

Die 24-h-pH-Metrie beeinflusst die Diagnose, Klassifizierung und Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung nur bei einem Teil der Patienten signifikant (B).

#### Kommentar

Das Ergebnis der Säuremessung ist nach Anamnese und Endoskopie meist vorhersehbar. Die 24-h-pH-Metrie beeinflusst daher die Diagnose und die akute Behandlung der Refluxerkrankung nur bei einigen Patienten (5 - 25 %), d. h. bei manchen Patienten mit negativem Endoskopiebefund und atypischen und/oder therapieresistenten Symptomen. Eine auf das Ergebnis der pH-Metrie zurückzuführende Änderung der Medikation führt nur in wenigen Fällen zu einer Verbesserung der Symptomatik und wird häufig nicht über einen langen Zeitraum beibehalten [66].

#### Manometrie

##### Aussagekraft

##### Konsens

Die Ösophagusmanometrie kann die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters (Ruhedruck, Länge) zwischen Magen und Ösophagus und die tubuläre Motilität der Speiseröhre sicher erfassen. Hierbei sollte der Druck im unteren Ösophagussphinkter mittels Sleeve-Kathetern oder radiären

Druckaufnehmern gemessen werden. Die Ösophagusmanometrie kann mittels preiswerter "low compliance"-Wasserperfusionssystemen oder teuren elektronischen Druckaufnahmesystemen durchgeführt werden. Für klinische Belange kommt nur die stationäre (= ortsgebundene Kurzzeit-)Manometrie infrage (B).

#### Kommentar

Die Messung des unteren Ösophagussphinkter-Ruhedrucks ist von der verwendeten Technik (schneller Durchzug, stationärer Durchzug, Sleeve-Katheter) abhängig. Aus diesem Grund sollte jedes Labor eigene Normwerte etablieren [67][68]. Die tubuläre Speiseröhre gilt bei Kontraktionsamplituden kleiner 30 mm Hg als hypomotil und ein unterer Ösophagussphinkter-Ruhedruck kleiner 5 mm Hg als erniedrigt [67]. Der Vorteil der elektronischen Druckaufnahmesysteme, nämlich ambulante Langzeitmessungen durchführen zu können, spielt bei der gastroösophagealen Refluxerkrankung in der Klinik keine Rolle.

#### Rolle der Manometrie bei der Refluxkrankheit

##### Konsens

Die Ösophagusmanometrie spielt bei der primären Diagnose, Klassifizierung und/oder Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle (A).

##### Kommentar

Obwohl die gastroösophageale Refluxerkrankung durch Motilitätsstörungen verursacht wird, konnte bisher in keiner Untersuchung gezeigt werden, dass eine nachgewiesene Dysmotilität die Diagnose/Klassifizierung der Refluxerkrankung bzw. den therapeutischen Einsatz von Medikamenten signifikant beeinflusst [67]. Die Ösophagusmanometrie spielt auch bei der Indikationsstellung zur Antirefluxoperation keine Rolle, da die präoperativen Messergebnisse des unteren Ösophagussphinkters bzw. der tubulären Ösophagusperistaltik die postoperativen Ergebnisse (Therapie des Refluxes, postoperative Dysphagie) nicht vorhersagen können [69][70]. Die Ösophagusmanometrie kann aber im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Dysphagie und Brustschmerz und in diesen Fällen auch zur präoperativen weiterführenden Diagnostik (Lokalisierung des unteren Ösophagussphinkters, Charakterisierung der tubulären Motilität) hilfreich sein [48][71][72][73][74][75].

#### Röntgenuntersuchung

##### Konsens

Der "Bariumbreischluck" ist zur Diagnosestellung Refluxkrankheit ungeeignet (B).

##### Kommentar

Bei der radiologischen Refluxdokumentation mittels Bariumbrei wird mittels Provokationsmanövern (Kopftief- und Bauchlage, Valsalva-Pressversuch) versucht, Reflux zu erzeugen. Folgende Argumente sprechen a priori gegen einen diagnostischen Wert des Verfahrens: 1. Da Reflux physiologisch ist, lässt sich aus der rein qualitativen Refluxdarstellung kein Krankheitswert ableiten. 2. Das intermittierende Auftreten von Reflux und seine Abhängigkeit von der Magenfüllung und der Körperlage verlangen eine langzeitige Refluxmessung und keine Momentaufnahme. 3. Die verwendeten Provokationsmanöver sind realitätsfern. Der direkte Vergleich von Bariumbreischluck und pH-Metrie bestätigte die diagnostische Wertlosigkeit der Röntgenuntersuchung für den Nachweis von pathologischem Reflux [76].

##### Konsens

Der "Bariumbreischluck" ist präoperativ vor Fundoplicatio und zur Abklärung postoperativer Syndrome zu empfehlen (B/C).

##### Kommentar

Der "Bariumbreischluck" ist der Goldstandard zum Nachweis der axialen Hiatushernie. Die Diagnosestellung der Refluxkrankheit hängt zwar nicht vom Hernienachweis ab [76][77], jedoch wird es von manchen Operateuren als hilfreich empfunden, wenn die Anatomie des gastroösophagealen Übergangs bei der Fundoplicatio bekannt ist. Postoperative Syndrome nach Fundoplicatio sind oft schwierig zu klären und zu behandeln. Für eine befriedigende Einordnung sind meist morphologische und funktionsanalytische Verfahren erforderlich (Endoskopie, Bariumbreischluck, pH-Metrie, Manometrie) [78]. Mit dem Bariumbreischluck lässt sich die Manschette besser beurteilen als endoskopisch (Auflösung, Teleskop).

#### Duodenogastroösophagealer Reflux

##### Begriff

##### Konsens

Die Begriffe "alkalischer Reflux" und "biliärer Reflux" sind Fehlbegriffe und sollten durch "duodenogastroösophagealer Reflux" ersetzt werden (B).

##### Kommentar

Der duodenogastroösophageale Reflux ist durch Rückfluss von Dünndarminhalt in den Magen und in die Speiseröhre definiert. Da der Dünndarminhalt immer mit Mageninhalt vermischt wird, kann der Rückfluss vom Dünndarm grundsätzlich alle pH-Werte erreichen und korreliert nicht mit alkalischen pH-Werten. Der Begriff "alkalischer Reflux" sollte daher vermieden werden. Ebenso ist die Galle nur ein Bestandteil des Dünndarminhaltes, weswegen auch der Begriff "biliärer Reflux" vermieden werden sollte [79][80][81].

##### Quantifizierung

##### Konsens

Es gibt derzeit keine verlässliche Methode zur Quantifizierung des duodenogastroösophagealen Refluxes. In der Klinik ist weder die 24-h-pH-Metrie noch die Bilimetrie zur Erkennung eines duodeno-gastroösophagealen Refluxes indiziert (B).

##### Kommentar

Bilirubin und seine Konzentration können zuverlässig mit der Bilimetrie erfasst werden [82][83][84][85][86]. Hierdurch kann aber nicht direkt auf einen duodenalen Reflux schädigender Substanzen geschlossen werden, da der Dünndarminhalt neben Bilirubin toxische Bestandteile wie Gallensalze,

Phospholipide und Trypsin enthält. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, einen duodeno-gastroösophagealen Reflux direkt nachzuweisen, und der fehlenden klinischen Konsequenzen sind in der Klinik weder die pH-Metrie noch die Bilimetrie bei V.a. duodenogastroösophagealem Reflux indiziert [87] [88][89][90][91][92].

### Impedanzmessung

#### Konsens

Die Impedanzmessung spielt in der Klinik zur Abklärung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle, da bei Erwachsenen der gastroösophageale Reflux überwiegend sauer ist und mit der pH-Metrie ausreichend erfasst werden kann. Die Impedanzmessung kann bei speziellen klinischen Fragestellungen (Bolustransport, nichtsaurem Reflux, Reflux bei Kindern) hilfreich sein (B).

#### Kommentar

Mit der elektrischen Impedanzmessung können Flüssigkeitsbewegungen im Ösophagus unabhängig von deren chemischer Zusammensetzung, also z. B. unabhängig vom pH-Wert, valide gemessen werden [93][94][95][96][97][98]. Vergleichende Untersuchungen, die einen Vorteil der Impedanzmessung gegenüber pH-Metrie, Bilimetrie, Manometrie und röntgenologischen bildgebenden Verfahren (z. B. Brotschluck, Szintigraphie) aufzeigen, liegen allerdings bisher nicht vor [99][100][101].

#### Literatur

- Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-206
- Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G. et al. Three year follow-up of patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016-1019
- Martinez-Serna T, Tercero FJ, Filipi CJ. et al. Symptom priority ranking in the care of gastroesophageal reflux: a review of 1,850 cases. *Dig Dis* 1999; 17: 219-224
- Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 211: 1-4
- Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K. et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714-718
- Garcia-Compean D, Gonzalez MV. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms referred from otolaryngology, allergy, and cardiology practices: a prospective study. *Dig Dis* 2000; 18: 178-182
- Guedon C. How to diagnose gastroesophageal reflux? Part 1 Diagnostic value of symptoms. Interpretation and role of endoscopy. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S202-S207
- Muller-Lissner . Diagnostic value of symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S13-S16
- Gudmundsson K, Johnsson F, Joelsson B. The time pattern of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 75-79
- Robertson DA, Aldersley MA. et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-1488
- Galmiche JP, Barthelemy P. et al. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cispapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765-773
- Lind T, Havelund T. et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974-979
- Smout AJPM. Endoscopic-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl): 81-85
- Dent J, Brun J, Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: S1-S16
- Hotz J, Madisch A, Classen M. et al. Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 1308-1312
- Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG. et al. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996; 39: 151-154
- Ollyo JB, Gontollier C, Brossard E. et al. La nouvelle classification de Savary des oesophagites de reflux. *Acta Endoscopica* 1992; 22: 307
- Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-oesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 93-100
- Jones MP, Sloan SS, Rabine JC. et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (6): 1711-1717
- Öberg S, Peters JH, DeMeester TR. et al. Endoscopic grading of the gastroesophageal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 1999; 13: 1184-1188
- Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus. *Gastroenterol Clin North America* 1999; 28: 893-904
- Galmiche JP, des Varannes SB. Endoscopy-negative reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 206-214
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 173-180
- Vieth M, Stolte M. Can an endoscopically negative reflux disease be histologically diagnosed?. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 817-818
- Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163-174
- Seefeld U, Krejs GJ, Siebermann RE. et al. Esophageal histology in gastroesophageal reflux: Morphometric findings in suction biopsies. *Dig Dis Sci* 1977; 22: 956-964
- Collins JSA, Watt PCH, Hamilton PW. et al. Assessment of oesophagitis by histology and morphometry. *Histopathology* 1989; 14: 381-389
- Morrow JB, Vargow JJ, Goldblum JR. et al. The Ringed Esophagus: Histological Features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 984-989
- Bytzer P, Møller Hansen J, de Schaffalitzky Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994; 343: 811-816
- Silverstein MD, Peterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *Helicobacter pylori* for dyspepsia: a decision analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 72-83
- Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ. et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-49
- Jaup BH. Effective acid inhibition as a diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 37 (Suppl 2): A36
- Johnsson F, Weyvadt L, Solhaug JH. et al. One week omeprazole treatment as a diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996; 39 (Suppl 1): A39
- Numans ME, Lau J, de Wit NJ. et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527
- Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1997-2000
- Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA. et al. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-12
- Zierer MD, Sanowski RA, Young MF. et al. Can a single dose of omeprazole be used to identify gastroesophageal reflux and acid-related chest pain?. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 1501
- Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE. et al. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 389-396
- Leite LP, Johnston BT, Just RJ. et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (8): 1527-1531
- Maton PN, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease - a prospective controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 819-826
- Richter JE, Kahrlas PJ, Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 656-665
- Festen HPM, Schenk E, Tan G. et al. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term

- treatment. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 931-936
43. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT. et al. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux - the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40: 587-590
  44. Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1077-1089
  45. Locke GR, Talley NJ. 24-hour monitoring for gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1993; 342: 1246-1247
  46. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75-102
  47. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987; 102: 575-580
  48. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M. et al. The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 35-38
  49. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J. et al. How well can quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease?. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1317-1324
  50. Ask P, Edwall G, Johansson KE. Accuracy and choice of procedures in 24-hour oesophageal pH monitoring with monocrystalline antimony electrodes. *Med Biol Eng Comput* 1986; 24: 602-608
  51. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR. et al. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 849-856
  52. Vandenas Y, Helven R, Goyvaerts H. Comparative study of glass and antimony electrodes for continuous oesophageal pH monitoring. *Gut* 1991; 32: 708-712
  53. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 25-29
  54. Wo JM, Hunter JG. et al. Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring. A useful diagnostic tool?. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2222-2226
  55. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-332
  56. DeVault KR, Castell DO. A simplified technique for accurate placement of ambulatory pH probes. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 380-381
  57. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996
  58. Dhiman RK, Saraswat VA, Mishra A. et al. Inclusion of supine period in short-duration pH monitoring is essential in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 764-772
  59. Dinelli M, Passaretti S, Di Fl. et al. Area under pH 4: a more sensitive parameter for the quantitative analysis of esophageal acid exposure in adults. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3139-3144
  60. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A. et al. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90
  61. Schindlbeck NE, Ippisch H, Klausner AG. et al. Which pH threshold is best in esophageal pH monitoring?. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1138-1141
  62. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 160-164
  63. Johnston BT, McDougall N, Collins JS. et al. Association of symptoms with acid reflux during esophageal pH monitoring. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1593-1594
  64. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM. et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741-1745
  65. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB. et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358-361
  66. Eckardt VF, Dilling B, Bernhard G. The impact of open access 24-h pH-metry on the diagnosis and management of esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 616-621
  67. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association. Technical Review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994; 107: 1865-1884
  68. <http://www.neurogastro.de>
  69. Fang J, Bjorkman D. Pefundoplication testing: is manometry needed?. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4): 1056-1058 (no abstract available)
  70. Fibbe C, Luyer P, Keller J. et al. Esophageal motility in reflux disease before and after laparoscopic fundoplication. A prospective, randomized clinical and manometric study. *Gastroenterology* 2001; 121: 5-14
  71. Gill RC, Bowes KL, Murphy PD. et al. *Gastroenterology* 1986; 91: 364-369
  72. Gadenstatter M, Klingler A, Prommegger R. et al. Laparoscopic partial posterior fundoplication provides excellent intermediate results in GERD patients with impaired esophageal peristalsis. *Surgery* 1999; 126: 548-552
  73. Gadenstatter M, Klingler A, Klocker H. et al. Long term results of laparoscopic partial posterior fundoplication in patients with esophageal reflux and disorders of esophageal peristalsis. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 70-74
  74. Lund RJ, Wetcher GJ, Raiser F. et al. Laparoscopic Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease With Poor Esophageal Body Motility. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 304-308
  75. Wetscher GJ, Glaser K, Gadenstatter M. et al. The effect of medical therapy and antireflux surgery on dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease without esophageal stricture. *Am J Surg* 1999; 177: 189-192
  76. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell DO. et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1181-1185
  77. Ott DJ, Glauser SJ, Ledbetter MS. et al. Association of hiatal hernia and gastroesophageal reflux: correlation between presence and size of hiatal hernia and 24-hour pH monitoring of the esophagus. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 557-559
  78. Ferguson MK. Pitfalls and complications of antireflux surgery. Nissen and Collis-Nissen techniques. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7: 489-509
  79. Marshall RE, Anggiansah A, Manifold DK. et al. Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998; 43: 603-606
  80. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastric reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699-704
  81. Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 719-729
  82. Barrett MW, Myers JC, Watson DJ. et al. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fibreoptic system. *Dis Esophagus* 2000; 13: 44-50
  83. Caldwell MA, Lawlor P, Byrne PJ. et al. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1995; 82: 657-660
  84. Champion G, Richter JE, Vaezi MF. et al. Duodenogastric reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747-754
  85. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR. et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-531
  86. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994; 267: G1050-1057
  87. Cuomo R, Koek G, Sifrim D. et al. Analysis of ambulatory duodenogastric reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2463-2469
  88. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA. et al. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997; 40: 182-187
  89. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA. et al. The temporal relationship between oesophageal bile reflux and pH in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 385-392
  90. Menges M, Muller M, Zeitl M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 331-337
  91. Nehra D, Howell P, Williams CP. et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598-602
  92. Vaezi MF, Richter JE. Bile reflux in columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 565-582
  93. Dreuw B, Fass J, Buchin P. et al. Combined pH measurement and multiple impedance variation assessments - validation of a new technique for detection of non-acid reflux in the esophagus. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1143-1145
  94. Frieling T, Hermann S, Kuhlbusch R. et al. Comparison between intraluminal multiple electric impedance measurement and manometry in the human oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 1996; 8: 45-50
  95. Nguyen HN, Silny J, Albers D. et al. Dynamics of esophageal bolus transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal

- impedancemetry. Am J Physiol 1997; 273: G958-964
96. Sifrim D, Holloway R, Silny J. et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 647-655
  97. Sifrim D, Silny J, Holloway RH. et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. Gut 1999; 44: 47-54
  98. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO. et al. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280: G457-462
  99. Katz PO. Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1539-1551
  100. Nguyen HN, Silny J, Matern S. Multiple intraluminal electrical impedancemetry for recording of upper gastrointestinal motility: current results and further implications. Am J Gastroenterol 1999; 94: 306-317
  101. Tack J, Sifrim D. New techniques for the detection of gastro-oesophageal reflux. Dig Liver Dis 2000; 32 (Suppl 3): S245-248

## Themenkomplex III: Therapie der nichterosiven Refluxkrankheit (NERD)

H. Koop, M. Classen, S. Liebe, A. Lütke, M. Wienbeck

Die nichterosive Refluxkrankheit (non-erosive reflux disease; NERD) ist mit einem geschätzten Anteil von ca. 60 % die häufigste Manifestationsform der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Ihr kommt somit eine große Bedeutung sowohl in medizinischer als auch ökonomischer Hinsicht zu. Ein Übergang von NERD zu einer Refluxösophagitis (erosive reflux disease; ERD) findet wahrscheinlich selten statt. Im Gegensatz zur Häufigkeit der Erkrankung steht der Mangel an validen Studien zur Therapie von NERD: Anders als für die Refluxösophagitis sind für die NERD randomisierte Studien erst aus den letzten Jahren verfügbar, die ein verlässliches Urteil nur über Teilbereiche der Behandlung erlauben.

### Konsens

In der Gesamtgruppe von Patienten mit Refluxsymptomen, aber unauffälliger Endoskopie verbergen sich unterschiedliche pathophysiologische Störungen bzw. Krankheitsentitäten (B).

### Kommentar

Die NERD ist charakterisiert durch typische Refluxsymptome und dadurch bedingte eingeschränkte Lebensqualität, zugleich aber durch Fehlen entzündlicher Veränderungen in der ösophagealen Mukosa. Daher wird die Krankheitsentität allein durch das Beschwerdebild bestimmt. Da einzelne Refluxsymptome auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder in unterschiedlicher Intensität und Häufigkeit auftreten, bestehen fließende Übergänge von NERD zum nichtkardialen Thoraxschmerz [1][2], irritablen/hypersensitiven Ösophagus [3] und zu dem Reizmagen [4]. Die Ergebnisse einer säurehemmenden Therapie als etabliertem Prinzip bei der Refluxösophagitis fallen bei NERD sehr viel heterogener aus: Das Ansprechen auf eine Säurehemmung - trotz geringerer Säureexposition des Ösophagus - ist weniger konsistent als bei einer Refluxösophagitis [5] und nach erfolgreicher Akuttherapie einer NERD (meist mit säurehemmenden Pharmaka) besteht im Weiteren auch unter Placebo eine Rezidivfreiheit bei bis zu 50 % der Patienten über Zeiträume von 6 - 12 Monaten [6][7][8] im Gegensatz zu 10 - 15 % bei der Refluxösophagitis. Letzteres dürfte nicht allein einem intermittierenden Verlauf der NERD mit langen symptomfreien Intervallen zuzuschreiben sein, sondern vielmehr auch der Tatsache, dass in größerem Umfang Patienten in solche Studien eingeschlossen wurden, bei denen die Symptome nicht oder zumindest nur zu einem geringeren Teil durch Reflux induziert wurden [9]. Je subtiler ein pathologischer Reflux als Ursache der Beschwerdesymptomatik identifiziert werden kann (z. B. durch detaillierte Symptomerhebung bzw. ergänzende Methoden wie eine pH-Metrie), umso deutlicher wird der therapeutische Erfolg einer wirksamen säurehemmenden Therapie [3][10]. Allerdings erscheint die mögliche Schlussfolgerung, zur weiteren Abgrenzung eine pH-Metrie durchzuführen und somit Patienten mit pathologischem Reflux von solchen mit einem hypersensitiven Ösophagus zu unterscheiden, schon aus logistischen Gründen nicht praktikabel. Daher kommt der Probetherapie auch eine wichtige diagnostische Aussagekraft zu, ohne dass aus dem Ansprechen mit hinreichender Sicherheit auf die Diagnose einer NERD geschlossen werden kann (siehe Diagnostik).

### Konsens

Die Lebensqualität ist bei NERD in gleicher Weise beeinträchtigt wie bei ERD (B).

### Kommentar

Aufgrund der praktisch deckungsgleichen Symptome wird die Lebensqualität bei NERD in ähnlicher Weise beeinträchtigt [7][11][12][13][14]: Die Intensität der einzelnen Symptome bei Refluxösophagitis durch NERD bestimmt die Beeinträchtigung der Lebensqualität, nicht aber Nachweis oder Fehlen peptischer Läsionen im Ösophagus [15]. Dies impliziert, dass durch die Therapie eine vollständige Wiederherstellung der Lebensqualität angestrebt werden sollte.

### Konsens

Aleines Therapieziel ist die Beschwerdefreiheit des Patienten mit NERD (C).

### Kommentar

Aufgrund des Fehlens von Läsionen steht die Beseitigung von Symptomen im Zentrum. Es ist nicht erforderlich, die Normalisierung der Säureexposition des Ösophagus bei asymptomatischen Patienten zu erfassen.

### Konsens

Intoleranzen gegenüber bestimmten Nahrungs- und Genussmitteln sind zu berücksichtigen; die Empfehlung zu bestimmten Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion oder Erhöhung des Kopfendes des Bettes ist individuell zu erwägen. Längerfristiges Einhalten von Allgemeinmaßnahmen als Voraussetzung für die Gabe wirksamer medikamentöser Therapieverfahren ist abzulehnen (C).

### Kommentar

Derzeit sind keine Daten verfügbar, die die Wirksamkeit von Allgemeinmaßnahmen (Erhöhung des Kopfendes, diätetische Empfehlungen, Gewichtsreduktion etc.) allein bzw. insbesondere einen additiven Effekt solcher Empfehlungen zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie bei NERD belegen (indem z. B. säurehemmende Pharmaka eingespart werden können). Die Wirksamkeit der einzelnen Maßnahmen allein ist gering und umstritten (Übersicht bei [16]). Dennoch können im Individualfall einzelne Maßnahmen nach ärztlicher Erfahrung hilfreich sein (Expertenmeinung). Viele Patienten haben aber solche Allgemeinmaßnahmen bereits vor dem Arztkontakt angewandt und diese als unwirksam

bzw. begrenzt wirksam erfahren. Unter diesen Bedingungen ist eine alleinige Empfehlung zur Fortführung bzw. Intensivierung nicht sinnvoll und auch nicht Voraussetzung für den Beginn einer wirksamen medikamentösen Therapie.

#### Konsens

Sporadische Refluxbeschwerden, die gut auf Antazida ansprechen, können mittelfristig derart behandelt werden. Von mehrmals täglichen Antazidagaben über einen längeren Zeitraum zur Symptomkontrolle wird dagegen abgeraten (C).

#### Kommentar

Daten zur Effektivität der Behandlung mit Antazida bei NERD fehlen: Zum einen haben die Patienten vor dem ersten Arztkontakt bereits selbst häufig zur Eigenmedikation mit Antazida gegriffen, zum anderen sind Antazida zumeist Reservemedikamente in Placebo- wie auch Verumgruppen innerhalb von kontrollierten Studien [7][8][17]. Antazida sind - anders als in der Sicht vieler Patienten - keine inerten Substanzen, sondern vor allem bei längerem Einsatz und in höheren Dosen mit erheblichen Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) verbunden. Daher kann ihr Einsatz kann nur bei sporadischen Symptomen empfohlen werden. (Anmerkung: Treten Refluxsymptome nur sporadisch auf, ist dadurch die Lebensqualität meist nur marginal beeinflusst; damit läge definitionsgemäß keine Refluxkrankheit vor.) Mehrmals tägliche Einnahmen von Antazida deuten dagegen auf das Vorliegen einer Refluxösophagitis hin [18].

#### Konsens

Prokinetika stellen nach wie vor ein pathophysiologisch attacktives Therapieprinzip dar; mangels Verfügbarkeit effektiver Substanzen steht eine derartige Therapieform derzeit nicht zur Verfügung (A).

#### Kommentar

Über die Wirksamkeit von im Markt befindlichen Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon) bei NERD sind keine aussagekräftigen Studien verfügbar, an ihrer therapeutischen Effektivität besteht großer Zweifel. Spezifische Therapieergebnisse zur Behandlung der NERD liegen nicht vor. Zu Cisaprid liegen validere Daten vor: Cisaprid ist hinsichtlich der Symptombeeinflussung H2-Blockern gleichwertig [20] und nicht signifikant besser als Placebo [21], Protonenpumpenblockern aber deutlich unterlegen [21][22]. Aufgrund von in Einzelfällen lebensbedrohlichen Arzneimittelinteraktionen ist diese Substanz derzeit nicht mehr verfügbar.

#### Konsens

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung einer säurehemmenden Therapie ist - analog zu ERD - auch für NERD gültig (A).

#### Kommentar

Es liegen inzwischen eine Reihe von randomisierten Studien zur Effektivität der Behandlung von NERD mit verschiedenen säurehemmenden Pharmaka bzw. unterschiedlichen Dosen dieser Substanzen vor; teils wurden diese unterschiedlichen Substanzklassen gegeneinander vergleichend untersucht. Zusammengefasst ergibt sich folgendes Bild [23]: H2-Rezeptorantagonisten sind schwach wirksam [24], solide plazebokontrollierte Studien bei NERD sind aber kaum verfügbar. PPI sind deutlich wirksamer als Placebo [3][7][15][17][21][25][26][27], aber PPI sind gleichermaßen auch H2-Blockern überlegen [5][11][14][26][28], wie dies auch in einer Meta-Analyse gezeigt werden konnte [29]. Auch eine Erhöhung der H2-Blocker-Dosis führt zu keiner wesentlichen Steigerung der Effizienz [14][30]. Ob innerhalb der Klasse der PPI höhere Dosen wirksamer sind als niedrige, ist bisher nicht abschließend beurteilbar [5][8][10][15][25][26][30].

#### Konsens

Die Primärtherapie sollte mit einem PPI durchgeführt werden. Das Therapieresultat gibt zugleich auch diagnostische Informationen (A).

#### Kommentar

Aufgrund der überlegenen Wirkung der Säurehemmung mittels PPI gegenüber anderen Therapieformen ist zunächst eine probatorische Therapie mit einem Vertreter dieser Substanzklasse sinnvoll. Dies führt zu schnelleren und konsistenteren Therapieergebnissen [31]. Initial sollten Standarddosen verabreicht werden. Neben der überlegenen Wirksamkeit ergeben sich aus dem Therapieergebnis auch wichtige diagnostische Rückschlüsse (siehe dazu auch Probiotik im Beitrag Diagnostik): Die PPI-Therapie ist insbesondere bei Patienten mit NERD und pathologischer pH-Metrie wirksamer als bei solchen Patienten mit normaler pH-Metrie [10]. Über die optimale Dauer gibt es bisher keine einheitliche, durch Daten belegbare Auffassung, jedoch dürfte für die Mehrzahl der Patienten ein Behandlungsintervall von 4 Wochen zunächst ausreichen. Aufgrund der großen Variabilität der Rezidivrate bzw. des Fehlens von Prädiktoren für das drohende Rezidiv sollte nach Erreichen einer stabilen Beschwerdefreiheit die Therapie zunächst beendet werden.

#### Konsens

In der Mehrzahl der Fälle ist ein längerfristiges Therapiekonzept erforderlich. Dabei kann die Langzeitbehandlung in der Regel als "on demand"-Therapie mit Säuresekreptionshemmern durchgeführt werden. Die Wirksamkeit eines solchen Therapiekonzeptes ist insbesondere für PPIs gut belegt (A).

#### Kommentar

Ähnlich der Refluxösophagitis (ERD) zeigt auch die NERD nach Absetzen eine hohe Rezidivrate. Daher ist in vielen Fällen die Implementierung einer Langzeitbehandlung notwendig.

In mehreren Studien ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit PPIs on demand gegenüber Placebo gesichert [6][7][8][12][27]. Ähnliche Untersuchungen für H2-Blocker existieren nicht, sondern nur in Form einer Dauertherapie [17][30]. H2-Blocker sind PPIs unterlegen, wobei direkte Vergleiche für PPI gegen H2-Blocker in der Langzeittherapie unzureichend vorliegen [32][33] und - im Gegensatz zu PPI - täglich gegeben werden müssen. Soweit überhaupt quantitative Aussagen zum therapeutischen Gewinn über Placebo hinaus möglich sind, so sind sie unter 10 % anzunehmen. Wie lange eine Langzeittherapie bei NERD durchzuführen ist, ist durch Daten unzureichend belegt und von den Symptomen abhängig.

In der Praxis empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Nach einer Phase der Akuttherapie mit einem PPI sollte die Behandlung zunächst ausgesetzt werden; der Patient wird aufgefordert, sich bei Wiederauftreten der Beschwerden erneut vorzustellen, um ihn dann bedarfsadaptiert mit einem PPI zu behandeln. Nach kontrollierten Studien ist im Mittel eine PPI-Dosis alle 2 - 3 Tage zur Erhaltung der Symptombefreiheit erforderlich [7][8], während notwendige Dosierungsintervalle für H2-Blocker nicht bekannt sind. Wenn ein Patient gleichermaßen gut auf H2-Blocker wie auf PPI anspricht, kann die Therapie auch längerfristig mit einem H2-Blocker durchgeführt werden; ob eine solche H2-Blockertherapie gegenüber einer "on demand"-Therapie mit einem PPI kosteneffizient ist, ist bisher nicht untersucht.

#### Konsens

Nur in Ausnahmefällen sollten Patienten mit NERD einer Antirefluxoperation zugeführt werden (C).

#### Kommentar

In kontrollierten Studien zur Beurteilung der Effektivität der Antirefluxchirurgie wurden nahezu ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen zumindest im Vorfeld eine Refluxösophagitis dokumentiert worden war. Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit operativer Verfahren bei NERD liegen dagegen nicht vor. Daher sollte große Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zu einer Antirefluxoperation bei NERD gestellt werden. In jedem Falle wäre es unabdingbare Voraussetzung, dass präoperativ die pathophysiologische/n Störung/en identifiziert wird/werden, die auch durch einen operativen Eingriff korrigiert werden kann/können. Insbesondere das Versagen der konservativen Therapie als Indikation zur Operation ist abzulehnen, da sich - wie oben ausgeführt - die Differenzierung von Patienten mit NERD einerseits und funktionellen Beschwerden mit begleitendem Sodbrennen andererseits nicht immer sicher gelingt. Die Therapieergebnisse der operativen Therapie bei Patienten mit funktionellen Beschwerden dürften naturgemäß enttäuschend sein, während gute Symptombeeinflussung durch PPI präoperativ als ein Prädiktor für gute postoperative Ergebnisse gilt (siehe Beitrag Antirefluxchirurgie).

#### Konsens

Endoskopische Verfahren zur Verminderung von Refluxbeschwerden können derzeit außerhalb kontrollierter Studien nicht empfohlen werden, da insbesondere Vergleichsstudien zu etablierten medikamentösen oder chirurgischen Verfahren fehlen (C).

#### Kommentar

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Methoden der endoskopischen Antirefluxtherapie entwickelt [34][35][36][37]. Neben Anlegen einer Naht im gastroösophagealen Übergang (entweder intramural oder transmural) existieren Untersuchungen zur intramuralen Injektion eines Polymers aus Acryl bzw. die Applikation thermischer Energie in der Kardia. Bislang ist unklar, welches Ziel mit der endoskopischen Therapie verfolgt wird: ob eine Reduktion des gastroösophagealen Refluxes, das künstliche Herbeiführen einer Stenose oder eine Denervierung der Kardia (mit konsekutiver Reduktion transientser Sphinkterrelaxationen und/oder herabgesetzter Schmerzperzeption) angestrebt würde [38]. Welche Mechanismen zur Symptombesserung welchen Methoden zugrunde liegen, ist bislang unklar. Auch sind die Risiken bisher nicht annähernd zu beschreiben (Todesfälle sind berichtet worden).

In einigen kontrollierten Studien ging kurzzeitig die Intensität der Symptome bzw. der quantitative Gebrauch säurehemmender Pharmaka in selektionierten Kollektiven zurück. Überwiegend wurden aber nur Patienten mit einer NERD oder geringen Schweregraden einer ERD eingeschlossen, die Größe der Hernie lag in der Regel unter 2 cm. Daten zu Patienten mit mittleren und höheren Schweregraden fehlen. Zudem fehlen bislang vollkommen vergleichende randomisierte Studien, in denen endoskopische Verfahren mit etablierten Behandlungskonzepten verglichen wurden (PPI-Therapie, Operation). Die bisher einzige randomisierte Studie - Applikation thermischer Energie in der Kardia ("Stretta") gegenüber der "Schein-Stretta" - zeigte keine signifikanten Verbesserungen von pH-Metrie und Manometrie trotz nachgewiesener Beeinflussung der Refluxsymptomatik [39].

Bevor eine Stellungnahme zu den endoskopischen Techniken abgegeben werden kann, bedarf es intensiver kontrollierter Untersuchungen, in denen endoskopische Antirefluxmethoden mit einer fortgesetzten PPI-Behandlung und/oder einer operativen Antirefluxchirurgie verglichen werden. Solange solche Daten - insbesondere zum Langzeitverlauf - nicht vorliegen, kann eine Anwendung endoskopischer Techniken außerhalb solcher Vergleichsstudien nicht empfohlen werden.

#### Literatur

1. Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 958-968
2. Achem SR, Kolts BE, MacMath T. et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sc* 1997; 42: 2138-2145
3. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT. et al. Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux - the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40: 587-590
4. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E. et al. The usefulness of structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-1029
5. Venables TL, Newland RD, Patel AC. et al. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 mg once daily, or ranitidine 150 twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-973
6. Venables TL, Newland RD, Patel AC. et al. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 627-632
7. Lind T, Havelund T, Lundell L. et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo-controlled randomised trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914
8. Talley NJ, Lauritsen K, Tuohi-Mannala H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 347-354
9. Martinez SD, Malagon JB, Carewal HS. et al. Non-erosive reflux disease (NERD) - acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545
10. Lind T, Havelund T, Carlsson R. et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974-979
11. Lauritsen K. Management of endoscopy-negative reflux disease: progress with short-term treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 2): 87-92
12. Lundell L. New information relevant to long-term management of endoscopy-negative reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 1): 93-96
13. Havelund T, Lind T, Wiklund I. et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1782-1789
14. Wiklund I, Bardhan KD, Muller-Lissner S. et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. *The European Study Group. Ital J Gastroenterol* 1998; 30: 19-27
15. Carlsson R, Dent J, Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124
16. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-2697
17. Bate CM, Griffin SM, Keeling PWN. et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 547-555
18. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacid tablets?. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-260
19. Simon B, Raveli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 441-446
20. Reynolds JC. Individualized acute treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; Suppl 213: 17-24
21. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH. et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *Brit med J* 1999; 319: 550-553
22. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Therap* 1997; 11: 765-773
23. Pinxteren, Numans ME, Bonis PA. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists, and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002095

24. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ. et al. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results from a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. Arch Intern Med 1991; 151: 2394-2400
25. Richter JE, Kovacs TO, Greski-Rose PA. et al. Lansoprazole in the treatment of heartburn in patient without erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 795-804
26. Richter JE, Peura D, Benjamin SB. et al. Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. Arch Intern Med 2000; 160: 1810-1816
27. Bytzer P, Blum A, de Herdt D. et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 181-188
28. Armstrong D, Paré P, Pericak D. et al. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2849-2857
29. van Pinxteren B, Numans ME, Lau J. et al. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease. J Gen Intern Med 2003; 18: 755-763
30. Kharilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. Am J Gastroenterol 1999; 94: 92-97
31. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K. et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 413-421
32. Howden CW, Henning JM, Huang B. et al. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1704-1710
33. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA. et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole and ranitidine. Brit med J 1999; 318: 502-507
34. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI. et al. Transoral flexible endoscopic stenting for treatment of GERD: a multicenter trial. Gastrointest Endosc 2001; 53: 416-422
35. Chuttani R, Sud R, Sachdev G. et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: a pilot study. Gastrointest Endosc 2003; 58: 770-776
36. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT. et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. Gastrointest Endosc 2002; 55: 149-156
37. Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J. et al. Endoscopic implantation of enteryx for treatment of GERD: 12-month results of a prospective, multicenter trial. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1909-1912
38. Kharilas PJ. Radiofrequency energy treatment of GERD. Gastroenterology 2003; 125: 970-973
39. Corley DA, Katz P, Wo JM. et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. Gastroenterology 2003; 125: 668-676

## Themenkomplex IV: Erosive Refluxkrankheit (ERD)

A. Madisch, J. Hotz †, W. Longdong, R. Arnold, R. Gugler, M. L. Hermans, P. Layer

- Akuttherapie
  - Therapieziele
  - Medikamentenwahl, Behandlungsstrategie und Einfluss der Therapie auf den natürlichen Verlauf
  - Kombinationstherapie
  - Therapieresistänzes Verhalten - Vorgehen bei Non-Respondern
  - Endoskopische Verlaufskontrollen
- Langzeittherapie
  - Medikamentenwahl, Dosierung und Dauer der Langzeittherapie
  - Risiko der Langzeittherapie unter PPI
  - Intermittierende Therapie (= on demand = Bedarfstherapie) bei ERD
  - Strikturen
  - Indikation zur H.-p.-Therapie bei ERD
- Literatur

### Akuttherapie

#### Therapieziele

#### Konsens

Die primären therapeutischen Ziele der Akuttherapie der ERD sind die Beschwerdefreiheit des Patienten und die Abheilung der Läsionen. Die medikamentöse Therapie orientiert sich in erster Linie am Beschwerdebild und nicht am endoskopischen Stadium (C).

#### Kommentar

Da eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und dem Ausmaß der Läsionen nicht besteht [1][2], der Leidensdruck aber im Wesentlichen durch die Beschwerden bestimmt wird [3], orientieren sich Art und Dauer der Therapie vorwiegend an den Symptomen. Die Geschwindigkeit der Abheilung der Läsionen korreliert mit der Stärke und Dauer der pharmakologischen Säuresuppression. Die Abheilungsraten betragen innerhalb von 4 - 8 Wochen 70 - 100 % [4][5][6].

#### Medikamentenwahl, Behandlungsstrategie und Einfluss der Therapie auf den natürlichen Verlauf

#### Konsens

Die Akutbehandlung der ERD sollte mit einem Protonenpumpenblocker (PPI) begonnen werden. Eine Dosissteigerung kann erforderlich sein, wenn unter der Anfangsdosierung keine Beschwerdefreiheit eintritt. Nach einigen Wochen wird bei Nachlassen der Beschwerden die Intensität der Behandlung durch Dosisreduktion versuchsweise abgebaut (sog. Step-down-Therapie) (B). H<sub>2</sub>-Blocker werden in der Primärtherapie der ERD nicht empfohlen, weil sie in der Standarddosierung bei nur etwa 50 % der Patienten zur Beschwerdefreiheit führen (A). Antazida, Protektiva (z. B. Sucralfat, Alginsäure) und Prokinetika werden als Monotherapie bei ERD nicht empfohlen (A).

#### Kommentar

Die Reduktion der Säurekonzentration im Refluat ist zurzeit die einzige wirksame Maßnahme in der GERD-Behandlung. PPI werden hierbei als Mittel der Wahl bei GERD angesehen [1][3][9]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei endoskopisch dokumentierter erosiver oder ulzeröser

Refluxösophagitis mit PPI im Vergleich zu H2-RA nicht nur die prozentuale vollständige Abheilung innerhalb von 12 Wochen höher, sondern auch die Geschwindigkeit der Abheilung doppelt so hoch lag [5]. Antazida haben aufgrund ihrer kurzen neutralisierenden Wirkung nur einen schwachen Effekt auf die intragastrale Azidität und auf die Beschwerden [7]. Verfügbare Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon u. a.) sind in der Behandlung der ERD wirkungslos.

Die Behandlungsstrategie der Wahl ist die Step-down-Therapie, bei der im Gegensatz zur Step-up-Therapie (primär Antazida, H2-RA, Prokinetika) das wirksamste Medikament in der zu erwartenden optimalen Wirkdosis primär eingesetzt und nach promptem Ansprechen in der Folgezeit die Dosis auf Bedarf abgebaut wird. Hierdurch werden nachweislich 1. schnellere Beschwerdefreiheit und Abheilung der Läsionen erreicht, es wird 2. die Therapiegesamtdauer verkürzt und es werden dadurch 3. die Patientenzufriedenheit sowie 4. auch die Wirtschaftlichkeit erhöht [11][14][15]. Die Dauer der Akuttherapie erstreckt sich je nach Ausgangsstadium und Beschwerdeverlauf über 4 - 8 Wochen. Bei anhaltender Beschwerdefreiheit wird die Akuttherapie beendet mit nachfolgendem Auslassversuch.

### Kombinationstherapie

#### Konsens

Prinzipiell werden Kombinationen von PPI mit anderen Antirefluxtherapeutika nicht empfohlen (B).

#### Kommentar

Kontrollierte Studien zeigen keinen Vorteil einer Kombinationstherapie gegenüber einer beschwerdeadaptierten Monotherapie mit einem Protonenpumpenhemmer [1][11].

### Therapieresistänzes Verhalten - Vorgehen bei Non-Respondern

#### Konsens

Blieben die typischen Refluxsymptome unter der Standard-PPI-Therapie über 4 Wochen unbeeinflusst, wird im ersten Schritt die Dosis verdoppelt und dann in einem weiteren Schritt bei Bedarf verdreifacht. Bei weiterem Nichtansprechen sollte eine Langzeit-pH-Metrie durchgeführt und die Diagnose überprüft werden. Bei hierbei in den Abend- und Nachtstunden erhöhte gefundenen Säurewerten kann eine abendliche Dosis verabreicht werden (B).

#### Kommentar

Die verschiedenen PPI weisen in ihrer auf Milligrammbasis bezogenen säurehemmenden Wirkung eine relativ hohe Streubreite auf, die bei schlechtem Ansprechen durch Verdoppelung der Dosis oder durch Wechsel auf ein anderes PPI-Präparat überwunden werden kann [16]. Ein Abfall des nächtlichen pH auf Werte um pH 1 (gastric acid breakthrough) ist ein häufiges Phänomen und auch bei beschwerdefreien Refluxpatienten zu finden [36]. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass durch abendliche additive Gabe eines H2-RA in hoher Dosierung oder durch Aufteilung der PPI-Dosis auf zwei Gaben ein Teil der Patienten behandelt werden kann [17][37].

### Endoskopische Verlaufskontrollen

#### Konsens

Bei sicherem Ausschluss eines Barrett-Ösophagus oder einer GERD-Komplikation im Rahmen der Index-Endoskopie ist die endoskopische Kontrolle der Abheilung von Erosionen nicht erforderlich. Auch im Langzeitverlauf sind bei unkomplizierter GERD und unveränderter Symptomatik keine endoskopischen Kontrollen notwendig (C).

#### Kommentar

Unter einer adäquat dosierten PPI-Therapie werden ca. 90 % aller Patienten innerhalb von 2 Wochen beschwerdefrei. Dies ist bei Fortführung der PPI-Therapie ein guter Indikator für eine Abheilung der Läsionen innerhalb von 4 - 8 Wochen je nach endoskopischem Ausgangsbefund [18].

### Langzeittherapie

#### Medikamentenwahl, Dosierung und Dauer der Langzeittherapie

#### Konsens

Die Langzeittherapie sollte mit der letzten effektiven Dosis der Akutphase beginnen. Sie kann im Verlauf symptomabhängig angepasst werden (step-down oder on-demand). Sie wird nach klinischen und nicht nach endoskopischen Kriterien kontrolliert. Eine Langzeittherapie ist in den meisten Fällen über viele Jahre notwendig (B).

#### Kommentar

Die Überlegenheit der PPI in der Langzeitbehandlung im Vergleich zu den H2-RA wurde in zahlreichen Studien gezeigt [1][24][25][29][30]. Zur Langzeittherapie reichen häufig die niedrigeren Dosierungen der PPI (Esomeprazol 20 mg; Lansoprazol 15 mg; Omeprazol 20 mg; Pantoprazol 20 mg; Rabeprazol 10 mg). [1] In den meisten kontrollierten Langzeitstudien erwies sich das Step-down-Prinzip der Akuttherapie auch für die Langzeittherapie am günstigsten [21][24][28][29][30]. Die symptomatischen und endoskopischen Rezidivraten sind nach Absetzen der Akuttherapie in den Schweregraden (LA-Klassifikation) C und D höher als unter den geringen Schweregraden A und B und treten schneller nach Absetzen der PPI auf [11][28]. Die Literaturdaten und die Erfahrungen des Panels zeigen, dass bei vielen Patienten, besonders mit höheren ERD-Stadien, eine medikamentöse Prophylaxe über viele Jahre und Jahrzehnte notwendig ist. Hierbei ist das wichtigste Entscheidungskriterium für eine Langzeittherapie das Intervall, nach dem nach Beendigung einer Akuttherapie wieder Refluxbeschwerden auftreten.

Bei der Langzeittherapie sollte in 1- bis 2-Jahres-Abständen ein Auslassversuch gemacht werden [1].

#### Risiko der Langzeittherapie unter PPI

#### Konsens

Es gibt keine Hinweise auf relevante Risiken einer PPI-Dauertherapie (A).

#### Kommentar

Es besteht Übereinstimmung, dass die verfügbaren PPI sämtlich auch in der Langzeittherapie sicher und frei von ernsteren unerwünschten Wirkungen sind [1][21][29][30][32]. Mögliche Risiken einer Langzeittherapie mit PPI beziehen sich auf die Sicherheit der verschiedenen PPI wie auch auf die Folgen

einer anhaltenden Unterdrückung der Säuresekretion.

Mögliche Nebenwirkungen einer Langzeittherapie sind eine Hypergastrinämie und ein Fortschreiten einer chronischen Korpusgastritis und als deren Folge eine ECL-Zell-Hyperplasie [34]. Daneben werden eine intragastrale Nitrosaminbildung, ein Vitamin-B12-Mangel und intestinale bakterielle Fehlbesiedlung beobachtet, die aber klinisch nicht relevant sind. Auch eine Malabsorption für Nahrungsfette, Eisen, Kalzium und Magnesium oder fettlösliche Vitamine wurde in zahlreichen Studien nicht gefunden [31].

#### Intermittierende Therapie (= on demand = Bedarfstherapie) bei ERD

##### Konsens

Die "on demand"-Therapie ist die bevorzugte Form der Langzeittherapie (B).

##### Kommentar

In der Regel bietet sich die "on demand"-Strategie bei leichteren symptomatischen und endoskopischen Schweregraden der ERD an [20][25]. Die Bedarfstherapie ist immer dann sinnvoll, wenn nach Absetzen der PPI-Medikation längere beschwerdefreie Intervalle auftreten [19]. Gegen das Risiko einer latenten Progression und Auftreten von Komplikationen wie Strikturen, Barrett-Ösophagus oder Adenokarzinom unter einer "on demand"-Therapie spricht die wissenschaftlich belegte Tatsache, dass auch ohne Therapie, d. h. im natürlichen Verlauf, das jeweilige Stadium und der Schweregrad der GERD in der überwiegenden Mehrzahl über viele Jahre stabil bleiben und keine Progression zeigen [12].

##### Strikturen

##### Konsens

Nach erfolgreich bougierter Strikturen ist eine adäquat dosierte Langzeitbehandlung mit PPI indiziert (A).

##### Kommentar

Die Inzidenz einer Ösophagusstriktur bei Patienten mit GERD liegt bei 1 - 1,5 % [35] und scheint insgesamt abzunehmen, wahrscheinlich aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten. ERD-Patienten mit peptischen Strikturen sollten auch nach einer meist notwendigen Bougierung mit PPI in voller Dosierung behandelt werden [36][37].

#### Indikation zur H.-p.-Therapie bei ERD

##### Empfehlung

Die Indikation zur H.-p.-Eradikation wird durch das Vorliegen einer Refluxösophagitis nicht beeinflusst (B). Ob die Notwendigkeit einer Langzeittherapie mit säurehemmenden Pharmaka eine Indikation zur H.-p.-Eradikation darstellt, wird kontrovers beurteilt.

##### Kommentar

Wichtigstes Argument gegen eine H.-pylori-Eradikation war bislang die Beobachtung, dass nach H.-pylori-Sanierung und Besserung der Korpusgastritis die Säuresekretion des Magens ansteigt und so als Folge eine Refluxkrankheit neu auftritt. Dem widersprechen aber andere Studien. Viele Autoren befürworten eine H.-pylori-Sanierung, da andernfalls unter einer PPI-Therapie die Korpusgastritis fortschreitet mit einer möglichen Gefährdung hinsichtlich eines Magenkarzinoms [38][39][42]. Andererseits werden bei H.-p.-Gastritis unter PPI-Therapie höhere intragastrale pH-Werte erreicht [40] und daher auch höhere Heilungsraten als bei H.-p.-negativen Individuen erzielt [41]; dennoch kann durch H.-p.-Rx keine Medikamenteneinsparung erzielt werden [43].

Es gibt auch keinen Hinweis, dass bei Patienten ohne Barrett-Ösophagus sich dieser nach einer H.-p.-Rx entwickelt oder bei vorhandenem Barrett-Ösophagus das Karzinomrisiko unter PPI-Therapie erhöht ist, wenn der H. pylori belassen wird [44][45].

In der Abwägung dieser Argumente spricht sich der überwiegende Anteil der internationalen Reviews und Empfehlungen dafür aus, vor einer jahrelangen notwendigen PPI-Langzeittherapie besonders bei jüngeren Patienten unter 50 Jahren eine H.-p.-Rx durchzuführen [44]. Aktuelle verfügbare Daten belegen eine solche Empfehlung aber bisher nicht.

##### Literatur

- Dent J, Brun J, Frederick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44: Suppl 2
- Carlsson R, Dent J, Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 119-124
- Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW. et al. Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1621-1630
- Bell NJ, Burge P, Howden CW. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (Suppl 1): 59-67
- Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology 1997; 112: 1798-1810
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1729-1736
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression; Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 2000; 118: S9-S31
- Matlebakk JG, Berstad A. Gastro-oesophageal reflux during 3 months of therapy with ranitidine in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 954-958
- Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. JAMA 1996; 226: 983-988
- Fennerty BM, Castell D, Fendrick MA. et al. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. Arch Intern Med 1996; 156: 477-484
- Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease - an appraisal of treatment options in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 765-772
- Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E. et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17 - 22 year follow-up of 60 patients. Am J Gastroenterol 1997; 92: 37-41
- Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH. et al. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. Gut 1992; 33: 1590-1596
- Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S. et al. Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. Gut 1998; 42: 13-16
- Inadomi JM, Jamal R, Murata GH. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1095-1100
- Koop H, Kuly S, Flug M. et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 915-918
- Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. Gastroenterology 1998; 115: 1335-1339

18. Hendel J, Hendel L, Hage E. et al. Monitoring of omeprazole treatment in gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 417-420
19. Bytzer P. On-demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13 (Suppl 1): S19-S22
20. Lind T, Havelund T, Lundell L. et al. On-demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 907-914
21. Klinkenberg-Knoll EC, Nelis F, Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118: 661-669
22. Maton PN, Orlando R, Joelssohn B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease - a prospective controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 819-826
23. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. JAMA 1996; 276: 983-988
24. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA. et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 927-935
25. Tytgat GNJ. Long-term therapy for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333: 1148-1150
26. Vigneri S, Termini R, Leandro G. et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333: 1106-1110
27. Holloway RH, Dent J, Narielvala F. et al. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis. Gut 1996; 38: 649-654
28. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J. et al. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 473-482
29. Jaspersen D, Diehl KL, Schoepfner H. et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 49-52
30. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB. et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol Hepatol 2001; 96: 27-34
31. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M. et al. Omeprazole vs ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. Gut 1994; 35: 590-598
32. Hallerbäck B, Unge P, Carling L. et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. Gastroenterology 1994; 107: 1305-1311
33. Laine L, Ahnen D, McClain C. et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 651-668
34. Eissele R, Brunner G, Simon B. et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. Gastroenterology 1997; 112: 707-717
35. Ben-Rejeb M, Bouche O, Zeitoun P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 388 cases of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1992; 37: 733-736
36. Marks RDRichteJE, Rizzo J. et al. Omeprazole vs H-2-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. Gastroenterology 1994; 106: 907-915
37. Smith PM, Kerr GD, Cockel R. et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Gastroenterology 1994; 107: 1312-1318
38. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knoll E. et al. Atrophic gastritis and helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole for fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-1022
39. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000; 46: 615-621
40. Martinek J, Blum AL, Stolte M. et al. Effects of pumaprazole (BY841), a novel reversible proton pump antagonist, and of omeprazole, on intragastric acidity before and after cure of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 27-34
41. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. Gastroenterology 1999; 117: 11-16
42. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE. et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Gastroenterology 1999; 117: 319-326
43. Kuipers EJ, Klinkenberg-Knoll EC, Meuwissen SG. Helicobacter pylori, proton pump inhibitors and gastroesophageal reflux disease. Yale J Biol Med 1999; 72: 211-218
44. Dent J. Review article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease?. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 16-12
45. Hunt RH, Sumanac K, Huang JO. Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori?. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 51-59

1 zugelassene Langzeitdosierungen

## Themenkomplex V: Extraösophageale Manifestationen

G. Micklefield, D. Jaspersen, K. Rasche, H. Hildmann

- Diagnostisches Zielkriterium der Probetherapie bei der Frage "Ursächlichkeit von Reflux für respiratorische Symptome"
- Chronischer Husten
- Chronische Laryngitis
- Asthma bronchiale
- Nicht Kardialer Thoraxschmerz
- Literatur

Chronischer Husten, Asthma bronchiale und Laryngitis sind Erkrankungen, die als extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit auftreten können. Obwohl es sich um häufige Erkrankungen handelt, scheint nur ein kleiner Anteil der Patienten diese Erkrankungen als Folge ihrer Refluxkrankheit zu haben. Erschwert wird die Beurteilung der Symptomursache dadurch, dass manche Patienten kaum typische Refluxsymptome aufweisen. Die meisten Patienten mit refluxassoziierten Atemwegserkrankungen scheinen mehrere Ursachen für ihre respiratorischen Symptome zu haben.

**Diagnostisches Zielkriterium der Probetherapie bei der Frage "Ursächlichkeit von Reflux für respiratorische Symptome"**

### Konsens

Die Probetherapie (Definition im Kapitel "Diagnostik der Refluxkrankheit") gilt als erfolgreich (d. h. die Ursächlichkeit von Reflux für die respiratorischen Symptome als gesichert), wenn weit gehende Besserung der respiratorischen Symptome erzielt wird (z. B. 75 % Besserung auf einer VAS oder Reduktion auf Grad 1 oder 2 auf einer 5-Punkte-Likert-Skala) oder eine messbare Verbesserung der respiratorischen Symptome erzielt wird, soweit geeignete Verfahren zur Verfügung stehen (z. B. Peak-Flow-Verbesserung um mindestens 20 %) (C).

### Kommentar

Ein anderer "Goldstandard" als die symptomatisch erfolgreiche Refluxtherapie der respiratorischen Symptome ist nicht verfügbar. Die entsprechenden Studien bei Patienten mit unerklärtem chronischen Husten und posteriorer Laryngitis legen einen solchen kausalen

Zusammenhang in ein bis zwei Drittel der vorselektierten Patienten nahe [1 - 3]. Da komplette Beschwerdefreiheit nicht zu erwarten ist, wird eine "weit gehende Besserung" als Kriterium empfohlen. Zu Dokumentationszwecken erscheint der Versuch einer Quantifizierung mittels der genannten Instrumente empfehlenswert.

### Chronischer Husten

#### Konsens

Bei Verdacht auf refluxassoziierten Husten soll eine Probetherapie durchgeführt werden (B).

#### Kommentar

Bei Verdacht auf chronischen refluxassoziierten Husten ist neben Anamnese und klinischem Befund die Besserung der Beschwerden während der Probetherapie diagnostisch wegweisend [2][4]. Diese Therapie sollte mindestens ein bis zwei Wochen durchgeführt werden [5]. Bevor eine Probetherapie bei chronischem Husten begonnen wird, sollten andere Ursachen wie Asthma bronchiale, "post nasal drip syndrome", Husten durch Arzneimittel oder eine chronische Bronchitis ausgeschlossen werden [6]. Nach Ausschluss dieser Ursachen steht vor Einleitung der Probetherapie die Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Bis zu 60 % aller Patienten mit refluxassoziiertem Husten haben eine weitere Ursache des Hustens, die einer entsprechenden Therapie bedarf [7][8]. Die Probetherapie sollte nach den Standards erfolgen. Bei jüngeren Patienten und therapierefraktärem refluxassoziierten Husten kann die Anlage einer Funduplicatio in Erwägung gezogen werden [9][10].

### Chronische Laryngitis

#### Konsens

Bei Verdacht auf refluxassoziierte Laryngitis soll eine Probetherapie durchgeführt werden (B).

#### Kommentar

Voraussetzung für eine Probetherapie ist das Fehlen von Alarmsymptomen, die auf eine maligne Erkrankung des Kehlkopfes hinweisen würden [3]. In der Therapie gelten die Standards. Die Therapie sollte mindestens vier bis sechs Wochen durchgeführt werden [11][12][13]. Im Falle eines Rezidivs kann eine erheblich längere Behandlungsdauer notwendig sein. Bei therapierefraktären Fällen kann eine operative Therapie erwogen werden [14][15].

### Asthma bronchiale

#### Konsens

Bei Verdacht auf refluxassoziiertes Asthma bronchiale soll eine Probetherapie durchgeführt werden (B).

#### Kommentar

Der pH-metrisch nachgewiesene Reflux beim Asthmatiker belegt nur die Assoziation, nicht aber die Kausalität. Sprechen die Asthmabeschwerden auf eine Probetherapie an, legt dies eine Kausalität nahe [16][17][18]. Welche Patienten mit Asthma bronchiale von einer PPI-Therapie profitieren, ist bisher unzureichend geklärt. Geringe oder fehlende ösophageale Symptome oder eine nichterosive Form der Refluxkrankheit (NERD) kann die Evaluierung einer möglichen refluxassoziierten Atemnot beim Asthmatiker erschweren [19]. PPI sind in der Therapie des refluxassoziierten Asthma bronchiale wirksam [20]. Die optimale Therapie dafür ist nicht eindeutig definiert; sie muss vermutlich längerfristig (Minimum drei Monate) durchgeführt werden [21]. Der Therapieerfolg kann anhand der Peak-Flow-Messung sowie anhand der Reduzierung der Anfallshäufigkeit beurteilt werden [34].

### Nichtkardialer Thoraxschmerz

#### Konsens

Da die Refluxsymptomatik eine der wesentlichen Ursachen des nichtkardialen Thoraxschmerzes darstellt, ist bei Verdacht nach entsprechender kardiologischer Diagnostik eine Probetherapie sinnvoll (B).

#### Kommentar

Die Anamnese lässt nur in wenigen Fällen die sichere Differenzierung zwischen ösophagealer und kardialer Genese der Schmerzen zu [23]. Zu den Ursachen zählen die Refluxkrankheit, Motilitätsstörungen und ein hypersensitiver Ösophagus [24]. Bis zu 60 % der Patienten haben einen pathologischen gastroösophagealen Reflux [25][26]. Eine diagnostische Abklärung kann mittels Endoskopie und/oder pH-Metrie erfolgen, jedoch erweist sich eine Probetherapie als diagnostisch mindestens gleichwertig [27][28][29][30]. Da es sich jedoch sowohl bei der koronaren Herzerkrankung als auch bei der Refluxkrankheit um häufige Erkrankungen handelt, kann bei Patienten mit Koronarstenosen nicht ausgeschlossen werden, dass zusätzlich Beschwerden einer Refluxkrankheit vorliegen [31].

#### Literatur

1. Jaspersen D, Diehl KL, Geyer P. et al. Diagnostischer Omeprazoltest bei Verdacht auf refluxassoziierten chronischen Husten. Pneumologie 1999; 53: 438-441
2. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ. et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3131-3138
3. Wo JM, Grist WJ, Gussack G. et al. Empiric trial of high-doses omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2160-2165
4. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1997-2000
5. Jaspersen D, Diehl KL, Geyer P. et al. Omeprazole in the treatment of patients with reflux-associated chronic cough. Gut 1999; 45 (Suppl V): A267
6. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Chest 1995; 108: 991-997
7. Palombini BC, Castilhos Villanova OL, Araújo E. et al. A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999; 116: 279-284
8. Lúdvíksdóttir D, Björnsson E, Janson C. et al. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. Chest 1996; 109: 1262-1268
9. Ekström T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-oesophageal reflux disease.

- Respir Med 2000; 94: 1166-1170
10. Brouwer R, Kiroff GK. improvement of respiratory symptoms following laparoscopic fundoplication. ANZ J Surg 2003; 73: 189-193
  11. Jaspersen D, Weber R, Hammar CH. et al. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. J Gastroenterol 1996; 31: 765-767
  12. Micklefield GH, Radü HJ, Greving I. et al. Acid esophago-pharyngeal reflux as etiology of hoarseness. Laryngorhinotologie 1998; 77: 496-499
  13. El-Serag HB, Lee P, Buchner A. et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo controlled trial. Am J Gastroenterol 2001; 96: 979-983
  14. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA. et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomised, double-blind study. Laryngoscope 2001; 111: 2147-2151
  15. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104: 550-555
  16. Micklefield GH, May B. Respiratory symptoms and gastroesophageal motility disorders. Verdauungskrkh 1993; 11: 46-50
  17. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 251-259
  18. Schan CA, Harding SM, Haile JM. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. Chest 1994; 106: 731-737
  19. Nakase H, Itani T, Mimura J. et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 715-722
  20. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114: 275-283
  21. O'Connor JF, Singer ME, Richter JE. The cost-effectiveness of strategies to assess gastroesophageal reflux as an exacerbating factor in asthma. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3658
  22. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK. et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. Chest 1999; 116: 1257-1264
  23. Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Gastroenterol 2001; 96: 958-968
  24. Alban-Davies H, Jones D, Rhoades J. Esophageal angina as the cause of chest pain. J Am Med Assoc 1982; 248: 2274-2278
  25. DeMeester T, O'Sullivan G, Bermudez G. et al. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. Ann Surg 1982; 196: 488-498
  26. Hewson E, Sinclair J, Dalton C. et al. 24-hour esophageal pH monitoring: The most useful test for evaluating noncardiac chest pain. Am J Med 1991; 90: 576-583
  27. Fass R, Fennerty MB, Johnson C. et al. Correlation of ambulatory 24-hour pH monitoring results with symptom improvement in patients with noncardiac chest pain due to gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 1999; 28: 36-39
  28. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ. et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. Gastroenterology 1998; 115: 42-49
  29. Pandak WM, Arezo S, Everett S. et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to non-cardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-h esophageal pH monitoring. J Clin Gastroenterol 2002; 35: 307-314
  30. Achem SR, Kolts BE, MacMath T. et al. Effects of omeprazole versus placebo in the treatment of non-cardiac chest pain and gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 1997; 42: 2138-2145
  31. Singh S, Richter J, Hewson E. et al. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 1992; 117: 824-830

## Themenkomplex VI: Barrett-Ösophagus

H. Messmann, C. Ell, M. Fein, R. Kiesslich, M. Ortner, R. Porschen, M. Stolte

- Definition des Barrett-Ösophagus
- Diagnose des BÖ
- Endoskopischer Ultraschall (EUS)
- Indikatoren bzw. Risikofaktoren der Adenokarzinomentwicklung
- Überwachung des BÖ
- Therapie
  - Therapie des BÖ ohne IEN
  - Therapie des BÖ mit IEN (geringgradig und/oder hochgradig)
  - Therapie des Barrett-Adenokarzinoms (mukosales und die Submukosa infiltrierendes Karzinom)
- Nachsorge beim endoskopisch therapierten Barrett-Adenokarzinom/IEN
- Literatur

### Definition des Barrett-Ösophagus

#### Konsens

Die Diagnose des Barrett-Ösophagus (BÖ) wird histologisch gestellt durch Nachweis von intestinalisiertem metaplastischen Zylinderepithel. Abhängig von der endoskopisch nachweisbaren Länge der Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus unterscheidet man einen Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSB) ( $\geq 3$  cm) und einen Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSB) ( $< 3$  cm) (C).

#### Kommentar

Es bestand Konsens, dass zur Diagnosestellung eines BÖ der histologische Nachweis von intestinalisiertem metaplastischen Zylinderepithel (intestinale Metaplasie Typ III) erforderlich und gleichzeitig die endoskopische Längenangabe unverzichtbar ist [1][2]. Dennoch können aufgrund des fokalen Auftretens von spezialisiertem Barrett-Epithel der endoskopische Verdachtsbefund und die histologische Bestätigung aufgrund von "sampling errors" differieren [3]. Die willkürlich gewählte Länge von  $\geq 3$  cm für den LSB und  $< 3$  cm für den SSB wird beibehalten. Der mikroskopische Barrett-Ösophagus ist definiert als histopathologischer Nachweis von spezialisiertem Epithel bei unauffälliger Z-Linie. Davon abzugrenzen ist die intestinale Metaplasie der Kardiaschleimhaut, die mit einer H.-p.-Gastritis assoziiert ist und meist eine komplette intestinale Metaplasie (Typ I) darstellt [4].

### Diagnose des BÖ

#### Konsens

Die Bestimmung des gastroösophagealen Überganges erfolgt endoskopisch und entspricht dem proximalen Ende der Magenfalten ohne Luftinsufflation und ohne Peristaltik (C).

#### Kommentar

Die Bestimmung des gastroösophagealen Überganges erfolgt endoskopisch. Die proximalen Magenfalten bestimmen dabei den gastroösophagealen Übergang. Dennoch ergeben sich Schwierigkeiten bei starker Peristaltik, schlecht sedierten Patienten oder bei großen axialen Hiatushernien [5].

Bei Patienten mit GERD findet sich signifikant häufiger ein BÖ, weswegen diese Patienten zum Nachweis oder Ausschluss eines BÖ zumindest einmal in ihrer Krankengeschichte endoskopierte werden sollten. Lieberman fand ein 10fach höheres Risiko für einen Barrett-Ösophagus, wenn eine GERD mehr als 10 Jahre vorlag im Vergleich zu einer einjährigen Beschwerdesymptomatik [6-9].

Da bereits geringgradige Veränderungen der Schleimhaut (Rötungen, "Zungen") Ausdruck eines BÖ, einer Präkanzerose i. S. von intraepithelialen Neoplasien (IEN) oder ein Frühkarzinom sein können, sind Videoendoskope mit hoher Auflösung zur Erkennung dieser Läsionen empfehlenswert.

#### Konsens

Um einen BÖ zu diagnostizieren, sind Quadrantenbiopsien alle 1 - 2 cm innerhalb der vermuteten Barrett-Schleimhaut notwendig (B). Besteht der V.a. eine geringgradige intraepitheliale Neoplasie (IEN) in Kombination mit histologisch oder endoskopisch nachweisbaren regenerativen Veränderungen, sollte nach einer 4- bis 6-wöchigen Protonenpumpenhemmer (PPI)-Therapie eine Kontrollendoskopie mit nochmaliger Biopsie erfolgen (C).

Die (Magnifikations-)Chromoendoskopie mit Metylenblau (MB) hat derzeit noch keinen Stellenwert für die Diagnosestellung des BÖ (B).

#### Kommentar

Die Anzahl der zu entnehmenden Biopsien, um einen BÖ initial zu diagnostizieren, ist bislang nicht definiert [1][10][11]. Die Interobserver-Variation in der Diagnostik von IEN, insbesondere wenn es um die Beurteilung von geringgradigen IEN in regenerativ veränderten Gewebe geht, ist beträchtlich. Deswegen wird die Zweitmeinung eines auf diesem Gebiet erfahrenen Pathologen empfohlen [12-14]. Um die Beurteilung möglichst unter optimalen Bedingungen durchzuführen, sollte eine konsequente Therapie mit einem PPI für ca. 4 - 6 Wochen durchgeführt werden. Die Chromoendoskopie mit Metylenblau zeigte teils kontroverse Daten in der Detektion von intestinalisiertem Barrett-Epithel [15-20].

#### Konsens

Eine Biopsie im Bereich des gastroösophagealen Übergangs bei unauffälliger Z-Linie bei Patienten mit Refluxbeschwerden ist nicht erforderlich (C). Bei einer Biopsie zur Diagnose des BÖ sollen gleichzeitig je zwei PEs aus Antrum und Korpus zur Evaluation einer Helicobacter-pylori (HP)-induzierten Gastritis entnommen werden (B).

#### Kommentar

Der Nachweis eines mikroskopischen BÖ hat derzeit keine klinische Relevanz, d. h., es ergibt sich daraus weder die Konsequenz einer Überwachung noch einer Therapie.

Der HP-Status ist in einigen Fällen hilfreich zur Differenzierung zwischen SSB und intestinaler Metaplasie der Kardia, da sich HP signifikant weniger beim SSB fand als im Vergleich zur intestinalen Metaplasie der Kardia [21-24]. Außerdem ist bei einer PPI-Dauertherapie eine HP-Eradikation wegen der Verstärkung der Aktivität einer HP-Korpusgastritis zu diskutieren [25][26] (s. u.).

#### Konsens

Bei histologisch gesichertem BÖ sollten zum Screening von IEN zunächst alle makroskopisch suspekten Areale biopsiert werden. Anschließend sollte die Quadrantenbiopsie im Abstand von 1 - 2 cm mit einer Standardzange durchgeführt werden. Färbe- und Fluoreszenzverfahren zur Dysplasie-Detektion können derzeit für die Routine nicht empfohlen werden. Die Bürstenzytologie hat keinen Stellenwert (B).

Die Durchflusszytometrie kann bei lokaler Verfügbarkeit eine sinnvolle Ergänzung darstellen (B).

#### Kommentar

Vor der Quadrantenbiopsie sollten makroskopisch suspekte Läsionen gezielt biopsiert werden. Biopsien in 1 cm Abstand in Analogie zum Seattle-Protokoll sind schwer praktikabel [27], umgekehrt besteht bei  $\geq 2$  cm Abstand das Risiko, dass bis zu 50 % der Karzinome nicht erfasst werden [28]. Die Bürstenzytologie erlaubt keinen sicheren Nachweis von IEN [29][30].

Die Färbung mit Metylenblau zur gezielten Detektion von IEN liefert teils kontroverse Daten [15][17]. Zur Fluoreszenzendoskopie liegen bislang keine randomisierten Studien vor. Das Verfahren hat noch experimentellen Charakter [31].

Reid [32] und Teodori [33] zeigten in Langzeitbeobachtungen (> 13 Jahre) bei Patienten mit BÖ, dass es mittels Flow-Zytometrie möglich ist, Risikopatienten zu definieren, die gehäuft eine IEN oder ein Karzinom zu entwickeln.

#### Endoskopischer Ultraschall (EUS)

##### Konsens

Der EUS hat zur initialen Diagnosestellung eines BÖ keinen Stellenwert. Beim histologischen Nachweis eines Karzinoms sollte zum Staging eine Endosonographie durchgeführt werden, wenn sich daraus eine klinische Relevanz ergibt. Beim Nachweis von IEN ist der Stellenwert des EUS nicht gesichert (C).

##### Kommentar

Bei der initialen Diagnosestellung des BÖ hat der EUS keinen Stellenwert. Der EUS mit 7,5 MHz eignet sich nicht, IEN von Frühkarzinomen zu unterscheiden, da eine sichere Differenzierung von hochgradigen IEN und Karzinomen nicht möglich war [34]. Hochauflösende Ultraschallminisonden ( $\geq 20$  MHz) tragen bei mukosalen Karzinomen möglicherweise zu einem besseren lokalen Staging der T-Kategorie bei [35]. Bei der Frage nach pathologisch vergrößerten LK bleibt die EUS (7,5 MHz) jedoch die Methode der Wahl [36].

#### Indikatoren bzw. Risikofaktoren der Adenokarzinomentwicklung

##### Konsens

Der Nachweis einer IEN, ein langer BÖ, die Präsenz eines Ulkus sowie sichtbare Mukosaerhabenheiten stellen histologische bzw. endoskopische Indikatoren für ein Barrett-Adenokarzinom dar (B).

##### Kommentar

Der Nachweis einer IEN ist derzeit der einzige histologische Risikofaktor für die Entwicklung eines Barrett-Adenokarzinoms [37][38]. Neben der Präsenz von IEN zum Diagnosezeitpunkt ist der Schweregrad der IEN für den weiteren Verlauf entscheidend [37]. Sampliner wertete 4 Studien retrospektiv aus: Liegt keine IEN vor, traten im Zeitraum von 2,4 - 10 Jahren in 3 % Karzinome auf. Liegen geringgradige bzw. hochgradige IEN vor, stieg das Karzinomrisiko auf 18 bzw. 34 % im Zeitraum von 1,5 - 4,3 bzw. 0,2 - 4,3 Jahren.

Der endoskopische Nachweis eines sehr langen Barrett-Ösophagus (> 8 - 10 cm) wird in der Mehrzahl der Studien als Risikofaktor für ein Barrett-Adenokarzinom gesehen [37, 39-41]. Das Barrett-Ulkus und die sichtbare "Nodularität" sind weitere endoskopische Risikofaktoren [39][42][43].

### Konsens

Die Bestätigung bzw. der Nachweis einer IEN sollte durch die Zweitmeinung eines unabhängigen, auf diesem Gebiet sehr erfahrenen und möglichst externen Pathologen erfolgen (B). Eine solche Zweitbegutachtung soll auch für Fälle mit schwieriger Abgrenzung zwischen hochgradigen IEN und einem invasiven Karzinom durchgeführt werden (C).

Bei Nachweis einer DNA-Aneuploidie und/oder einer erhöhten G2/M-Phase kann die Überwachung intensiviert werden (B). Der Nachweis von p53, HER2 u. a. ist Gegenstand klinischer Forschung und muss durch Langzeitbeobachtung besser evaluiert werden (B).

IEN-Grad	LSB	SSB
keine IEN	nach 2 neg. Kontrollen im 1. Jahr alle 3 Jahre	nach 2 neg. Kontrollen im 1. Jahr alle 4 Jahre
geringgradige IEN	im Abstand von 6 Monaten (2-mal), dann jährlich. Bei Nachweis von geringgradigen IEN in mukosalen Erhabenheiten sollte eine endoskopische Resektion (ER) dieser Läsion angestrebt werden.	wie LSB
hochgradige IEN	Bei sichtbarer Läsion ER oder bei nicht sichtbarer hochgradiger IEN PDT, alternativ Operation	wie LSB

### Kommentar

Reid zeigte, dass die Übereinstimmung von Pathologen für die Unterscheidung "hochgradige IEN/Karzinom" von "geringgradige IEN/unbestimmte IEN/keine IEN" bei über 87 % liegt, während die Entscheidung IEN "ja oder nein" nur 72 % Übereinstimmung fand [43]. Die Empfehlung, bei der Diagnostik von IEN die Zweitmeinung eines Pathologen einzuholen, wurde ebenso in der Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie ausgesprochen [44]. Mehrere Studien zeigen eine erhöhte Expression von p53 und HER2 für hochgradige IEN und Karzinom [45][46]. Neuere Daten zeigen, dass selbst bei geringgradigen IEN und dem Nachweis von p53 ein erhöhtes Progressionsrisiko zu hochgradigen IEN bzw. Karzinom besteht [47].

### Überwachung des BÖ

#### Konsens

Die Überwachung scheint für alle Patienten sinnvoll, bei denen eine operative oder endoskopische Therapie im Falle der Entdeckung eines Tumors möglich erscheint (B).

#### Kommentar

Bislang existieren nur retrospektive Studien, die einen Vorteil der regelmäßigen endoskopischen Überwachung beim BÖ belegen [48-53]. Die Kosten der Überwachung hängen von mehreren Faktoren, insbesondere von der Vergütung im jeweiligen Gesundheitssystem, ab. Soni et al. zeigten in ihrer Studie zur Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings von Patienten mit Refluxerkrankung, dass im Vergleich zur Nichtdurchführung einer regelmäßigen Vorsorge eine "Screening-Endoskopie" pro gerettetem Lebensjahr 24 700 US-Dollar kostet. In einer englischen Studie wurden die Kosten für ein entdecktes Karzinom mit 15 000 (Männer) bzw. 44 000 engl. Pfund (Frauen) berechnet [54]. Berechnungen für das deutsche Gesundheitssystem existieren nicht, dürften aber deutlich darunter liegen. "Gegner" der Überwachung argumentieren, dass ein Großteil der Patienten mit BÖ nicht am Karzinom, sondern an anderen Zweiterkrankungen stirbt [39][55]. Diese Studien unterstreichen noch einmal die Wichtigkeit, nur solche Patienten zu überwachen, bei denen die Entdeckung von IEN eine klinische Konsequenz nach sich zieht. Obwohl das Barrett-Adenokarzinom in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, bleibt dennoch festzustellen, dass neue Studien die Inzidenz für Barrett-Adenokarzinome etwas geringer ansetzen als zunächst angenommen (entsprechend einer Inzidenz von 1/285 Patientenjahren) [56]. Shaheen et al. zeigten, dass das Karzinomrisiko von Patienten mit BÖ aufgrund eines Publikationsbias überschätzt wird [57]. Obwohl das genaue Karzinomrisiko nicht bekannt ist, vermuten Shaheen et al. nach diesen Ergebnissen, dass eine jährliche Karzinominzidenz von 0,5 % einer realistischen Schätzung entspricht. Unklar ist, ob es in den westlichen Ländern geographische Unterschiede gibt [58]. Trotz des möglicherweise geringen Karzinomrisikos sollten unserer Meinung nach diese Patienten überwacht werden, wobei die Überwachungsintervalle eventuell neu definiert werden sollten. Dass die Überwachungsintervalle in größeren Abständen, z. B. alle 4 Jahre, ausreichend sein können, zeigt die Studie von Provenzale et al. [59]. Basierend auf einem computergestützten Modell untersuchten die Autoren die Wertigkeit unterschiedlicher endoskopischer Überwachungsstrategien für Patienten mit BÖ in Abhängigkeit von der Karzinominzidenz. Für eine jährliche Karzinominzidenzrate von 0,2 % lautet nach diesen Daten die Empfehlung, keine endoskopische Überwachung durchzuführen. Bei einer Inzidenzrate von 1 % bzw. 0,5 % sollte unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Analyse eine endoskopische Überwachung im Abstand von zwei bzw. vier Jahren erfolgen. Die neuen Empfehlungen von 2002 des "American College of Gastroenterology" zur Überwachung bzw. Therapie von Patienten mit BÖ werden modifiziert übernommen [60].

#### Konsens

Überwachungsintervalle bzw. Therapieempfehlungen bei Patienten mit BÖ in Abhängigkeit vom IEN-Grad und der Länge des BÖ (C):

#### Kommentar

Beim Nichtvorhandensein von IEN wird zwischen LSB und SSB unterschieden, da das Karzinomrisiko beim SSB geringer ist als beim LSB [61]. Eine Verlängerung der Überwachungsintervalle beim SSB ohne IEN scheint unter diesem Aspekt gerechtfertigt. Bei Patienten mit geringgradigen IEN in einer sichtbaren Erhabenheit (Nijhawan et al., 2000) empfehlen wir eine diagnostische ER. Das Vorhandensein einer hochgradigen IEN ist in etwa 40 % mit dem Vorhandensein von nicht sichtbaren Karzinomen assoziiert [62]. Außerdem zeigte Weston an 15 Patienten mit unifokalen hochgradigen IEN, dass es im Verlauf von 3 Jahren in 53,3 % zu einem Progress (multifokale hochgradige IEN/Karzinom) kommt [63]. Demgegenüber steht zwar die Arbeit von Schnell et al., die zeigt, dass nach 6 Jahren nur in 15 % Karzinome auftraten und das Vorhandensein eines Karzinoms das Überleben nicht beeinflusste [64]. Zu dieser Arbeit muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass bei 738 von 1099 untersuchten Patienten (67 %) mit BÖ eine geringgradige IEN diagnostiziert wurde. Dieser hohe Anteil an geringgradigen IEN in einem Kollektiv von Patienten mit BÖ ist bisher einmalig in der Literatur und lässt Zweifel an der richtigen histopathologischen Diagnose aufkommen. Treten hochgradige IEN multifokal auf, so ist das Karzinomrisiko zusätzlich erhöht [43]. Ob eine sichere Differenzierung von hochgradigen IEN und Karzinom mittels Biopsietechnik ("Seattle-Biopsy-Protocol") möglich ist, wird kontrovers diskutiert [27][65]. Aufgrund dieser Unsicherheit und des erhöhten Karzinomrisikos wird die Therapie der hochgradigen IEN in Analogie zum Frühkarzinom empfohlen.

### Therapie

**Therapie des BÖ ohne IEN****Konsens**

Die Therapie erfolgt in Analogie zu Patienten mit Refluxbeschwerden, d. h., die Entscheidung, ob eine PPI-Therapie oder eine Antirefluxoperation durchgeführt wird, sollte unabhängig von der Diagnose BÖ erfolgen. Asymptomatische Patienten mit BÖ bedürfen keiner speziellen Therapie (B). Eine prophylaktische Ablation der Barrett-Schleimhaut ist nicht indiziert (B).

**Kommentar**

Eine Karzinomprophylaxe durch Säuresuppression mit PPI konnte bislang in keiner klinischen Studie gezeigt werden, wenngleich In-vitro-Daten Hinweise liefern, dass sich unter Säuresuppression die Differenzierungs- (Villin) und Proliferationsmarker (PCNA) erhöhen bzw. erniedrigen [66]. Bei bereits nachgewiesenen hochgradigen IEN war eine ungenügende Säuresuppression ein Risikofaktor für die Progression zum Karzinom [43]. Daraus könnte man schlussfolgern, dass eine konsequente PPI-Dauertherapie das Karzinomrisiko reduziert. Es gibt jedoch keine kontrollierten Studien, die diese Rationale belegen.

Eine konsequente Säuresuppression mit PPI führt allenfalls zur Vergrößerung der Plattenepithelinseln und zu einer umschriebenen Restitution durch Plattenepithel, eine völlige Rückbildung des BÖ ist nicht zu erwarten [67-72]. Auch nach chirurgischer Antirefluxoperation ist eine Rückbildung des BÖ nicht zu erwarten, auch das Karzinomrisiko lässt sich nicht reduzieren [73][74]. Derzeit gibt es keine randomisierten Studien, die einen klinischen Vorteil einer PPI-Dauertherapie bei asymptomatischen Patienten unterstützen. In zahlreichen Studien wurde der Stellenwert einer Ablation der Barrett-Schleimhaut untersucht. Athermische Verfahren wie die PDT konnten ebenso wie thermische Verfahren (Argonplasmakoagulation, Nd-YAG-Laser, multipolare Elektrokoagulation, KTP-Laser) die Barrett-Schleimhaut abladieren [75-81]. Eine suffiziente Säuresuppression ist Voraussetzung, dass sich aus den verbliebenen Stammzellen Plattenepithel ausbildet. Mit keinem der Verfahren war es bislang möglich, die Barrett-Schleimhaut komplett zu abladieren, außerdem verbleiben oftmals Barrett-Schleimhautmetaplasien, die als "Zellnester" unter dem sich neu bildenden Plattenepithel nachzuweisen sind. Eine nachfolgende Überwachung solcher Patienten dürfte somit eher schwieriger werden. Eine prophylaktische Ablation der Barrett-Schleimhaut ohne IEN zur Karzinomprophylaxe sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

**Therapie des BÖ mit IEN (geringgradig und/oder hochgradig)****Konsens**

Bei Patienten mit geringgradigen IEN sind jährliche Kontrollen ausreichend. Treten geringgradige IEN in einer Schleimhautunregelmäßigkeit oder Erhabenheit auf, sollte eine ER dieser Läsion angestrebt werden.

Bei Patienten mit hochgradigen IEN ist eine Therapie indiziert. Neben der Operation stehen mit den endoskopischen Verfahren (PDT, ER) minimalinvasive Verfahren zur Verfügung, die hinsichtlich Effektivität als gleichwertig zur Operation anzusehen sind, aber hinsichtlich Morbidität und Mortalität der Operation Vorteile bieten (B).

**Kommentar**

Die Operation war lange Zeit als "Goldstandard" anzusehen, ist aber mit einer Mortalität von 5 - 20 % und Morbidität von 30 - 40 % assoziiert [82][83]. Neuerdings stehen mit den endoskopischen Verfahren im Ergebnis wohl gleichwertige und im Hinblick auf Komplikationen und Nebenwirkungen wohl bessere Daten als bei der Operation zur Verfügung.

Die PDT mit 5-Aminolävulinsäure konnte in 2 Pilotstudien mit insgesamt jedoch nur 15 Patienten eine 100%ige Ablation erzielen [84][85], eine randomisierte Studie an 18 weiteren Patienten bestätigte diesen Erfolg [86]. Overholt konnte nach Sensibilisierung mit Photofrin bei 56 von 73 Patienten mit hochgradigen IEN eine komplette Ablation erreichen [87]. Mittlerweile liegt ein Follow-up von im Mittel 59 Monaten bei 82 von 103 Patienten vor. In 94 % war eine komplette Ablation der hochgradigen IEN möglich, die Karzinominzidenz lag bei 3 % im Vergleich zu einer erwarteten Inzidenz von 25 - 50 % bei unbehandelten Patienten. Als wesentlicher Nachteil wird eine Strikturrate von 18 % nach der 1. Sitzung und insgesamt von 30 % bei mehrfacher PDT angegeben [88].

Mittlerweile ist in den USA Photofrin für die Behandlung der hochgradigen IEN beim Barrett-Ösophagus zugelassen. In der Zulassungsstudie wurden 208 Patienten (2 : 1) in einen PDT-Arm (n = 138) und in einen Kontrollarm (n = 70) randomisiert. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Therapieerfolg (p = 0,0001) in der Eradikation der hochgradigen IEN mittels PDT (77 %) vs. 39 %. Die Progression zum Karzinom war im Kontrollarm während des Beobachtungszeitraums von 2 - 3,6 Jahren doppelt so hoch [89].

Sind die Veränderungen einer hochgradigen IEN makroskopisch sichtbar, ist die ER die Methode der Wahl, zumal dieses Verfahren eine histologische Beurteilung erlaubt [42][90][91]. Die Fallzahlen zur Argonplasmakoagulation sind noch geringer und zeigten in einer Studie von Van Laethem in 8 von 10 Patienten eine Ablation von hochgradigen IEN [92]. Aufgrund der Nachteile der Operation (Mortalität, Morbidität) und der Vorteile der endoskopischen Methoden (minimalinvasiv, kostengünstig) ist zu erwarten, dass unter Berücksichtigung vergleichbarer Langzeitergebnisse für beide Verfahren die endoskopische Therapie die Methode der Wahl werden wird. Bei den endoskopischen Verfahren sollte, wo möglich, die ER (sichtbare Läsionen) der PDT vorgezogen werden, da nur so eine genaue histopathologische Beurteilung möglich ist. Bei endoskopisch nicht sichtbaren dysplastischen Arealen kann die PDT eingesetzt werden. Unklar ist, welcher Sensibilisator sich hier etablieren wird. Die Kombination aus zunächst ER gefolgt von PDT scheint viel versprechend [93].

Von Seiten der Chirurgie sind neue, weniger invasive Operationsverfahren mit niedriger Mortalität und Morbidität propagiert worden [94][95]. Hier liegen noch keine Langzeitüberlebensdaten vor, daher ist auch im Vergleich zur PDT und ER noch keine endgültige Wertung möglich.

**Therapie des Barrett-Adenokarzinoms (mukosales und die Submukosa infiltrierendes Karzinom)****Konsens**

Neben der Operation als etablierte Methode kann die ER oder die PDT als alternative Therapie beim intramukosalen Karzinom eingesetzt werden. Bei Infiltration der Submukosa ist die Operation die Methode der Wahl. Die Morbidität und Mortalität der endoskopischen Therapieverfahren sind niedriger als bei der operativen Methode (B).

**Kommentar**

Ell et al. führten bei 64 Patienten mit Frühkarzinomen/hochgradigen IEN eine ER durch. Eine komplette Remission wurde bei "low-risk"-Fällen (< 20 mm bzw. Typ I, IIa, b, c < 10 mm, G1/2, mukosal) in 97 %, bei "high-risk"-Fällen in 59 % erzielt. Das Follow-up betrug 12 ± 8 Monate und die Rezidivrate lag bei 14 % (Ell et al., 2000). Dieses Verfahren stellt derzeit insbesondere bei multimorbiden Patienten mit erhöhtem OP-Risiko das Verfahren der Wahl dar. Vorliegende Langzeitdaten zu dieser Technik bestätigen die gleiche Effektivität wie die Operation bei geringerer Morbidität und Mortalität [91][96]. Alternativ kann bei schlecht abgrenzbarem Karzinom oder gleichzeitigem Vorliegen von hochgradigen IEN eine PDT durchgeführt werden. Für Photofrin als Sensibilisator lagen die Ansprechraten bei T1- bzw. T2-Tumoren bei 77 - 87 % nach 5 Jahren [97]. Die die Submukosa infiltrierende Karzinome sollten primär nicht endoskopisch therapiert werden, da in 20 % bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen können. Wird 5-Aminolävulinsäure eingesetzt, konnte Gossner für T1-Tumoren in 77 % eine komplette Remission erzielen [85]. Nachteile der PDT mit Photofrin als Sensibilisator sind eine über mehrere Wochen anhaltende Lichtempfindlichkeit und die Gefahr einer Striktur in bis zu 30 %.

**Nachsorge beim endoskopisch therapierten Barrett-Adenokarzinom/IEN****Konsens**

Nach erfolgreicher endoskopischer Therapie von hochgradigen IEN/Karzinom sollten folgende Kontrollintervalle eingehalten werden: vierteljährlich im 1. Jahr, halbjährlich im 2. Jahr, dann jährlich bis zum 5. Jahr (C).

#### Kommentar

Es gibt bislang keine standardisierten Nachsorgeprotokolle. Die empfohlenen Zeitintervalle sind willkürlich festgelegt.

#### Literatur:

1. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032
2. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus - the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1033-1036
3. Eloubeidi MA, Provenzaale D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 937-943
4. Glickman JN, Wang H, Das KM. et al. Phenotype of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of distal esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 87-94
5. McClave SA, Boyce HW Jr, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 413-416
6. de Mas CR, Kramer M, Seifert E. et al. Short Barrett: prevalence and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1065-1070
7. Eisen GM, Sandler RS, Murray S. et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 27-31
8. Freston JW, Malagelada JR, Petersen H. et al. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 577-586
9. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293-1297
10. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999; 31: 479-486
11. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 91-95
12. Alikhan M, Rex D, Khan A. et al. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 23-26
13. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE. et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988; 19: 166-178
14. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL. et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3383-3387
15. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S. et al. Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: A preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 294-301
16. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS. et al. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 289-293
17. Canto MI, Setrakian S, Willis J. et al. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 560-568
18. Canto MI, Setrakian S, Petras RE. et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 1-7
19. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G. et al. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 47-52
20. Dave U, Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus?. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 333-335
21. Hackelsberger A, Günther T, Schultze V. et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-oesophageal reflux disease?. *Gut* 1998; 43: 1721
22. Morales TG, Bhattacharyya A, Johnson C. et al. Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia?. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1818-1822
23. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M. et al. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999; 45: 644-648
24. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M. et al. The Central Finland Endoscopy Study Group. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 913-918
25. Meining A, Kiel G, Stolte M. Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during and after 12 months of treatment with ranitidine and lansoprazole in patients with duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 735-740
26. Stolte M, Meining A, Schmitz JM. et al. Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 247-253
27. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL. et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50
28. Reid BJ, Blount PL, Feng Z. et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3089-3096
29. Alexander JA, Jones SM, Smith CJ. et al. Usefulness of cytopathology and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 318-320
30. Falk GW, Chittajallu R, Goldblum JR. et al. Surveillance of patients with Barrett's esophagus for dysplasia and cancer with balloon cytology. *Gastroenterology* 1997; 112: 1787-1797
31. Endlicher E, Kneuchel R, Hauser T. et al. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. *Gut* 2001; 48: 314-319
32. Reid BJ, Levine DS, Longton G. et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1669-1676
33. Teodorii L, Gohde W, Persiani M. et al. DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia-free Barrett's esophagus: thirteen-year follow-up study on a cohort of patients. *Cytometry* 1998; 34: 257-263
34. Falk GW, Catalano MF, Sivak MV Jr. et al. Endosonography in the evaluation of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 207-212
35. May A, Gunter E, Roth F. et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004; 53: 634-40
36. Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 78-81
37. Weston AP, Badr AS, Ruth S. et al. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3413-3419
38. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032
39. Van der Burgh A, Dees J, Hop WC. et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996; 39: 5-8
40. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ. et al. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992; 33: 1155-1158
41. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J. et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993; 72: 1155-1158
42. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 328-332
43. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ. et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma.

- Gastroenterology 2001; 120: 1630-1639
44. Faller G, Berndt R, Borchard F. et al. Working Group for Gastroenterological Pathology, German Society for Pathology. Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias. Results of a consensus conference of the Working Group for "Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology". *Pathologie* 2003; 24: 9-14
  45. Gimenez A, Minguela A, Parrilla P. et al. Flow cytometric DNA analysis and p53 protein expression show a good correlation with histologic findings in patients with Barrett's esophagus. *Cancer* 1998; 83: 641-651
  46. Kim R, Clarke MR, Melhem MF. et al. Expression of p53, PCNA, an C-erbB-2 in Barrett's metaplasia and adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2463-2462
  47. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P. et al. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1355-1362
  48. Van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW. et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-222
  49. Streitz JM Jr, Andrews CW Jr, Ellis FH Jr. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 383-387
  50. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D. et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1892-1898
  51. Wright TA, Gray MR, Morris AI. et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574-579
  52. Corley DA, Levin TR, Habel LA. et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-640
  53. Streitz J, Ellis F, Tilden R. et al. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 911-915
  54. Soni A, Sampliner R, Sonnenberg A. Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost effective?. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2086-2093
  55. Eckhardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation. *Am J Med* 2001; 111: 33-37
  56. O'Connor J, Falk G, Richter J. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2037-2042
  57. Shaheen N, Crosby M, Bozyski E. et al. Is there a publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?. *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338
  58. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002; 122: 588-590
  59. Provenzale D, Schmitt C, Wong J. Barrett's esophagus: A new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2043-2053
  60. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-1895
  61. Weston A, Krmpotic P, Cherian R. et al. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: Comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-413
  62. Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997; 84: 760-766
  63. Weston AP, Sharma P, Topalovski M. et al. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1888-1893
  64. Schnell TG, Sontag SJ, Chefec G. et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001; 120: 1607-1619
  65. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR. et al. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170-176
  66. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117: 327-335
  67. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 582-585
  68. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S. et al. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years of continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1205-1209
  69. Gore S, Healey CJ, Sutton R. et al. Regression of columnar lined (Barrett's) oesophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 623-628
  70. Neumann CS, Iqbal TH, Cooper BT. Long term continuous omeprazole treatment of patients with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 451-454
  71. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ. et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-494
  72. Cooper BT, Neumann CS, Cox MA. et al. Continuous treatment with omeprazole 20 mg daily for up to 6 years in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 893-897
  73. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB. et al. Regression and progression of Barrett's oesophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 806-810
  74. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS. et al. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1135-1138
  75. Wang KK. Photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10: 409-419
  76. Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO. et al. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43: 747-751
  77. Pereira-Lima JC, Busnelo JV, Saul C. et al. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1661-1668
  78. Loman W, Lessels AM, Palmer KR. Failure of Nd-YAG photocoagulation therapy as treatment for Barrett's oesophagus - a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 627-630
  79. Wang KK, Sampliner RE. Mucosal ablation therapy of barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 433-437
  80. Gossner L, May A, Stolte M. et al. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 8-12
  81. Schulz H, Miehke S, Antos D. et al. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 659-663
  82. Pelligrini CA, Pohl D. High grade dysplasia in Barrett's esophagus: surveillance or operation?. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 131-134
  83. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV. et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-1137
  84. Barr H, Shepherd NA, Dix A. et al. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584-585
  85. Gossner L, Stolte M, Sroka R. et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998; 114: 448-455
  86. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF. et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47: 612-617
  87. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7
  88. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 183-188
  89. Overholt BF, Lightdale C, Wang C. et al. International, multicenter, partially blinded randomised study of the efficacy of PDT using porfimer sodium (POR) for the ablation of high-grade dysplasia (HGD) in Barrett's esophagus (BE): Results of 24-month follow-up. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl): 151
  90. Ell C, May A, Gossner L. et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus.

- Gastroenterology 2000; 118: 670-677
91. May A, Gossner L, Pech O. et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14(10): 1085
  92. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO. et al. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. Endoscopy 2001; 33: 257-261
  93. Pacifico RJ, Wang KK, Wongkeesong LM. et al. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 252-257
  94. Stein HJ, Feith M, Mueller J. et al. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Ann Surg 2000; 232: 733-742
  95. Banki F, Mason RJ, DeMeester SR. et al. Ann Surg 2002; 236: 324-335
  96. Ell C, May A, Gossner L. et al. Kurative endoskopische Therapie früher Adenokarzinome der Speiseröhre. Deutsches Ärzteblatt 2003; 21: A1438-1448
  97. Sibille A, Lambert R, Souquet JC. et al. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. Gastroenterology 1995; 108: 337-344

## Themenkomplex VII: Chirurgische Therapie

K. H. Fuchs, W. Fischbach, J. Labenz, C. Zornig, H. Feussner

- Diagnostik
- Indikationskriterien für eine Antirefluxoperation
- Kontraindikationen gegen die Antirefluxchirurgie
- Offene oder laparoskopische Antirefluxoperation
- Kontrolle der Refluxsymptome und Ergebnisse durch Antirefluxchirurgie
- Vorgehen bei Versagen der Antirefluxoperation
- Literatur

### Diagnostik

#### Konsens

Zur präoperativen Diagnostik werden Endoskopie, Ösophagus-pH-Metrie und Manometrie zur optimalen Patientenselektion empfohlen (C).

#### Kommentar

Die chirurgisch relevanten pathophysiologischen Faktoren sind die Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters sowie eine erhöhte Anzahl transientser Sphinkterrelaxationen [1][2][3][4][5][6]. Für die Erwägung einer chirurgischen Therapie bei Patienten mit thorakalen und Oberbauchsymptomen ist es wichtig, dass eine gastroösophageale Refluxkrankheit sicher gemäß den allgemein gültigen Definitionen vorliegt. Eine chirurgische Therapie kommt prinzipiell in Betracht bei Vorliegen von Symptomen und einem pathologischen Befund in Endoskopie (Refluxösophagitis/Barrett) und/oder der 24-h-pH-Metrie ("Evidenzgrad: C") [7][8][9][10]. Endoskopie und Ösophagus-pH-Metrie dienen der Objektivierung der Diagnose, die Manometrie dient dem Ausschluss anderer ösophagealer Erkrankungen, bei denen eine Antirefluxoperation eine Kontraindikation wäre. Die Manometrie ist für die Auswahl des chirurgischen Verfahrens nicht notwendig [7][8][10][11][12][13][14].

### Indikationskriterien für eine Antirefluxoperation

#### Konsens

Voraussetzung einer chirurgischen Therapie ist eine langfristige Behandlungsnotwendigkeit. Unstrittige Indikationskriterien sind eine nachgewiesene Medikamentenunverträglichkeit, intolerable Restbeschwerden (z. B. aufgrund von Regurgitation und Aspiration) trotz adäquater medikamentöser Therapie. Eine relative Indikation besteht bei Patientenwunsch (C). Kommentar Für die Indikationsstellung zur Antirefluxoperation gilt die Prämisse, dass eine Notwendigkeit zu einer langfristigen Behandlung des Refluxes (in der Regel länger als 12 Monate) gegeben sein sollte. Bei der Unverträglichkeit auf Medikamente sollte auf die Möglichkeit eines Präparatwechsels unbedingt hingewiesen werden. Großvoluminöser Reflux ist medikamentös häufig schlecht zu beeinflussen. Die Ablehnung des Patienten gegenüber einer medikamentösen Langzeittherapie trotz nachgewiesener Wirksamkeit und guter Verträglichkeit von Protonenpumpeninhibitoren muss eine Einzelentscheidung sein [7][8][9][10][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24]. Prädiktive Faktoren für ein gutes postoperatives Ergebnis sind gutes symptomatisches Ansprechen auf Protonenpumpenblocker, eine nachgewiesene pathologische Saureexposition der Speiseröhre durch pH-Metrie und die Präsenz typischer Refluxsymptome [10].

### Kontraindikationen gegen die Antirefluxchirurgie

**Konsens** Neben einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten gelten prinzipiell alle allgemeinen und chirurgischen Kontraindikationen. Bei psychisch auffälligen Patienten sollte die Operationsindikation besonders kritisch geprüft werden (C).

### Offene oder laparoskopische Antirefluxoperation

#### Konsens

Die laparoskopische Fundoplicatio sollte heute dem konventionellen Vorgehen vorgezogen werden (A).

#### Kommentar

Es ist durch mehrere randomisierte Studien belegt, dass die Ergebnisse der laparoskopischen Antirefluxoperation denen mittels offener Technik überlegen sind. Insbesondere im Hinblick auf die Parameter postoperative Befindlichkeit, Lungenfunktion, Immundefizienz, postoperativer Schmerz, frühe Mobilisierung und Aktivitätsaufnahme sowie Reduktion der Milzläsionen intraoperativ hat die laparoskopische Operation signifikante Vorteile [25][26][27][28][29][30].

### Kontrolle der Refluxsymptome und Ergebnisse durch Antirefluxchirurgie

#### Konsens

Die Antirefluxchirurgie ist der medikamentösen Therapie hinsichtlich Beseitigung der Refluxbeschwerden gleichwertig innerhalb eines Zeitraumes von 5 - 10 Jahren (A). Überlegenheit einer Behandlungsmethode hinsichtlich des Langzeitverlaufs als auch der Kosten ist weder für eine medikamentöse Therapie noch für die Antirefluxoperation gesichert (C). Die operationsbedingte Letalität der laparoskopischen Antirefluxoperation

liegt zwischen 0 % und 0,6 %.

#### Kommentar

Folgende Kriterien sind für die Erfolgsbeurteilung einer medikamentösen und chirurgischen Therapie relevant: 1. Symptomkontrolle, 2. Verbesserung der Lebensqualität, 3. Abheilung der Ösophagitis und 4. therapiebedingte Morbidität und Mortalität.

In der bisher einzigen Vergleichsstudie Antirefluxchirurgie versus Protonenpumpenblocker waren beide Verfahren gleich wirksam, wenn die individuelle Dosisanpassung des Protonenpumpenblockers zugelassen wurde. Aus den vorliegenden Ergebnissen weiterer prospektiver Studien liegt die Erfolgsrate der offenen Chirurgie nach 5 Jahren zwischen 83 - 95 %, nach 5 - 10 Jahren zwischen 66 - 96 % und nach mehr als 10 Jahren Nachsorgezeit zwischen 56 - 85 %. Nach Anwendung der laparoskopischen Technik liegen die Erfolgsraten mit 85 - 95 % nach 5 Jahren vergleichbar hoch. In den wenigen verfügbaren Studien mit Ergebnissen bei mehr als 5 Jahren Nachsorgezeit nach laparoskopischer Operation wird eine Erfolgsrate von 85 % angegeben

[7][8][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30]. Ergebnisse aus nicht spezialisierten Zentren oder aus kleineren Abteilungen zeigen aber deutlich schlechtere Ergebnisse [31][32].

Anhand von Studienergebnissen aus spezialisierten Zentren ist die Letalität niedrig und liegt unter 0,5 %. Für die Prognose der gastroösophagealen Refluxkrankheit quo ad vitam ist eine Überlegenheit der medikamentösen oder operativen Therapie nicht belegt [7][8][28][29][30][33][34]. Dies gilt auch für Patienten mit einem Barrett-Ösophagus.

Die direkten und indirekten Kosten der operativen und konservativen Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit werden maßgeblich vom jeweiligen Gesundheitssystem bestimmt. Vergleichende Kosten-Nutzen-Analysen aus anderen Ländern sind daher nicht uneingeschränkt auf deutsche Verhältnisse zu übertragen [35][36][37][38][39][40][41][42][43][44].

#### Vorgehen bei Versagen der Antirefluxoperation

#### Konsens

Versager der Antirefluxoperation sind operationstechnisch bedingt (Weite bzw. Länge der Manschette) oder entstehen durch Migration der Manschette (B). Klinisch imponieren sie als Refluxrezidiv, Dysphagie und/oder Gas-Bloat-Symptome.

Refluxrezidive sollten medikamentös behandelt werden. Weitere Diagnostik (Endoskopie, Radiographien) ist indiziert bei klinisch ausgeprägter postoperativer Symptomatik (C). Schwere Dysphagie oder andere Symptom-Kombinationen bedürfen weiterer Abklärung und gegebenenfalls der Revision.

#### Kommentar

Bei Persistenz oder Rezidiv der Refluxsymptome sollte eine medikamentöse Therapie begonnen werden. In der Folgezeit gelten für diese Patienten dann Kriterien ähnlich wie bei einer primären Refluxkrankheit bezüglich einer erneuten Operationsindikation. Nur bei klinisch relevanter postoperativer Morbidität, insbesondere persistierender Dysphagie, sollte man rasch auf eine diagnostische Klärung drängen und ggf. eine erneute Operation erwägen [7][8][14][45][46].

Mechanismen des Versagens sind transdiaphragmale Migration der Fundoplicatio als häufigste Ursache, der sog. slipped Nissen, auch Teleskop-Phänomen genannt, oder - davon manchmal relativ schlecht zu trennen - die schlecht platzierte Fundoplicatio bzw. die zu tief platzierte Fundoplicatio, die verdrehte Anlage der Manschette sowie eine zu eng angelegte oder zu lang angelegte Manschette. Diese führen zum Refluxrezidiv und/oder zur persistierenden Schluckstörung. Hinzu kommt die Auflösung der Manschette durch das Durchziehen des Fadenmaterials durch die Magenwand bzw. die Ösophaguswand oder gar in seltenen Fällen die Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial [7][8][45][46]. Falsche Indikationsstellung kann eine erhöhte postoperative Morbidität begünstigen.

#### Literatur

1. DeMeester TR, Johnson LS, Joseph GJ. et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 1976; 184: 459-470
2. Fuchs KH, Freys SM, Heimbucher J. et al. Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI function laboratory. Diseases of the Esophagus 1995; 8: 211-217
3. Dent J, Holloway RH, Toouli J. et al. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. Gut 1988; 29: 1020-1028
4. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations. Gastroenterology 1995; 109: 601-610
5. Zaninotto G, DeMeester TR, Schweizer W. et al. The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 1988; 155: 104-111
6. Johnsson F, Holloway RH, Ireland AC. et al. Effect of fundoplication on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gas reflux. Br J Surg 1997; 84: 686-689
7. Eypasch E, Neugebauer E, Fischer F. et al. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD). Results of a consensus development conference. Surg Endoscopy 1997; 11: 413-426
8. Fuchs KH, Feussner R, Bonavina L. et al. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. Endoscopy 1997; 29: 288-308
9. Dent J, Brun J, Fendrick AM. et al. Geneva Workshop Group: An evidence-based appraisal of reflux disease management. Gut 1999; 44: S1-S16
10. Campos GM, Reters JH, DeMeester TR. et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. J Gastrointest Surg 1999; 3 (3): 292-300
11. Rydberg L, Ruth M, Abrahamsson H. et al. Tailoring antireflux surgery: a randomized clinical trial. World J Surg 1999; 23: 612-618
12. Fåhræ S, Løyer P, Keller J. et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical and manometric study. Gastroenterology 2001; 121: 5-14
13. DeMeester TR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. Ann Surg 1974; 180: 511-525
14. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C. et al. Causes of failures of laparoscopic antireflux operations. Surg Endosc 1996; 10: 305-310
15. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F. et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. Chest 1991; 99: 1330-1335
16. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. Thorax 1998; 53: 963-968
17. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. Surgery 1998; 124 (1): 28-32
18. Kahrilas PJ. Surgical therapy for reflux disease. JAMA 2001; 285: 2376
19. Grande L, Toledo-Pimentel V, Manterola C. et al. Value of Nissen fundoplication in patients with gastro-oesophageal reflux judged by long-term symptom control. Br J Surg 1994; 81 (4): 548-50
20. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 1994; 220: 472-483
21. Allgood PC, Bachmann M. Medical or surgical treatment for chronic gastro-oesophageal reflux? A systematic review of published evidence of effectiveness. Eur J Surg 2000; 166: 713-721
22. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE. et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 2001; 192 (2): 172-179; discussion 179 - 281
23. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J. et al. Long-term Omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118: 661-669
24. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D. et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. JAMA 2001;

- 285: 2331-2338
25. Laine S, Rantala A, Gullichsen R. et al. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1997; 11: 441-444
  26. Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ. et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: randomized clinical trial. *Lancet* 2000; 355: 170-174
  27. Nilsson G, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication: blind evaluation of recovery and discharge period. *Br J Surg* 2000; 87: 873-878
  28. Zaninotto G, Molena D, Ancona E. Study Group for the Laparoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease of the Italian Society of Endoscopic Surgery. A prospective multicenter study on laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease in Italy. *Surg Endosc* 2000; 14: 282-288
  29. Hunter JG, Smith CD, Branum GD. et al. Laparoscopic fundoplication failures. *Ann Surg* 1999; 230: 595-606
  30. Perdakis G, Hinder RA, Lund RJ. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: Where do we stand?. *Surg Laparoscopy & Endoscopy* 1997; 7: 17-21
  31. Rantanen TK, Halme TV, Loustarinen ME. et al. The long term results of open antireflux surgery in a community-based health care center. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1777-1781
  32. Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003; 114: 1-5
  33. Rantanen TK, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death: analysis of fatal cases under conservative treatment. *Scand J Gastroenterol* 1999; 3: 229-233
  34. Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5502 operations. *Br J Surg* 1999; 86: 1573-1577
  35. Trus TL, Laycock WS, Waring JP. et al. Improvement in quality of life measures after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 1999; 229 (3): 331-336
  36. Sandbu R, Hallgren T. The economics of laparoscopic antireflux operations compared with open surgery. *Eur J Surg* 2000; Suppl 585: 37-39
  37. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM. et al. Lebensqualität und subjektive Beurteilung der Ergebnisqualität 3 Jahre nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie. *Der Chirurg* 2000; 71: 950-954
  38. Kamolz T, Wykypiel H, Bammer T. et al. Lebensqualität nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie - Nissen-Fundoplicatio. *Der Chirurg* 1998; 69: 947-950
  39. Lönröth H. Efficacy of, and quality of life after antireflux surgery. *Eur J Surg* 2000; 166: 34-36
  40. Jönsson B, Zethraeus N. Costs and benefits of laparoscopic surgery - a review of the literature. *Eur J Surg* 2000; Suppl 585: 48-56
  41. Heudebert GR, Marks R, Wilcox CM. et al. Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1078-1086
  42. Van Den Boom G, Go PM, Hameeteman W. et al. Cost effectiveness of medical versus surgical treatment in patients with severe or refractory gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (1): 1-9
  43. Fuchs KH, Tigges H, Heimbucher J. et al. Laparoskopische Eingriffe bei gastroösophagealer Refluxkrankheit - eine Nutzen-Kosten-Analyse. *Zentrabl Chir* 1997; 122: 1072-1077
  44. Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P. et al. The cost of long term therapy for gastroesophageal reflux disease: a randomized trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut* 2001; 49: 488-494
  45. Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Failure of antireflux surgery: causes and management strategies. *Am J Surg* 1996; 171: 36-40
  46. Hunter JG, Smith CD, Branum GD. et al. Laparoscopic fundoplication failures. *Ann Surg* 1999; 230: 595-606

## Verfahren zur Konsensbildung:

Für die Refluxkrankheit liegt eine Leitlinie basierend auf den Ergebnissen der Genval-Konsensuskonferenz [2] vor, deren Empfehlungen in die Beratungen einbezogen wurden. Im Übrigen erfolgte die Vorbereitung in üblicher Weise mit systematischer Literatursuche in Medline, National Library of Medicine (PubMed) des NIH, der Cochrane Library sowie eigener Literatur. Die relevanten Arbeiten waren über das Sekretariat allen Teilnehmern zugänglich. Die Arbeitsgruppenleiter formulierten für ihre Arbeitsgruppen Fragebogen, die dann nach Beantwortung durch die Teilnehmer ausgewertet wurden ("Delphi-Technik"). Nach einer Vorbereitungszeit tagten am 3. und 4.9.2001 die Arbeitsgruppen zur Formulierung eines Konsensusvorschlages ("nominaler Gruppenprozess"), der dann anschließend im Plenum vorgestellt, diskutiert und gegebenenfalls modifiziert verabschiedet wurde. Die meisten Beschlüsse wurden im Konsens, d. h. mit einer Mehrheit von mehr als 80 %, verabschiedet, in Ausnahmefällen mit einer einfachen Mehrheit. Bei kontroversen Diskussionen wurde entweder auf die Formulierung einer Empfehlung verzichtet oder in der Empfehlung als noch offene Frage erkennbar gemacht, wenn es sich um ein relevantes Problem handelte. Nach Fertigstellung der schriftlichen Empfehlungen erfolgte eine intensive Abgleichung, um ggf. widersprüchliche Aussagen durch erneute Abstimmungen zwischen den betroffenen Arbeitsgruppen zu eliminieren.

Die Einteilung der Literatur erfolgte nach dem Schema (Tab. [1]) der Agency for Health Care Policy and Research [3], diejenige der Empfehlungsklassen der Leitlinienempfehlungen (Tab. [2]) entsprechend der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung [4]. Somit orientiert sich die Entwicklung der Leitlinie an den derzeit maßgeblichen Empfehlungen [4][5] und erfüllt die Kriterien einer "Evidenz"-basierten Leitlinie [6]. Naturgemäß kann eine Leitlinie nur als Handlungskorridor angewandt werden, von dem in begründeten individuellen Fällen selbstverständlich abgewichen werden kann. Die Finanzierung erfolgte durch Mittel, die von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Verfügung gestellt wurden. Direkte finanzielle Zuwendungen an die Organisatoren z. B. durch die pharmazeutische Industrie wurden strikt vermieden.

**Tab. 1** "Evidenz"grade zur Bewertung von Studien nach Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

Ia	"Evidenz" aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	"Evidenz" aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	"Evidenz" aufgrund von mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	"Evidenz" aufgrund mindestens einer anderen Art von gut angelegter, quasiexperimenteller Studie
III	"Evidenz" aufgrund gut angelegter, nichtexperimenteller, deskriptiver Studien wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallkontrollstudien
IV	"Evidenz" aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

**Tab. 2** Einteilung von Empfehlungsklassen nach der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung

A	ist belegt durch schlüssige Literatur guter Qualität, die mindestens eine randomisierte Studie enthält ("Evidenz"grade Ia, Ib).
B	ist belegt durch gut durchgeführte, nicht randomisierte klinische Studien ("Evidenz"grade IIa, IIb, III).
C	ist belegt durch Berichte und Meinungen von Expertenkreisen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin ("Evidenz"grad IV).

Alle Teilnehmer gedenken in großer Dankbarkeit Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Hotz, ehemals Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie am

Allgemeines Krankenhaus Celle, für die Mitorganisation und Gastgeberfunktion bei der Konsensustagung. Jürgen Hotz hat sich unermüdlich für das Zustandekommen, die Durchführung und den erfolgreichen Abschluss eingesetzt. Er ist während der Arbeiten an der Formulierung der Konsensempfehlungen plötzlich verstorben.

#### Literatur

1. Frank L, Kleinman L, Ganoczy D. et al. Upper gastrointestinal symptoms in North America: prevalence and relationship to healthcare utilization and quality of life. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 809-818
2. Dent J, Brun J, Fendrick AM. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-S16
3. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care. *Arch intern med* 1993; 153: 2646-2655
4. Ollenschläger G, Oesingmann U, Thomeczek C. et al. Leitlinien und Evidence-based Medicine in Deutschland. *Munch Med Wochenschr* 1998; 38: 502-505
5. Selbmann KH. Entwicklung von Leitlinien in der Medizin - Kunst und Können?. *Chirurg* 1996; 67 (Suppl): 61-65
6. Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G. et al. Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. *Z. Ärztl. Fortbild Qualitätssich* 2000; 94: 330-339

Prof. Dr. Herbert Koop  
II. Innere Klinik, HELIOS Klinikum Berlin - Klinikum Buch  
Hobrechtsfelder Chaussee 100  
13125 Berlin  
Telefon: ++ 49/30/94 01 70 01  
Fax: ++ 49/30/94 01 70 09  
Email: [hkoop@berlin.helios-kliniken.de](mailto:hkoop@berlin.helios-kliniken.de)

#### Autoren:

H. Koop, II. Innere Klinik HELIOS Klinikum Berlin - Klinikum Buch, Berlin

W. Schepp, 2. Medizinische Abteilung, Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen, München

S. Müller-Lissner, Abteilung Innere Medizin, Park-Klinik Weissensee, Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin

A. Madisch, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

G. Micklefield, Medizinische Klinik I, Evangelisches Krankenhaus Unna, Unna

H. Messmann, III. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg, Augsburg

K. H. Fuchs, Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Markus-Krankenhaus, Frankfurt am Main

J. Hotz †, Klinik für Gastroenterologie, Allg. Krankenhaus Celle, Celle. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz danken Frau C. Franke, Celle, für ihre engagierte Mitarbeit bei Organisation und Koordination während des Ablaufs der Konsensbildung.

#### Weitere Korrespondenz:

Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher · Zentrum für Innere Medizin · Klinikum Garmisch-Partenkirchen · Auenstraße 6 · 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. R. Arnold · Zentrum für Innere Medizin · Abt. Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Stoffwechsel, Endokrinologie · Philipps-Universität Marburg · 35033 Marburg

Prof. Dr. M. Classen · Klinikum rechts der Isar · II. Medizinische Klinik · Ismaninger Straße 22 · 81675 München

Prof. Dr. C. Ell · Medizinische Klinik II · Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken · Ludwig-Erhard-Str. 100 · 65199 Wiesbaden

PD Dr. Dr. M. Fein · Chirurgische Klinik I · Klinikum der Universität Würzburg · Josef-Schneider-Str.2 · 97080 Würzburg

Prof. Dr. H. Feussner · Chirurgische Klinik · Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Str.22 · 81675 München

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach · II. Medizinische Abteilung · Klinikum Aschaffenburg · Am Hasenkopf · 63739 Aschaffenburg

Prof. Dr. Thomas Frieling · Medizinische Klinik II · Klinikum Krefeld · Lutherplatz 40 · 47805 Krefeld

Prof. Dr. med. Karl-Hermann Fuchs · Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie · Markus-Krankenhaus · Wilhelm-Epstein-Straße 2 · 60431 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Roland Gugler · Medizinische Klinik I · Städtisches Klinikum · Moltkestraße 90 · 76133 Karlsruhe

Dr. Marie-Luise Hermans · Viktoriastraße 5 · 53879 Euskirchen

Prof. Dr. H. Hildmann · Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie · Ruhr-Universität Bochum · St. Elisabeth-Hospital · Bleichstraße 15 · 44787 Bochum

Prof. Dr. J. Hotz · verstorben am 19.1.2002 · vormals Klinik für Gastroenterologie · Allg. Krankenhaus Celle · Siemensplatz 4 · 29223 Celle

Prof. Dr. D. Jaspersen · Medizinische Klinik II · Klinikum Fulda · Pacelliallee 4 · 36043 Fulda

Prof. Dr. Michael Jung · Innere Abteilung · St. Hildegardis-Krankenhaus · Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität · Hildegardstraße 2 · 55131 Mainz

Prof. Dr. Michael Katschinski · Medizinische Klinik I · Ev. Diakonie-Krankenhaus gGmbH · Gröpelinger Heerstraße 406 · 28239 Bremen

Dr. R. Kießlich · Medizinische Klinik I · Universitätsklinikum Mainz · Langenbeckstr.1 · 55131 Mainz

Prof. Dr. H. Koop · II. Innere Klinik · HELIOS-Klinikum Berlin-Buch · Hobrechtfelder Chaussee 100 · 13122 Berlin

PD Dr. J. Labenz · Medizinische Klinik · Jung-Stilling-Krankenhaus · Wichernstr. 40 · 57074 Siegen

Prof. Dr. Peter Layer, Dr. med. Christiane Fibbe · Innere Abteilung · Israelitisches Krankenhaus · Orchideenstieg 14 · 22297 Hamburg

Prof. Dr. S. Liebe · Klinik und Poliklinik für Innere Medizin · Universität Rostock · Postfach 10 08 88 · 18055 Rostock

Prof. Dr. W. Longdong · Ehemals Klinik für Innere Medizin II · Vivantes Klinikum am Urban · Dieffenbachstraße 1 · 14089 Berlin

Dr. A. Lütke · Löhr-Center · Mainzer Straße 66 · 56068 Koblenz

Dr. Ahmed Madisch · Medizinische Klinik und Poliklinik · Universitätsklinikum Carl Gustav Carus · Technische Universität Dresden · Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden

Prof. Dr. Peter Malfertheiner, PD Dr. Ulrich Peitz · Zentrum für Innere Medizin · Gastroenterologie und Hepatologie · Otto von Guericke Universität · Leipziger Straße 44 · 39120 Magdeburg

PD Dr. Helmut Messmann · III. Medizinische Klinik · Klinikum Augsburg · Stenglinstraße 2 · 86156 Augsburg

Prof. Dr. G. Micklefeld · Medizinische Klinik I · Evangelisches Krankenhaus Unna · Holbeinstraße 10 · 59423 Unna · Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner · Abteilung Innere Medizin · Park-Klinik Weißensee · Lehrkrankenhaus der Charité · Schönstraße 80 · 13086 Berlin

Dr. Marianne Ortner · Klinik für Gastroenterologie · Centre Hospitalier Universitaire Vaudois · Rue de Bugnon 46 · CH-1011 Lausanne (Schweiz)

Prof. Dr. R. Porschen · Medizinische Klinik · Zentralkrankenhaus Bremen-Ost · Züricher Str. 40 · 28325 Bremen

Prof. Dr. K. Rasche · Kliniken St. Antonius · Akad. Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · Zentrum für Innere Medizin - Schwerpunkt Pneumologie · Carnaper Str.48 · 42283 Wuppertal

Prof. Dr. Wolfgang Rösch · Medizinische Klinik · Krankenhaus Nordwest · Steinbacher Hohl 2 · 26 · 60488 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Wolfgang Schepp, PD Dr. Christian Pehl · 2. Medizinische Abteilung · Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen · Engschalkinger Straße 77 · 81925 München

Prof. Dr. M. Stolte · Pathologisches Institut · Klinikum Bayreuth · Preuschwitzer Str. 101 · 95445 Bayreuth

Prof. Dr. Martin Wienbeck · ehemals III. Medizinische Klinik · Klinikum Augsburg · Stenglinstraße 2 · 86156 Augsburg

Prof. Dr. C. Zornig · Chirurgische Klinik · Israelitisches Krankenhaus · Orchideenstieg 14 · 22297 Hamburg

**Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz danken Frau C. Franke, Celle, für ihre engagierte Mitarbeit bei Organisation und Koordination während des Ablaufs der Konsensbildung.**

#### Erstellungsdatum:

??/2005

#### Letzte Überprüfung:

11/2008

#### Nächste Überprüfung geplant:

12/2010

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**