

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>021/013</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

## **Gastroösophageale Refluxkrankheit**

### **unter Federführung Deutschen Gesellschaft für**

### **Gastroenterologie, Verdauungs- und**

### **Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**

**H. Koop<sup>1</sup>, K.H. Fuchs<sup>2</sup>, J. Labenz<sup>3</sup>, P. Lynen Jansen<sup>4</sup>, H. Messmann<sup>5</sup>, S. Miehke<sup>6</sup>, W. Schepp<sup>7</sup>, T. Wenzl<sup>8</sup> und die Mitarbeiter der Leitliniengruppe**

<sup>1</sup> Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin

<sup>2</sup> Klinik für Viszeral-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie, Markus-Krankenhaus, Frankfurt am Main

<sup>3</sup> Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Diakonie Klinikum Jung-Stilling, Siegen

<sup>4</sup> Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin

<sup>5</sup> III. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie Klinikum Augsburg, Augsburg

<sup>6</sup> Magen-Darm-Zentrum Facharztzentrum Eppendorf, Hamburg

<sup>7</sup> Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und gastroent. Onkologie Klinikum Bogenhausen, München

<sup>8</sup> Pädiatrische Klinik, Universitätsklinikum der RWTH, Aachen

Version 14. Juni 2014

Aktualisierung der Vorgängerversion von 2005

Weiterführende Dokumente: Leitlinienreport unter [www.dgvs.de](http://www.dgvs.de) und [www.awmf.de](http://www.awmf.de)

#### **Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Herbert Koop  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin  
und Gastroenterologie  
HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin  
Tel.: 030-94 01 52 600  
Fax.: 030-94 01 52 609  
[herbert.koop@helios-kliniken.de](mailto:herbert.koop@helios-kliniken.de)

## Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Einleitung und Methodik .....	4
1. Einleitung.....	4
2. Zielorientierung der Leitlinie .....	4
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen .....	4
3. Methodik .....	8
3.1    Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz.....	8
3.2    Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung:.....	9
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung .....	10
5. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potentiellen Interessenskonflikten.....	10
6. Verbreitung und Implementierung .....	10
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	11
Kapitel 2: Empfehlungen .....	11
2.1 Epidemiologie & Diagnostik .....	11
2.1.1 Definitionen.....	11
2.1.2 Diagnostik.....	14
2.1.3 Endoskopie.....	16
2.1.4 Aussagekraft der Histologie .....	20
2.1.5 pH-Messung und pH-Metrie-MII (multikanale intraluminale Impedanzmessung) ..	21
2.1.6 Manometrie.....	25
2.1.7 Duodenogastroösophagealer Reflux.....	26
Literatur .....	28
2.2 Medikamentöse Therapie.....	37
2.2.1 Therapieziele .....	37
2.2.2 Nicht-medikamentöse Therapie .....	39
2.2.3 Der nicht-endoskopierte Patient mit typischem Refluxsyndrom.....	41

2.2.4 Der endoskopierte Patient mit typischem Refluxsyndrom und endoskopischem Normalbefund (NERD).....	44
2.2.5 Refluxösophagitis .....	50
2.2.6 Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom.....	57
2.2.7 Schlafstörungen.....	59
2.2.8 Schwangerschaft .....	60
2.2.9 Helicobacter pylori und GERD .....	62
2.2.10 PPI-Therapie.....	63
Literatur .....	66
2.3 Chirurgische Therapie.....	75
2.3.1 Indikation und präoperative Diagnostik .....	75
2.3.2 Operative Verfahren.....	78
2.3.2 Rezidive.....	79
Literatur: .....	80
2.4 Etablierte extraösophageale Manifestationen (EÖM) der GERD .....	85
2.4.1 Definition.....	85
2.4.2 Diagnostik bei Verdacht auf eine EÖM:.....	86
2.4.3 Therapie bei verdächtigter EÖM einer GERD: .....	87
Literatur: .....	87
2.5 Barrett-Ösophagus.....	89
2.5.1 Endoskopische und histologische Diagnosesicherung .....	89
2.5.2 Therapie und Verlaufskontrolle .....	93
Literatur: .....	102
2.6. Reflux bei Kindern.....	109
Literatur: .....	112

## **Kapitel 1: Einleitung und Methodik**

### **1. Einleitung**

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eine häufige Erkrankung in den Industrieländern der westlichen Welt mit einer Prävalenz von bis zu 15% und einer zunehmenden Inzidenz. Aufgrund ihrer Häufigkeit führt die Erkrankung zu einer erheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen. Das klinische Spektrum der Refluxkrankheit hat sich in den letzten Jahren signifikant erweitert und extraösophageale Manifestationen werden intensiv – wenn auch kontrovers – diskutiert. Der Barrett-Ösophagus, der sich aufgrund einer langjährigen Refluxsymptomatik entwickeln kann, ist darüber hinaus als Präkanzerose für das Adenokarzinom des distalen Ösophagus einzustufen.

Dies alles hat hohe finanzielle Aufwendungen für Arztbesuch und Diagnostik, aber auch für Medikamente in der Langzeittherapie bzw. für Antirefluxoperationen zur Folge. Aufgrund der Entwicklung der therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahren wurde die 2005 erstmalig publizierte Leitlinie (Z Gastroenterol 2005; 43: 163-164) nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nun grundlegend überarbeitet.

### **2. Zielorientierung der Leitlinie**

Ziel der Aktualisierung ist eine Anpassung der Empfehlungen zu den Bereichen Epidemiologie, Diagnostik, konservative und operative Therapie, sowie der Folgekrankheiten und der extraösophagealen Manifestationen. Hierbei lag der Fokus auf der Formulierung praxisorientierter Empfehlungen, die gut implementierbar und umsetzbar sein sollen. Um den methodischen Aufwand in angemessenem Rahmen zu halten, wurde die Klassifikation S2k gewählt.

Durch die Aktualisierung soll die Qualität der ambulanten und stationären Versorgung verbessert und eine systematische Fort- und Weiterbildung unterstützt werden. Letztendliches Ziel der Leitlinie ist eine Verbesserung der Lebensqualität und des Erkrankungsausgangs Betroffener durch eine bessere Aufklärung und durch einen verbesserten und zugleich Ressourcen-schonenden Umgang mit medikamentösen sowie operativen Therapien.

Die Leitlinie gibt Empfehlungen für Erwachsene und Kinder mit Refluxsymptomen, Refluxkrankheit und Refluxösophagitis sowie deren Folgekrankheiten. Spezifische Aspekte der Erkrankung bei Kindern werden in einem gesonderten Kapitel behandelt.

Sie gilt sowohl für die ambulante als auch die stationäre medizinische Versorgung und behandelt Prävention, Diagnostik und Therapie in der primärärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

Alle an der Beratung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung beteiligten Ärzte werden adressiert.

### **3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen**

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Prof. Koop,

Berlin, Prof. Schepp, München und Prof. Miehke, Hamburg beauftragten. Frau PD Dr. med. Dathe und Frau PD Dr. Lynen, DGVS-Geschäftsstelle, Berlin, stand bei methodischen Fragestellungen beratend zur Seite und übernahm organisatorische Aufgaben.

Bei der Zusammenstellung der Arbeitsgruppe wurde auf eine für die klinischen Fragestellungen repräsentative Besetzung geachtet. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften wurden angeschrieben und gebeten, Mandatsträger für Ihre Organisationen zu benennen. Die Anmeldung der Leitlinie wurde am 15.03.2011 auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich melden konnten. Experten und Anwender aus den verschiedenen Versorgungsstufen wurden berücksichtigt.

#### **Folgende Fachgesellschaften waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt:**

- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Arbeitsgemeinschaft Leitender Gastroenterologischer Krankenhausärzte (ALGK)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie und Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie (GPGE)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) sagte eine Beteiligung ab. Ein Patientenvertreter wurde über die Gastro-Liga in den Leitlinienprozess einbezogen.

Am 01.03.2011 wurde ein erstes Treffen der Arbeitsgruppe abgehalten, zu dem die Koordinatoren gemeinsam mit den Mandatsträgern insgesamt sechs Arbeitsgruppen zusammen und benannten die Leiter und Mitarbeiter der Arbeitsgruppen. Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassene und stationären) berücksichtigt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Themengebiete und Arbeitsgruppenbesetzung**

<b>AG1 Epidemiologie &amp; Diagnostik</b>	
<b>Prof. Dr. Wolfgang Schepp, München (Leiter)</b>	med2@kh-bogenhausen.de
Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher, Garmisch-Partenkirchen	hans.allescher@klinikum-gap.de
Dr. Jens Aschenbeck, Berlin	info@aschenbeck-berlin.de

Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, Berlin	<a href="mailto:mueli@park-klinik.com">mueli@park-klinik.com</a>
PD Dr. med. Christian Pehl, Vilsbiburg	<a href="mailto:christian.pehl@kkh-vilsbiburg.de">christian.pehl@kkh-vilsbiburg.de</a>
PD Dr. med. Holger Seidl, München (Mitarbeit)	<a href="mailto:h.Seidl@lrz.tum.de">h.Seidl@lrz.tum.de</a>

<b>AG2 Konservative Therapie</b>	
<b>Prof. Dr. Joachim Labenz, Siegen (Leiter)</b>	<a href="mailto:J.Labenz@t-online.de">J.Labenz@t-online.de</a>
Dr. Albin Lütke, Koblenz	<a href="mailto:a-luetke@t-online.de">a-luetke@t-online.de</a>
Prof. Dr. Ahmed Madisch, Hannover	<a href="mailto:ahmed.madisch@krh.eu">ahmed.madisch@krh.eu</a>
Prof. Dr. Peter Malfertheiner, Magdeburg	<a href="mailto:peter.malfertheiner@med.ovgu.de">peter.malfertheiner@med.ovgu.de</a>
Prof. Dr. Joachim Mössner, Leipzig	<a href="mailto:moej@medizin.uni-leipzig.de">moej@medizin.uni-leipzig.de</a>
Prof. Dr. Christian Prinz, Wuppertal	<a href="mailto:christian.prinz@helios-kliniken.de">christian.prinz@helios-kliniken.de</a>

<b>AG3 Chirurgische Therapie</b>	
<b>Prof. Dr. Karl-Hermann Fuchs, Frankfurt (Leiter)</b>	<a href="mailto:karl-hermann.fuchs@fdk.info">karl-hermann.fuchs@fdk.info</a>
PD. Dr. Mario Anders, Hamburg	<a href="mailto:m.anders@uke.uni-hamburg.de">m.anders@uke.uni-hamburg.de</a>
Prof. Dr. Hubertus Feussner, München	<a href="mailto:hubertus.feussner@mitigroup.de">hubertus.feussner@mitigroup.de</a>
Prof. Dr. Till Wehrmann, Wiesbaden	<a href="mailto:till.wehrmann@dkd-wiesbaden.de">till.wehrmann@dkd-wiesbaden.de</a>

<b>AG4 Extraösophageale Manifestationen</b>	
<b>Prof. Dr. Stephan Miehke, Hamburg (Leiter)</b>	prof.miehke@mdz-hamburg.de
PD Dr. Monther Bajbouj, München	<a href="mailto:monther.bajbouj@lrz.tum.de">monther.bajbouj@lrz.tum.de</a>
Prof. Dr. Daniel Jaspersen, Fulda	daniel.jaspersen@klinikum-fulda.de
Dr. Peter Kardos, Frankfurt	Kardos@lungenpraxis-maingau.de
Dr. Andreas Leodolter, Remscheid	Andreas@Leodolter.de

<b>AG5 Barrett-Ösophagus</b>	
<b>Prof. Dr. Helmut Messmann, Augsburg (Leiter)</b>	helmut.messmann@klinikum-augsburg.de
Prof. Dr. Arnulf H. Hölscher, Köln	arnulf.Hoelscher@uk-koeln.de
Prof. Dr. Herbert Koop, Berlin	<a href="mailto:herbert.koop@helios-kliniken.de">herbert.koop@helios-kliniken.de</a>
Prof. Dr. Alexander Meining, München	alexander.meining@lrz.tum.de
PD Dr. Oliver Pech, Regensburg	<a href="mailto:oliver.pech@t-online.de">oliver.pech@t-online.de</a>
Prof. Dr. Martin Werner, Freiburg	<a href="mailto:direktion-pathologie@uniklinik-freiburg.de">direktion-pathologie@uniklinik-freiburg.de</a>
PD Dr. Esther Endlicher, Regensburg	esther.endlicher@klinik.uni-regensburg.de
Dr. Christine Schürmann, Berlin (Mitarbeit)	christine.schuermann@helios-kliniken.de

<b>AG6 Reflux bei Kindern</b>	
<b>Prof. Dr. Tobias Wenzl, Aachen (Leiter)</b>	twenzl@ukaachen.de
Prof. Dr. Thomas Frieling, Krefeld	thomas.frieling@helios-kliniken.de
Dr. Denisa Pilic, Bochum	denisa.pilic@gmx.de
PD Dr. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum	a.schmidt-choudhury@klinikum-bochum.de

### 3. Methodik

#### 3.1 Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Grundlage für die Literaturrecherche waren die Schlüsselfragen, die sich aus den Empfehlungen der Leitlinie von 2005 ergaben. Auf einem initialen Treffen der Leitliniengruppe am 01.03.2011 wurden als Limitation für die Literatursuche festgelegt:

Humans, English, German, Publication Date from 2000/01/01

Literatur wurde bis zum Termin der Konsensuskonferenz im Juni 2013 berücksichtigt  
Folgende Quellen wurden primär für die Literatursuche genutzt:

Suche nach existierenden Leitlinien: [www.awmf.de](http://www.awmf.de), [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov), [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk), [www.snfge.asso.fr](http://www.snfge.asso.fr), [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov), [www.cma.ca](http://www.cma.ca)

Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

Suche in bibliographischen Datenbanken: Medline, Basis-Suchalgorithmus: ("Gastroesophageal Reflux"[Mesh] OR "Barrett Esophagus"[Mesh]) OR "Esophagitis, Peptic"[Mesh] NOT (editorial[PT] OR historical article[PT] OR comment[PT] OR case reports[PT])

Die Literatursuche wurde innerhalb der Arbeitsgruppen in Abhängigkeit der Fragestellungen modifiziert, gesichtet und auf Ihre Relevanz hin bewertet. Neue Literatur, die bis zur Konsensuskonferenz im Juni 2013 publiziert wurde, wurde nachgemeldet und floss ebenfalls in die Erstellung der Leitlinie ein. Eine systematische Evidenzbewertung wurde nicht durchgeführt.

### 3.2 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung:

Auf Grundlage der Literatur wurden die Empfehlungen der Leitlinie von 2005 überarbeitet und gegebenenfalls neue Empfehlungen ergänzt. Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen erfolgte hierbei zunächst über die Formulierung soll, sollte, kann (Tabelle 2).

Die Empfehlungen wurden in einem Delphiverfahren vom 01.02.2013 bis zum 31.02.2013 von allen Leitlinienmitarbeitern mithilfe einer 5-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, eher ja, unentschieden, eher nein, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit ja abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95% mit ja abgestimmt wurden, wurden bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet. Alle anderen Empfehlungen wurden inklusive der Kommentare in die jeweiligen Arbeitsgruppen zurückgespiegelt und überarbeitet.

Die abschließende Konsensuskonferenz fand am 17.06.2013 in Frankfurt statt. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden von den jeweiligen AG-Leitern vorgestellt und von der Leitliniengruppe diskutiert. Die Konsensuskonferenz wurde durch die Leitlinienkoordinatorin der DGVS moderiert. In einem nominalen Gruppenprozess wurden Änderungsvorschläge gesammelt und dokumentiert und anschließend eine finale Version im Plenum mittels TED-System abgestimmt. Das Ergebnis der Abstimmung wurde ebenfalls dokumentiert. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgte die finale Überarbeitung der Kommentare durch die AG-Leiter und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinatoren. Vier Empfehlungen mussten in einem erneuten Delphiprozess nachträglich abgestimmt werden, da aufgrund eines technischen Fehlers das TED-Ergebnis nicht erfasst wurde. Die Graduierung der Empfehlungen in der Endversion wurde durch die Angabe der Konsensusstärke ergänzt (Tabelle 3).

Tabelle 2: Schema zur Graduierung von Empfehlungen. Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert

Syntax	Beschreibung
soll	starke Empfehlung
sollte	Empfehlung
kann	Empfehlung offen

Tabelle 3: Konsensfindung

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	>95

Konsens	<75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75
Kein Konsens	<50

#### 4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde allen beteiligten Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegt und von diesen verabschiedet. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung, bevor die LL bei der AWMF ins Register aufgenommen wird.

#### 5. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potentiellen Interessenskonflikten

Die Leitlinie wurde von der DGVS finanziert. Vertreter der pharmazeutischen Industrie wurden nicht am Prozess der Leitlinienentwicklung beteiligt, um Neutralität und Unabhängigkeit zu wahren.

Vor Beginn der Leitlinien-Konferenz haben alle Teilnehmer ihre potentiellen Interessenskonflikte offen gelegt (Tabelle 4). Hierfür wurden Interessenskonflikte schriftlich mit Hilfe eines Formblattes der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), das materielle und immaterielle Interessen umfasst, erfasst und der Leitliniengruppe tabellarisch zur Verfügung gestellt. Potentielle Interessenskonflikte wurden offen diskutiert und es wurde einstimmig beschlossen, dass Personen mit potentiellen Interessenskonflikten bei Abstimmungen über Empfehlungen, die von diesen Interessenskonflikten berührt werden könnten, sich ihrer Stimme enthalten. Eine zusammenfassende Auflistung der Interessenskonflikterklärungen ist im Anhang des Leitlinienreports enthalten.

#### 6. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie sowie der Methodenreport werden auf der Homepage der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) und der AWMF ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)) zum freien Download zur Verfügung gestellt. Die Langversion der Leitlinie wird in der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ in deutscher Sprache publiziert. Zusätzlich soll eine Kompaktversion im „Deutschen Ärzteblatt“ in deutscher und englischer Sprache publiziert werden. Unterstützend wird eine Leitlinien-App zur Verfügung gestellt. Die Leitlinienempfehlungen werden darüber hinaus auf den Kongressen und themenbezogenen Fortbildungsveranstaltungen der DGVS vorgestellt.

## 7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre (Dezember 2019). Eine Überarbeitung der Leitlinie bei veränderter Datenlage erfolgt gegebenenfalls auch früher.

Das Aktualisierungsverfahren wird koordiniert durch die DGVS Geschäftsstelle.

## Kapitel 2: Empfehlungen

### 2.1 Epidemiologie & Diagnostik

#### 2.1.1 Definitionen

#### GERD

**Statement 1: Die Montreal-Klassifikation soll auf die Aspekte von Nomenklatur, Diagnostik und Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) angewandt werden.**

#### Konsens

Kommentar: Die bisherige Leitlinie (2005) hatte sich an den Genval Workshop Report (1) angelehnt: 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. Diese pragmatische Definition klassifizierte jedoch viele Patienten als GERD, die Symptome wie Sodbrennen aufweisen, obwohl nur die Minderheit der pH-metrisch erfassten sauren Refluxepisoden mit Symptomen oder mit einer endoskopisch fassbaren Ösophagitis korreliert. Darüber hinaus lässt der Genval Workshop Report eine Überlappung mit der funktionellen Dyspepsie zu und vermischt die Definition der Krankheitsentität GERD mit diagnostischen Arbeitskriterien für den klinischen Gebrauch (2).

Die Montreal Klassifikation gibt dagegen die erste allgemein gültige und verbindliche nosologische Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) vor: Eine GERD entwickelt sich, wenn der Reflux von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht (3). Sie schließt den pathophysiologischen Prozess des gastroösophagealen Reflux ebenso ein wie eine symptombasierte Definition zur klinischen Anwendung der Definition. „Störende Symptome und/oder Komplikationen“ lässt ausreichende Variabilität der Beurteilung der Intensität zu, in der Patienten die Symptome oder Folgen einer GERD als beeinträchtigend empfinden. Auch asymptomatische Patienten mit einer GERD-Komplikation (z.B. Barrett-Ösophagus) werden durch die Montreal Klassifikation erfasst. Die Definition ist unabhängig von speziellen Messverfahren und erfasst Patienten schon allein durch die Symptomatik. Andererseits klassifiziert sie GERD aber auch – unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome - ausschließlich auf Grund des technischen Refluxnachweises (pH-Metrie, Impedanz) oder des Nachweises von

Refluxfolgen (Endoskopie, Histologie, Elektronenmikroskopie) + Symptome. Schließlich legt die Montreal Klassifikation nicht fest, ob das Refluat sauer, schwach sauer, basisch oder gasförmig sein muss.

Die Montreal Klassifikation ist durch deutsche und italienische Expertengruppen validiert und von der American Gastroenterological Association übernommen worden, sie dient der European Medicinal Agency als Definition in ihren Leitlinien (4-8).

Der Begriff GERD subsummiert:

- o Erosive Refluxösophagitis verschiedener Schweregrade (ERD)
- o nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD)
- o hypersensitiver Ösophagus
- o Extraösophageale Manifestationen
- o Komplikationen der GERD
- o funktionelle Refluxbeschwerden
- o Barrett-Ösophagus

Unter pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten wird zwischen primärer und sekundärer Refluxkrankheit unterschieden.

Komplikationen der GERD können sich in der Speiseröhre (z. B. Ösophagitis, Stenosen, Barrett) sowie extraösophageal „atypisch“ manifestieren. Hier zählen Laryngitis, chronischer Husten, Asthma und Zahnerosionen zu den etablierten extraösophagealen Syndromen, während die Assoziation zwischen GERD und Pharyngitis, Sinusitis, idiopathischer Lungenfibrose und rezidivierender Otitis media in der Diskussion ist.

Eine enge Korrelation von GERD zu Atemwegserkrankungen, Asthma und Schnarchen ist ebenso beschrieben wie zu nächtlicher Insomnie, Benzodiazepin-Abusus, Müdigkeit am Tage und Bluthochdruck (9). Ein kausaler Zusammenhang zwischen GERD und Asthma bzw. obstruktiver Schlafapnoe konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (10). Eine Assoziation zwischen H. pylori Infektion und GERD liegt nicht vor (11).

GERD ist die häufigste ösophageale Ursache des noncardiac chest pain (NCCP), der u. a. als atypische Manifestationsform der GERD aufgefasst wird (12). NCCP bezeichnet wiederkehrende retrosternale Schmerzen, die nicht von ischämischen Herzschmerzen zu unterscheiden sind, obwohl kardiale Schmerzursachen ausgeschlossen wurden. Über 50% der NCCP Patienten haben eine pathologische Säurebelastung des distalen Ösophagus, 68-90% der NCCP Patienten sprechen auf probatorische PPI Therapie an (13-16).

### **Erosive Refluxerkrankung (ERD)**

GERD mit endoskopisch nachweisbaren Läsionen (Erosionen, Striktur, Barrett-Ösophagus) wird als erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (ERD) definiert. Weniger als 50% aller Patienten mit typischen GERD Symptomen haben endoskopisch erkennbare Schleimhautläsionen (17). Zu den Risikofaktoren der ERD zählen Hiatushernie, starker Alkohol- und Nikotinkonsum (18), hoher BMI (19), männliches Geschlecht und H. pylori-Negativität (20).

### **Nicht-erosive Refluxerkrankung (NERD)**

GERD ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen (Erosionen, Striktur, Barrett-Ösophagus) wird als nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit definiert (NERD) (21). Sie liegt nur vor, wenn die Beschwerden die Lebensqualität beeinträchtigen. NERD kann die Lebensqualität (QoL) ähnlich stark beeinträchtigen wie ERD. Gut 50% aller Patienten mit typischen GERD Symptomen haben keine endoskopisch erkennbaren Schleimhautläsionen (17, 22). Zu den Risikofaktoren der NERD zählen Fehlen einer Hiatushernie, niedriger BMI, H. pylori Infektion, weibliches Geschlecht und jüngeres Lebensalter (11, 23-25).

### **Hypersensitiver Ösophagus**

Ein hypersensitiver Ösophagus liegt vor, wenn Refluxereignisse formal quantitativ innerhalb der Norm liegen, aber als Sodbrennen mit positivem Symptomindex perzipiert werden (26). Die Patienten sprechen daher gut auf eine säuresuppressive Therapie an. Endoskopisch erkennbare erosive Veränderungen liegen nicht vor. Ösophageale Hypersensitivität kann durch definierte Ballondistension und durch Säureperfusion nachgewiesen werden (27). Patienten mit hypersensitivem Ösophagus weisen bei ösophagealer Säureperfusion (Bernstein Test) v. a. bei Perfusion des proximalen Ösophagus eine höhere Schmerzempfindlichkeit auf als symptomatische ERD-Patienten oder gesunde Kontrollpersonen, während asymptotische ERD-Patienten gegenüber Kontrollpersonen vermindert sensitiv sind (26, 28, 29). Ursache ist eine Steigerung der viszeralen Schmerzempfindlichkeit unabhängig von der Intensität des Stimulus und von Störungen der ösophagealen Motilität. An der zu Grunde liegenden Senkung der ösophagealen Schmerzschwelle sind periphere und zentrale Mechanismen der Schmerzempfindlichkeit beteiligt. (30).

Der hypersensitive Ösophagus ist – neben ösophagealen Motilitätsstörungen und funktionellen Beschwerden - eine der selteneren Ursachen des NCCP (12). Hier führen physiologische gastroösophageale Refluxereignisse zum NCCP, diese Schmerzen sprechen daher auf antisekretorische Therapie an. Von den NCCP Patienten weisen 75% psychologische Störungen auf (Panik-, Angststörungen, Depression) (31).

### **Funktionelle Refluxbeschwerden**

Patienten mit funktionellen Refluxbeschwerden klagen zwar über Sodbrennen, es liegt aber weder ein pathologischer Reflux vor (negative pH-Metrie/Impedanz) noch besteht eine zeitliche Assoziation der Schmerzangaben mit physiologischen Refluxereignissen (negativer Symptomindex/negativer SAP). Eine säuresuppressive Therapie bleibt daher ineffektiv. Zu den Risikofaktoren gehören jüngeres Lebensalter, weibliches Geschlecht und

psychologische Komorbidität (12). Die Patienten sind gegenüber mechanischer Schmerzinduktion durch Ballondistension und im Säureperfusionstest empfindlicher als Patienten mit NERD oder hypersensitivem Ösophagus; möglicherweise werden ösophageale Mechanorezeptoren durch säureempfindliche Chemorezeptoren sensibilisiert (32). Auch bei funktionellen Refluxbeschwerden scheint eine erhöhte afferente ösophageale Sensitivität vorzuliegen (30).

Funktionelle Refluxbeschwerden sind noch seltener als der hypersensitive Ösophagus Ursache des NCCP (12). Da die Schmerzangaben unabhängig selbst von physiologischen Refluxereignissen sind, sprechen diese NCCP-Patienten nicht auf antisekretorische Therapie an.

## 2.1.2 Diagnostik

### Symptome und deren Aussagekraft

**Statement 2: Für die Diagnostik soll eine subtile Anamnese bzgl. der typischen Refluxbeschwerden (z.B. Sodbrennen, Säureregurgitation) erhoben werden.**

#### Starker Konsens

**Statement 3: Im Rahmen der Anamnese sollten auch weitere mögliche Reflux-assoziierte Symptome (z.B. epigastrische Schmerzen, thorakale Schmerzen, Dysphagie, Odynophagie, Brennen im Rachen, Räuspern) erfragt werden.**

#### Starker Konsens

**Statement 4: Im Anamnesegespräch sollen auch andere Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Kontext funktioneller Erkrankungen (z. B. Symptome des Reizmagens und Reizdarms), erfragt werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Folgende typische Refluxsymptome können auftreten: Sodbrennen (brennendes Gefühl hinter dem Brustbein = heartburn), Brennen im Rachen, saures oder nicht saures Aufstoßen sowie Regurgitation von Mageninhalt (vom Patienten oft fälschlich als Erbrechen interpretiert!). Folgende Symptome sind zwar nicht pathognomonisch, aber mit einer Refluxerkrankung vereinbar: retrosternale Schmerzen, Dysphagie (Schluckerschwernis); selten Odynophagie (Schmerz beim Schlucken); Reizhusten/morgendliches Räuspern, belegte Stimme, Heiserkeit, Reizhusten, Asthmaanfälle.

**Statement 5: In der Anamnese soll stets eine detaillierte Medikamentenanamnese erhoben werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Medikamente können GERD verursachen oder die Symptomatik einer vorbestehenden GERD verstärken, indem sie zu einer Relaxation des unteren Ösophagussphinkters führen oder die ösophageale Clearance stören. Zu diesen Medikamenten gehören Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline und Aminophylline (Verstärkung eines Reflux-bedingten Asthmas!), Anticholinergika, beta-adrenerge Agonisten, Benzodiazepine, pfefferminzhaltige Präparate und Östrogenpräparate zur postmenopausalen Hormontherapie (33-37). Gestagene und Antikonzeptiva haben dagegen keinen gesicherten Zusammenhang mit GERD. Darüber hinaus reduzieren Anticholinergika die Sekretion Bikarbonat-haltigen Speichels und vermindern dadurch die Säureneutralisation im Ösophagus (38).

Im Gegensatz zu den vorgenannten Medikamenten, die durch die Beeinflussung der Motilität eine Refluxösophagitis induzieren können, verursachen zahlreiche andere Medikamente eine Motilitäts-unabhängige, toxische Ösophagitis, die direkt lokal (ASS; NSAR, Biphosphonate, Doxycylin, Eisensulfat, Ascorbinsäure) oder systemisch ausgelöst werden kann (Zytostatika) [119].

**Statement 6: Wird aufgrund typischer Refluxsymptome eine GERD angenommen und es liegen keine Alarmsymptome vor, kann bei Erwachsenen zunächst eine empirische Protonenpumpenhemmertherapie ohne weitere Diagnostik erfolgen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Eine GERD wird als wahrscheinlich angesehen, wenn typische Refluxsymptome (Sodbrennen, Regurgitation) mindestens 1 x/Woche (39) bis 2 x/Woche (1) auftreten und mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Führt Sodbrennen die klinische Symptomatik an, so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit (>75%) eine Refluxerkrankung vor (3, 40). Trotzdem können auch seltenere Refluxbeschwerden zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität führen (41).

Wird Sodbrennen als das sensitivste Symptom der GERD zugrunde gelegt, hat sich als Expertenmeinung die Annahme der Diagnose GERD ohne weitere Diagnostik etabliert und mehrheitlich Einzug in internationale Leitlinien gehalten (3, 42, 43). Dies gilt, wenn keine Alarmsymptome bestehen und wenn aus der Krankheitsdauer kein relevantes Risiko eines Barrett-Ösophagus resultiert (vgl. Statement 11).

In Abgrenzung zur Probetherapie (s.u.) wird bei der empirischen Therapie die Diagnose GERD durch typische Symptome als gegeben betrachtet und eine langfristig intendierte medikamentöse Therapie eingeleitet. Eine kritische Prüfung des Therapieerfolges ist dennoch indiziert.

Alarmsymptome als diagnostisches Werkzeug spezifisch im Setting der GERD sind nicht auf Basis hochwertiger Studien etabliert. Beschrieben und gut vereinbar mit allgemeinen medizinischen Standards sind Dysphagie und Odynophagie, unfreiwilliger Gewichtsverlust (>5%), eine Anämie insbesondere bei klinischen Hinweisen auf GI-Blutverluste, sowie klinische/apparative Hinweise auf eine ösophageale/epigastrische Raumforderung, Strikturen oder ein Ulcus (22, 43-45).

**Statement 7: Sind die Symptome für eine Refluxkrankheit nicht eindeutig, sollte eine weitere Klärung erfolgen.**

#### **Mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Unspezifische Symptome wie Globusgefühl, retrosternale Schmerzen und respiratorische Symptome können das klinische Beschwerdebild der Refluxerkrankung dominieren und eine rein anamnestische Diagnosestellung erschweren (46). Dann ist eine weitere Diagnostik mittels ÖGD und /oder pH-Metrie(-Impedanz) zu empfehlen.

**Statement 8: Eine Probetherapie mit einem Protonenpumpenhemmer mit diagnostischer Zielsetzung sollte bei unklaren Symptomen nicht erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Studien zur Probetherapie als diagnostisches Verfahren haben sehr variable Schätzungen der diagnostischen Aussagekraft erbracht (42, 47-50). Dies ist vermutlich auf variable Therapieprotokolle, demografische Faktoren, Endpunkte und Referenzverfahren zur Diagnosestellung einer GERD zurückzuführen. Meta-Analysen schätzen die gepoolte Sensitivität mit 78-80%, die Spezifität mit 54-74% (51, 52), gemessen an pH-Metrie und/oder ÖGD als Goldstandard, ein. Bei einem direkten Vergleich von Probetherapie und pH-Metrie bei Patienten mit Refluxösophagitis waren beide Verfahren ähnlich zuverlässig (53). Da aber 40-90% der Patienten mit anamnestisch GERD-suggestiven Symptomen auf eine PPI-Therapie ansprechen, wird die Wertigkeit der Referenzstandards kritisch diskutiert (51, 54). Mehrere praktische Aspekte haben sich zudem als problematisch erwiesen: Selbst bei Gesunden tritt nach Absetzen einer PPI-Therapie eine Säurehypersekretion durch eine passager nachhängende Hypergastrinämie auf, die bei über 40% der Patienten mit GERD-Symptomatik einhergeht und in der Bewertung einer Probetherapie irreführend sein kann (55, 56). Eine komplette Beschwerdefreiheit war unter Studienbedingungen nicht zu erreichen, daher wurde in Studien meist nur ein Rückgang der Symptommhäufigkeit um 50-75% als Kriterium angewandt (49, 50, 53, 57-59). Eine persönliche Verlaufsbeurteilung von Refluxsymptomen durch Patient oder Arzt hat sich in Studien zudem als ungenau erwiesen (60). Aus volkswirtschaftlicher Sicht hat sich in vielen Länderstudien die Therapiesteuerung per Probetherapie dennoch als kosteneffektiver als die durch endoskopische Initialdiagnostik gezeigt (43, 61, 62). Der Einsatz der Probetherapie wird daher weiterhin international kontrovers bewertet.

### **2.1.3 Endoskopie**

**Statement 9: Auf Wunsch des Patienten kann frühzeitig und primär, d.h. an Stelle einer empirischen Therapie, eine weitere (z.B. endoskopische) Abklärung erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 10: Bei Vorliegen von Alarmsymptomen soll immer unverzüglich eine weitere Abklärung mittels ÖGD erfolgen.**

## Starker Konsens

Kommentar: Erstmals in dieser Aktualisierung der Leitlinie wird sich gegen ein generelles endoskopisches Screening aller Patienten mit GERD-suggestiven Symptomen ausgesprochen (vgl. Statement 6). Folgende Aspekte fließen in diese Expertenmeinung ein:

**Pro initiale ÖGD:** Sowohl das Symptom Sodbrennen (63-65), als auch der PPI Test (64) weisen Unschärfen bei der Differenzierung zwischen ERD/NERD und hypersensitivem Ösophagus einerseits sowie funktionellen Refluxbeschwerden bzw. nicht ulzeröser Dyspepsie andererseits auf, führen also potentiell zu einer Übertherapie. Klinische Zweifel an der Diagnose GERD sollten daher zu einer apparativen Diagnosesicherung Anlass geben. Zwingend ist eine Diagnostik indiziert, wenn nach initial symptombasierter Therapieeinleitung in den gesetzten Fristen einer empirischen Therapie keine ausreichende Symptomremission erreicht wurde. Die Endoskopie ermöglicht die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung ihres Schweregrades (1). 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. Nicht zu unterschätzen ist der rückversichernde Einfluss einer einmaligen, klärenden Indexgastroskopie auf das subjektive Wohlbefinden vieler Patienten, die es im individuellen Arzt-Patientenkontakt einzuschätzen gilt (66, 67).

**Contra initiale ÖGD.** Weder Schweregrad noch Frequenz von Symptomen korrelieren mit den drei GERD-Manifestationsformen ERD, NERD und Barrett-Ösophagus (11, 68, 69). Zwar würde die endoskopische Differenzierung zwischen ERD und NERD eine unterschiedliche Steuerung der säuresuppressiven Therapie erlauben. Letztlich steht der Nachweis einer daraus langfristig resultierenden höheren Patientenzufriedenheit und geringeren Rate von Folgekrankheiten oder Mortalität aber aus (70). Es werden für eine adäquate Behandlung von NERD und ERD vergleichbare PPI-Dosen benötigt (71). Berücksichtigt werden muss auch, dass das Fehlen einer endoskopischen Refluxösophagitis keinesfalls die Diagnose GERD ausschließt, vielmehr weist die Mehrzahl der GERD-Patienten eine endoskopisch negative NERD auf (42).

Alarmsymptome als diagnostisches Werkzeug spezifisch im Setting der GERD sind nicht auf Basis hochwertiger Studien etabliert. Beschrieben und gut vereinbar mit allgemeinen medizinischen Standards sind Dysphagie und Odynophagie, unfreiwilliger Gewichtsverlust (>5%), eine Anämie insbesondere bei klinischen Hinweisen auf GI-Blutverluste, sowie klinische/apparative Hinweise auf eine ösophageale/epigastrische Raumforderung, Striktur oder ein Ulcus(22, 43-45).

Statement 11: **Bei mehrjährig bestehenden Refluxbeschwerden sollte eine Endoskopie zur Aufdeckung eines Barrett-Ösophagus erfolgen.**

## Starker Konsens

Kommentar: Die endoskopische Früherkennung eines Barrett-Ösophagus als Präkanzerose ermöglicht eine gezielte Vorsorgestrategie und möglicherweise eine Reduktion des

Karzinomrisikos. Dem insgesamt geringen Risiko einer malignen Progression in der Gesamtheit der GERD-Patienten stehen aber volkswirtschaftlich erhebliche Mehrkosten eines generellen endoskopischen Screenings von Patienten mit GERD-typischen Symptomen gegenüber (43). Die Einbeziehung der Symptombdauer kann die Einzelfallentscheidung zur Index-ÖGD erleichtern: Im Vergleich zu Patienten mit GERD-typischen Symptomen für weniger als 1 Jahr beträgt die odds ratio für die Diagnose eines Barrett-Ösophagus bei einer Symptombdauer von 1-5 Jahren 3,0, bei einer Symptombdauer von 5-10 Jahren 6,4 (69).

**Statement 12: Bei mit einer Refluxkrankheit zu vereinbarenden Symptomen und Nachweis einer erosiven Refluxösophagitis soll zunächst keine weitere Diagnostik erfolgen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die makroskopischen Läsionen sind derart spezifisch, dass mit ihrem Nachweis die Diagnose "Refluxösophagitis" ausreichend belegt ist (1). Zusätzliche diagnostische Maßnahmen optimieren die diagnostische Sicherheit nicht. 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.

### **Erosionen**

**Statement 13: Die Diagnose einer erosiven Refluxösophagitis sollte bei fleckigen, streifigen oder zirkulär konfluierenden Epitheldefekten (Erosionen) der Schleimhaut des distalen Ösophagus gestellt werden.**

### **Starker Konsens**

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 (1). Sie sind praktisch immer von einer pathologischen pH-Metrie begleitet (72). Andere makroskopische Befunde der Refluxösophagitis sowie histologische Veränderungen sind in ihrem Wert dagegen umstritten. Die interindividuelle Übereinstimmung bei der Erkennung und Graduierung der Ösophagitis ist bestenfalls mäßig (73, 74). Selbst die intraindividuelle Reproduzierbarkeit nach zwei Wochen ist nur mäßig (73). Das Auffinden von Erosionen wird durch elektronische Strukturverstärkung und Kontrastanhebung (narrow band imaging NBI), FICE, i-Scan) und noch stärker durch reale Färbung mit Lugol'scher Lösung gesteigert (75).

### **Klassifikationssysteme**

**Statement 14: Eine Refluxösophagitis soll endoskopisch klassifiziert werden. Hierfür sollte die Los Angeles-Klassifikation verwandt werden.**

## Konsens

Statement 15: **Bei Verwendung anderer Klassifikation sollen diese im Befund genannt werden.**

### Konsens

Kommentar: Drei etablierte Klassifikationen orientieren sich am Ausmaß der Mukosaläsionen in der distalen Speiseröhre (1, 72). Die Savary-Miller-Klassifikation unterscheidet drei Schweregrade (I, II, III), die Los-Angeles-Klassifikation vier (A, B, C, D). 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) unterscheiden. Grad II nach Savary-Miller entspricht weitest gehend Grad C der Los-Angeles-Klassifizierung (konfluierende Mukosaläsionen bis zu 75% der Gesamtzirkumferenz), Grad III entspricht Grad D (Mukosaläsionen mit mindestens 75% der Gesamtzirkumferenz der Speiseröhre). Die MUSE-Klassifikation graduiert zusätzlich zu den Erosionen Metaplasie, Ulzerationen und Strikturen und gibt damit die detaillierteste Beschreibung der Refluxveränderungen in der Speiseröhre (76).

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. Zudem zeigt sie die geringste interindividuelle Variabilität bei der Beurteilung (74).

Weitere Aussagekraft der Endoskopie

Statement 16: **Während der Endoskopie sollen weitere Befunde (Stenose, Ulkus, Schatzki-Ring, Metaplasien, etc.) sowie das Vorliegen einer Hiatushernie dokumentiert werden.**

### Starker Konsens

Kommentar: Zwar besteht eine Beziehung zwischen Herniengröße und dem Schweregrad einer evtl. bestehenden Ösophagitis (77), dies bringt aber keinen diagnostischen Zugewinn. Die Beschreibung einer klaffenden Kardie, 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 Kardie") korrelieren soll (78). Diese Beobachtung blieb aber bisher unbestätigt.

## Minimalbefunde

**Statement 17: Erythem, Granulation, undeutlicher Übergang des Schleimhautbereichs von Plattenepithel zum Zylinderepithel, verstärkte Gefäßzeichnung im distalen Ösophagus, Ödem oder Hervorhebung der mukosalen Falten sind keine verlässlichen Zeichen und sollen daher nicht zur Diagnose einer Refluxkrankheit verwendet werden**

### Starker Konsens

Kommentar: Die genannten minimalen Veränderungen sind nicht spezifisch für sauren Reflux (22, 79-81). Lediglich für rote Streifen (red streaks) scheint eine Korrelation zu Refluxsymptomen zu bestehen. Sie geben regenerative Veränderungen des Plattenepithels wieder und werden als histologisches Korrelat zur peptischen Schädigung der Mukosa gewertet (82). Weiterhin fand sich für diese Veränderungen eine schlechte interindividuelle Übereinstimmung (22).

## 2.1.4 Aussagekraft der Histologie

### Biopsische Diagnostik bei NERD

**Statement 18: Eine histologische Untersuchung der Ösophagusschleimhaut liefert keine verlässlichen Ergebnisse zur Diagnose der Refluxkrankheit, insbesondere nicht bei Fehlen von erosiven Veränderungen (NERD). Die Biopsie des makroskopisch unauffälligen Ösophagus nur zur Klärung der Frage einer Refluxerkrankung sollte daher bei Erwachsenen nicht durchgeführt werden.**

### Konsens

Kommentar: In frühen Studien wurden histologische Veränderungen des nicht erodierten Epithels bei Refluxösophagitis beschrieben wie Verlängerung der Papillen, Verdickung der Basalzellschicht, Verbreiterung der Interzellularbrücken und entzündliche Zellinfiltration (83). Diese Kriterien haben sich in weiteren Studien als nicht immer reproduzierbar erwiesen (84), da keines der Kennzeichen pathognomonisch ist. Kontrollierte Serien mittels konventioneller Zangenbiopsien und unter Verblindung des befundenden Pathologen ergaben, dass die Histologie nicht in der Lage ist, Patienten mit gesicherter NERD von Nichtrefluxpatienten zweifelsfrei zu unterscheiden (85). Die Biopsie wird deshalb zur Diagnostik von NERD als nicht geeignet betrachtet (1).

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) ist der Wert einer (Bestätigungs-)Biopsie gering (86). Wird dennoch eine Biopsie durchgeführt, sollte ein histologischer Befund erstellt werden, der die typischen Veränderungen einer Refluxösophagitis mit GERD beschreibt (87). Die histologischen Kennzeichen der Refluxösophagitis sind Basalzellhyperplasie, Papillenelongation, intraepitheliale eosinophile,

neutrophile und mononukleäre Zellen, Nekrosen, Erosionen, abgeheilte Erosionen und Verbreiterung der Interzellularrspalten.

Die Klassifizierung dieser Befunde im Sinne einer „Refluxösophagitis-Klassifikation“ bleibt Studien vorbehalten.

### **GERD und Biopsie zur Abgrenzung einer eosinophilen Ösophagitis**

**Statement 19: Bei klinischem (Dysphagie) und/oder endoskopischen Verdacht auf eine eosinophile Ösophagitis sollten stets mindestens 4-6 Biopsien aus unterschiedlichen Höhen des Ösophagus entnommen werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die histopathologischen Kriterien zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer Refluxösophagitis von der eosinophilen Ösophagitis (eÖ) sind definiert (88). Neben mehr als 15 eosinophilen Granulozyten sollten eine Entzündungsreaktion und insbesondere eosinophile Mikroabszesse in apikalen Mukosaabschnitten vorhanden sein. Damit unterscheidet sich die eÖ von einer Refluxösophagitis. Stufenbiopsien dienen der differentialdiagnostischen Abgrenzung einer (leichten) Vermehrung eosinophiler Granulozyten, wie sie auch bei Refluxösophagitis nachgewiesen werden kann (89, 90). Die (sehr seltenen) Kombinationsbefunde können durch die Entnahme von Stufenbiopsien erkannt werden. Wichtig ist bei einem Verdacht auf eine eÖ die Entnahme von Biopsien (auch) im proximalen Ösophagus, um eine Fehlinterpretation aufgrund einer refluxbedingten vermehrten eosinophilen Infiltration im distalen Ösophagus zu vermeiden.

Anzahl und die Verteilung der eosinophilen Granulozyten scheinen mit dem Vorhandensein einer H.p.-Gastritis invers zu korrelieren (91).

### **2.1.5 pH-Messung und pH-Metrie-MII (multikanale intraluminale Impedanzmessung)**

#### **Indikation und Differentialindikation**

**Statement 20: Zur Diagnose einer Refluxkrankheit kann eine 24-Stunden-pH-Metrie oder kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung (pH-Metrie-MII) durchgeführt werden. Bei gegebener Verfügbarkeit sollte die pH-Metrie-MII bevorzugt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Bewertung von Untersuchungsmethoden zur Diagnose einer Refluxkrankheit wird durch das Fehlen eines Goldstandards erschwert. Die Endoskopie weist zwar eine hohe Spezifität auf, hat aber eine niedrige Sensitivität, da nur ein kleiner Teil aller Refluxpatienten eine Refluxösophagitis aufweist (siehe Kapitel Endoskopie).

Die 24-Stunden-pH-Metrie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (92). Bei Patienten mit ERD liegt die Sensitivität bei 77% - 100%, die Spezifität bei 85% - 100% (70). Allerdings

liegt - bei unveränderter Spezifität (85% - 100%) - die Sensitivität der 24Stunden-pH-Metrie für NERD niedriger (0% - 71%).

Die 24h-pH-Metrie-MII ermöglicht die kombinierte Erfassung von Bolusbewegungen und Säureexposition in der Speiseröhre. Die pH-Metrie-MII kann daher sowohl den aboralen Transport, als auch Reflux von Luft und Flüssigkeit beurteilen. Durch Kombination mit der pH-Metrie können die Refluxereignisse in saure, schwach saure ( $> \text{pH } 4$  und  $< \text{pH } 7$ ) und nicht-saure Refluxereignisse ( $> \text{pH } 7$ ) unterteilt werden.

Die Sensitivität der 24h-pH-Metrie insbesondere für NERD kann durch die Kombination mit simultaner Impedanzmessung erhöht werden (93), womit sich die pH-Metrie-MII als bevorzugte Methode abzeichnet. Der Einsatz der pH-Metrie-MII ist allerdings noch durch die Verfügbarkeit limitiert.

**Statement 21: Bei Refluxsymptomen und fehlendem Ansprechen auf eine empirische PPI-Therapie soll eine 24h-pH-Metrie-MII bevorzugt eingesetzt werden (z.B. zur Diagnostik des hypersensitiven Ösophagus bzw. funktionellen Sodbrennens).**

### Starker Konsens

Kommentar: Bei bis zu 35% der Patienten mit persistierenden Refluxbeschwerden unter PPI findet sich eine unzureichende Suppression sauren ( $\text{pH} < 4$ ) gastroösophagealen Refluxes (94, 95). Häufiger liegt jedoch die Ursache persistierender Beschwerden in fehlender Unterdrückung eines schwach sauren ( $\text{pH}$  zwischen 4 und 7) bzw. eines nicht sauren Volumenrefluxes (96, 97). Bei Patienten mit therapierefraktären Beschwerden kann eine 24h-pH-Metrie-MII unter PPI zur Indikationsstellung einer Dosisescalation benutzt werden (98).

Mittels der pH-Metrie-MII gelingt die Abgrenzung von Patienten mit hypersensitivem Ösophagus (formal normale Säureexposition, aber positive Symptomassoziation) oder mit funktionellen Sodbrennen. So hatten Patienten mit hypersensitivem Ösophagus einen höheren Anteil von schwachen saurem („weakly acidic reflux“) Reflux und an proximalen Refluxepisoden (99, 100). Saurer Reflux (Anzahl der Episoden, Volumen) und Säure-Clearance waren vor allem mit erosiven Veränderungen verbunden, während schwach-saure Refluxepisoden weniger mit erosiven Veränderungen denn mit der Symptom-Entstehung bei NERD Patienten verbunden waren (101). Bei Patienten, bei denen mittels MII-pH Metrie eine hypersensitiver Ösophagus festgestellt werden konnte, zeigte eine Placebo-kontrollierte Studie ein signifikantes Ansprechen der Reflux-assoziierten Symptomatik auf die Gabe von Citalopram 20 mg, eines systemischen Serotonin-Reuptake-Inhibitors (SSRI)(102).

In seltenen Fällen kann auch duodenogastroösophagealer Reflux Ursache für persistierende Beschwerden unter PPI-Therapie sein, der im nachfolgenden gesondert behandelt wird.

Die Impedanzmessung kann auch zur Abschätzung der Ösophagusmotilität entweder in Kombination mit der Ösophagusmanometrie oder mittels standardisierten Flüssigkeitsschlucken eingesetzt werden. In einer Studie wurden 10 standardisierte Flüssigkeitsschlucke am Beginn der pH-Metrie-MII Messung mit einer MII-Ösophagusmanometrie verglichen. Dabei zeigte sich, dass der standardisierte

Flüssigkeitsschluck eine hinreichende Aussagekraft zur Detektion von Bolus Transportstörungen im Rahmen einer ineffektiven Ösophagusperistaltik besaß (103).

### Besondere Indikationen

**Statement 22: Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Refluxkrankheit ohne das Vorliegen typischer Symptome und/oder bei Patienten mit Verdacht auf extraösophageale Manifestationen sollte die 24h-pH-Metrie-MII zur Abklärung einer zugrundeliegenden Refluxerkrankung eingesetzt werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Bei Patienten mit atypischen Refluxbeschwerden oder V. a. extraösophageale Manifestationen sollte am besten die pH-Metrie-MII eingesetzt werden, um eine Refluxgenese (saurer oder nicht-saurer Reflux) auszuschließen (104). Bei Patienten mit chronischem Globusgefühl liefert die alleinige pH-Metrie keine Vorhersage einer Refluxassoziation. Mit der MII-pH-Metrie (nicht saurer Reflux und proximaler Reflux) und dem positiven Symptomindex kann die Vorhersage verbessert werden (105). Bei Patienten mit chronischem Husten zeigte sich eine erhöhte Rate von schwach sauren Gasrefluxen bis in den Pharynxbereich. Ähnlich zeigen Patienten mit chronischer Laryngitis einen erhöhten Anteil von sauren und schwach sauren Refluxepisoden in den proximalen Ösophagus (106). Die pH-Metrie-MII kann zur Diagnostik der Aerophagie eingesetzt werden (107).

**Statement 23: Die 24h-pH-Metrie-MII sollte bei der primären Diagnostik von Refluxbeschwerden vorzugsweise ohne Gabe von PPI oder anderen Säureblocker durchgeführt werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Die Aussagekraft war hierbei ohne PPI höher als unter PPI, da bei mehr Patienten ein positiver Symptomindex (SI) und eine Symptom-Assoziationswahrscheinlichkeit (SAP) nachgewiesen werden.

**Statement 24: Das Ausmaß des Refluxes soll bei der Auswertung der 24h-pH-Metrie-MII quantitativ bewertet werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der 24-Stunden-pH-Metrie ist aufgrund physiologischer Schwankungen von Tag zu Tag gering, wobei der prozentuale Anteil der Zeit mit pH<4 besser reproduzierbar ist als die Zahl der Refluxepisoden. Zur Bewertung der Messergebnisse als pathologisch oder normal ist die Reproduzierbarkeit jedoch ausreichend (60-100%, im Median bei 85%) (108).

Bei nahezu jedem Menschen lassen sich durch 24-Stunden-Messung Refluxereignisse nachweisen, die überwiegend postprandial auftreten. Zur Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem Reflux ist daher eine Quantifizierung des Refluxes notwendig. Hierzu sind die prozentuale Zeit mit pH<4 (= Definition einer Refluxepisode), die

getrennt für die aufrechte Körperposition (~Tagesperiode) und für die liegende Körperposition (~Nachtperiode) angegeben wird sowie der „DeMeester Score“ geeignet (108). Der DeMeester-Score wird aus folgenden Werten errechnet: Prozentualer Anteil der Zeit mit  $\text{pH} < 4$  („fraction time“) für die gesamte Messdauer sowie für die Messung in aufrechter und liegender Position; Zahl der Refluxereignisse  $> 5$  min; Dauer des längsten Refluxereignisses; Gesamtzahl der Refluxepisoden. Der Score ist aber nicht aussagekräftiger als der prozentuale Anteil der Zeit mit  $\text{pH} < 4$ . Sowohl für die fraction time als auch für den DeMeester Score liegen in der Literatur Normalwerte vor (109-111).

Die pH-Metrie-MII verbessert die Sensitivität der isolierten pH-Metrie sowohl bei der Erkennung von Refluxepisoden, wie auch bei der Detektion von „weakly acidic“ und „non acidic“ Refluxepisoden. Es liegen verschiedene Untersuchungen zu Normwerten vor (112-114). Im Rahmen von verschiedenen Consensus Meetings wurden die Kriterien für die Detektion von sauren, schwach sauren und alkalischen Refluxereignissen definiert. Die Interobserver-Variabilität bei der Impedanzmessung für die Detektion von Refluxereignissen war relativ schlecht, während die automatische Analyse bessere Werte erzielte (115). Daher ist eine automatische Analyse der Messdaten anzustreben (116). Der Basalwert der Impedanzmessung könnte eine Aussage über das Vorliegen einer Mukosaschädigung ermöglichen. Andererseits erschweren die niedrigen Impedanzwerte bei Entzündung und Barrett-Mukosa die Detektion von flüssigen Refluxereignissen (116, 117).

**Statement 25: Bei der pH-Metrie-MII soll eine Korrelation zwischen Symptomen und Refluxereignissen hergestellt werden.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Für die Auswertung der Daten aus der pH-Metrie und pH-Metrie-MII ist es wichtig, ob zwischen Refluxepisoden und Symptomen eine zeitliche Beziehung besteht („Symptom-Reflux-Korrelation“), da manche Patienten auf im physiologischen Bereich liegenden Reflux mit Beschwerden reagieren („hypersensitiver“ oder „säuresensitiver“ Ösophagus). Ein Intervall von 2 Minuten zwischen einer Refluxepisode und dem Auftreten von Beschwerden ist als optimal zur Wertung von Symptomen als refluxbedingt anerkannt (118).

Zur Quantifizierung der Korrelation zwischen Refluxepisoden und Symptomen werden verschiedene Verfahren angegeben (108):

Der Symptomindex (SI) gibt den Prozentsatz refluxkorrelierter Symptome bezogen auf die Gesamtzahl aufgetretener Symptome an. Ein hoher SI weist darauf hin, dass Symptome mit großer Wahrscheinlichkeit Reflux-bedingt sind. Eine Assoziation von 100% ist dabei nicht zu erwarten, da bei säuresensitiven Personen Nahrungs- und Genussmittel auch ohne Auslösung eines gastroösophagealen Refluxes brennende retrosternale Schmerzen („Sodbrennen“) auslösen können. Ein  $\text{SI} \geq 50\%$  zeigt mit hoher Sensitivität und guter Spezifität die Refluxgenese von Symptomen auf (119). Bei der Berechnung des SI wird die Gesamtzahl der Refluxereignisse nicht berücksichtigt. Daher besteht bei Vorliegen vieler Refluxereignisse oder vieler symptomatischer Episoden während eines Messintervalls die

Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens von Reflux und Symptom, so dass ein „falsch-positiver“ SI generiert werden kann.

Die Symptom-(Reflux)-Assoziations-Wahrscheinlichkeit (symptom association probability, SAP) stellt eine statistische Berechnung der Symptom-Reflux-Assoziation dar. Ist sie größer als 95%, so ist die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen zeitlichen Zusammentreffens von Refluxepisodes und Symptomen kleiner als 5%.

Durch die verbesserte Detektion von Refluxepisodes in der kombinierten pH-Metrie-MII wird auch eine deutlich verbesserte Symptom-Assoziation (Symptomindex) und Symptom-Assoziationswahrscheinlichkeit (SAP) erreicht und damit die Sensitivität dieser Methode erhöht.

## 2.1.6 Manometrie

### Aussagekraft

**Statement 26: Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung retrosternaler Beschwerden und präoperativ vor Antirefluxeingriffen kann die Ösophagus-Manometrie zum Einsatz kommen.**

### Konsens

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 (120). Die Ösophagusmanometrie wurde daher nicht für die bloße Diagnosestellung einer Refluxkrankheit empfohlen. Eine Bedeutung der Ösophagusmanometrie für die Indikationsstellung und Verfahrenswahl einer Antirefluxoperation wurde postuliert. Sie kann wegen widersprüchlicher Ergebnisse zum Vorhersagewert für Therapieeffizienz und Komplikationsvermeidung (postoperative Dysphagie) aber nicht allgemein empfohlen werden (121, 122). Die Ösophagusmanometrie kann aber im Einzelfall zur differentialdiagnostischen Abklärung von Dysphagie und Brustschmerz und in diesen Fällen auch zur präoperativen weiterführenden Diagnostik (Lokalisierung des unteren Ösophagussphinkters, Charakterisierung der tubulären Motilität, Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen wie Achalasie oder Hypomotilität bei Sklerodermie) hilfreich sein und sollte präoperativ trotz der genannten Vorbehalte obligat eingesetzt werden (123, 124).

Die kürzliche Einführung der High-Resolution-Manometrie ermöglicht mit multiplen zirkumferenten Druckaufnehmern in meist Ein-Zentimeter-Abständen eine präzise topografische Abbildung von Pharynx bis einschließlich gastroösophagealem Übergang bei stationärer Sondenlage. Die neue Technologie hat das Verständnis der Pathophysiologie der GERD verbessert und die Bedeutung einer räumlichen Dislokation von Zwerchfelldurchtritt und unterem Ösophagussphinkter auf den erhöhten Reflux während transienter Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters (transient lower esophageal sphincter

relaxations, TLESR) verdeutlicht (123). Die verbesserte Detektion von TLESR durch die High-Resolution-Manometrie führt aktuell zu einem rapiden Wissenszuwachs um deren Bedeutung bei der Refluxkrankheit und zu medikamentösen Einflussmöglichkeiten (durch z.B. Baclofen und dessen Nachfolgesubstanzen) (125). Zusammengenommen mit einer besseren Reproduzierbarkeit der Messergebnisse und vereinfachten Durchführung zeichnet sich die HRM-Technik als neuer Goldstandard ab. Mittelfristig könnte sich ein neuer Stellenwert im klinischen Umfeld entwickeln.

Die Ösophagusmanometrie gilt als Goldstandard, um die Höhe des unteren Ösophagussphinkters zur akkuraten Platzierung einer pH-Metrie-sonde zu vermessen.

### 2.1.7 Duodenogastroösophagealer Reflux

**Statement 27: Die Messung des duodenogastroösophagealen Reflux soll in der Abklärung von Refluxbeschwerden nicht eingesetzt werden.**

#### Konsens

Kommentar: Duodenogastroösophagealer Reflux (DGER) ist durch Rückfluss von Dünndarminhalt durch den Magen bis in die Speiseröhre definiert. Dünndarminhalt enthält neben Bilirubin toxische Bestandteile wie Gallensäuren, Phospholipide und Trypsin.

Da das Refluat aus dem Dünndarm immer mit saurem Mageninhalt vermischt wird, kann es bei Erreichen des Ösophagus grundsätzlich alle pH-Werte erreichen und korreliert nicht zwingend mit alkalischen pH-Werten. Der Begriff "alkalischer Reflux" soll daher vermieden werden. Auch besteht keine Korrelation zwischen DGER mit Volumenreflux (126), die begriffliche Gleichsetzung ist nicht gerechtfertigt. Schließlich ist Gallenflüssigkeit nur ein Bestandteil des Dünndarminhaltes unter vielen, weswegen auch der Begriff "biliärer Reflux" ungeeignet ist (127).

Bilirubin und seine Konzentration können zuverlässig mit der Bilimetrie erfasst werden (126, 128). Hierdurch kann aber nicht direkt auf einen Reflux schädigender Substanzen aus dem Dünndarm geschlossen werden. Manche Untersucher fanden zwar eine Korrelation zwischen Gallereflux (Bilitec-Messung) und Schweregrad der Refluxkrankheit (129, 130). Auch fand sich bei PPI-Nonrespondern ein grösserer Gallereflux als bei PPI-Respondern (131). Diese Ergebnisse konnten aber in weiteren Studien nicht bestätigt werden (132). Nur eine einzige unkontrollierte Studie kommt zu dem Schluss, dass Baclofen die Refluxbeschwerden von PPI-Versagern mildern und deren Gallereflux senken kann (133). Daher sind aufgrund der bislang fehlenden therapeutischen Konsequenzen weder die pH-Metrie noch die Bilimetrie bei V.a. DGER indiziert (134-138).

## Röntgen

**Statement 28: Röntgenuntersuchungen, insbesondere der radiologische Nachweis eines Refluxes, sollten für die Diagnostik der GERD nicht durchgeführt werden.**

### Starker Konsens

Kommentar: Gastroösophagealer Reflux kann bei einer Single- und Doppelkontrastuntersuchung der Speiseröhre bzw. von Speiseröhre und Magen nachgewiesen werden (139, 140). Aufgrund von spontanem Reflux während der Untersuchung liegt die Sensitivität der radiologischen Verfahren aber nur bei etwa 35% im Vergleich zur pH-Metrie (141). Diese Sensitivität kann durch zusätzliche Provokation wie Husten, Valsalva-Manöver, Lagerung (z.B. Schrägrechtsdrehung in Rückenlage) sowie den sog. Wet Siphon-Test auf bis zu 70-80% gesteigert werden (142-145). Die Zunahme der Sensitivität durch die Provokationsmanöver wird jedoch erkauft durch eine Abnahme der Spezifität, die maximal noch 74% erreicht.

Mittels Doppelkontrasttechnik ist radiologisch auch die Diagnose einer Refluxösophagitis möglich (146, 147). Dabei ist die Sensitivität für die Refluxösophagitis Grad I unzureichend, für die höheren Grade zufriedenstellend, aber dennoch der Endoskopie weit unterlegen. Zu bedenken ist, dass auch endoskopisch bei weniger als 50% aller Refluxpatienten eine Refluxösophagitis zu finden ist.

Eine radiologische Untersuchung lediglich mit dem Ziel der Diagnose eines gastroösophagealen Refluxes sollte aufgrund der Strahlenbelastung und der unzureichenden Sensitivität und Spezifität nicht durchgeführt werden.

Für die chirurgische prä- und postoperative morphologische Beurteilung bei Anti-Reflexchirurgie können radiologische Untersuchungen sinnvoll sein.

### Nuklearmedizin

**Statement 29: Reflux kann szintigraphisch nachgewiesen werden, dies ist jedoch der pH-Metrie-MII unterlegen und sollte daher in der Diagnostik der GERD nicht durchgeführt werden.**

### Starker Konsens

Kommentar: Eine Ösophagusszintigrafie mit den nicht resorbierbaren Radiopharmaka <sup>99m</sup>Tc-Zinnkolloid, <sup>99m</sup>Tc-Schwefelkolloid oder <sup>99m</sup>Tc-Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure (DTPA) ist zur Diagnose von Ösophagusmotilitätsstörungen etabliert (148), kann aber auch zur Diagnose von (postprandialem) Reflux verwendet werden (149-153). Im Vergleich zu den Ergebnissen der 24 Stunden-pH-Metrie werden für die Ösophagus-Szintigrafie Sensitivitäten von 48-90% und Spezifitäten von 76%-100% berichtet (154-157). Der Vorteil der Ösophagus-Szintigrafie liegt in der fehlenden Invasivität, wodurch die Methode bevorzugt in der Pädiatrie Verwendung gefunden hat. Gegenüber der radiologischen Refluxdiagnostik zeichnet sich die Ösophagus-Szintigrafie durch deutlich geringere Strahlenbelastung, Quantifizierbarkeit des Refluxes sowie durch bessere Sensitivität und Spezifität aus (154,

158). Durch Spätaufnahmen kann szintigraphisch zudem nach pulmonaler Aspiration gefahndet werden (148).

## Literatur

1. Dent J, Brun J, Frederick A. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-16.
2. Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 8: 2-4.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900-20; quiz 1943.
4. Flook N, Jones R, Vakil N. Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: Putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician* 2008; 54(5): 701-5.
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1392-1413, 1413 e1-5.
6. Pace F, Bazzoli F, Fiocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N. The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(4): 394-408.
7. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(6): 759-64.
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45(11): 1125-40.
9. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005; 127(5): 1658-66.
10. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(4): 372-8; quiz 367.
11. Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(6): 580-9.
12. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(2): 110-23.
13. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(10): 1123-30.
14. Dickman R, Emmons S, Cui H, Sewell J, Hernandez D, Esquivel RF, Fass R. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(6): 547-55.
15. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115(1): 42-9.
16. Stahl WG, Beton RR, Johnson CS, Brown CL, Waring JP. Diagnosis and treatment of patients with gastroesophageal reflux and noncardiac chest pain. *South Med J* 1994; 87(7): 739-42.
17. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1901-9.

18. Gunji T, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A, Matsushashi N. Risk factors for erosive esophagitis: a cross-sectional study of a large number of Japanese males. *J Gastroenterol* 2011; 46(4): 448-55.
19. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, Chang SH, Lin JT, Chiu HM, Wang HP, Wu MS, Chen TH. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58(2): 174-81.
20. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich S, Malfertheiner P. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1652-6.
21. El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78 Suppl 1: 6-10.
22. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2): 172-80.
23. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1692-9.
24. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agreus L. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(3): 275-85.
25. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57(10): 1354-9.
26. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(5): 396-403.
27. Hollerbach S, Bulat R, May A, Kamath MV, Upton AR, Fallen EL, Tougas G. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12(6): 555-65.
28. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(3): 253-8.
29. Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Dig Dis Sci* 2011; 56(1): 90-6.
30. Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q. Oesophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(8): 877-83.
31. Bass C, Wade C, Hand D, Jackson G. Patients with angina with normal and near normal coronary arteries: clinical and psychosocial state 12 months after angiography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6404): 1505-8.
32. Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou DW, Xu XR, Fang DC, Xu GM, Stephens RL, Wang ZG. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26(4): 326-31.
33. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000; 133(3): 165-75.

34. Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 91-7.
35. Hamada A, Ishii J, Doi K, Hamada N, Miyazaki C, Hamada T, Ohwaki Y, Wada M, Nakashima K. Increased risk of exacerbating gastrointestinal disease among elderly patients following treatment with calcium channel blockers. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33(6): 619-24.
36. Nordenstedt H, Zheng Z, Cameron AJ, Ye W, Pedersen NL, Lagergren J. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 921-8.
37. Achem SR, Kolts BE. Current medical therapy for esophageal motility disorders. *Am J Med* 1992; 92(5A): 98S-105S.
38. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83(1 Pt 1): 69-74.
39. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1448-56.
40. Martinez-Serna T, Tercero F, Jr., Filipi CJ, Dickason TJ, Watson P, Mittal SK, Tasset MR. Symptom priority ranking in the care of gastroesophageal reflux: a review of 1,850 cases. *Dig Dis* 1999; 17(4): 219-24.
41. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28(11): 1484-8.
42. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(10): 965-73.
43. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 190-200.
44. Wo JM, Mendez C, Harrell S, Joubran R, Bressoud PF, McKinney WP. Clinical impact of upper endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2311-6.
45. 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(8): 1293-7.
46. Berstad A, Hatlebakk J. The predictive value of symptoms in gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 211: 1-4.
47. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1): 59-66.
48. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2161-8.
49. Juul-Hansen P, Rydning A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(8): 806-10.
50. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, Schrijver M, Dieleman LA, Meuwissen SG. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11): 1997-2000.
51. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. 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(7): 518-27.
52. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, Xia HH, Fass R, Wong BC. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose

- gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1222-8.
53. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. 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(4): 389-96.
54. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, Dent J. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(12): 1360-6.
55. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11): 1953-60.
56. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 80-7, 87 e1.
57. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(1): 15-20.
58. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155(16): 1808-12.
59. Lee SH, Jang BI, Jeon SW, Kwon JG, Kim EY, Cho KB, Park CG, Yang CH. A multicenter, randomized, comparative study to determine the appropriate dose of lansoprazole for use in the diagnostic test for gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2011; 5(3): 302-7.
60. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(5): 437-44.
61. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(2): 267-75.
62. Ofman JJ. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3 Suppl): S8-S14.
63. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1466-79.
64. Xiao YL, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, Chen MH. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2626-31.
65. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(6): 1151-6.
66. Lucock MP, Morley S, White C, Peake MD. Responses of consecutive patients to reassurance after gastroscopy: results of self administered questionnaire survey. *BMJ* 1997; 315(7108): 572-5.
67. Hotz J, Madisch A, Classen M, Malfertheiner P, Rosch W. [International consensus on reflux disease of the esophagus]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(43): 1308-12.
68. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus: endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 735-42.
69. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1670-7.

70. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1383-1391, 1391 e1-5.
71. 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: S13-8.
72. Ollyo JB, Gontolliert C, Brossard E, al. E. La nouvelle classification de Savary des oesophagites de reflux. *Acta Endoscopica* 1992; 22: 307.
73. Nasser-Moghaddam S, Razjouyan H, Nouraei M, Alimohammadi M, Mamarabadi M, Vahedi H, Pourshams A, Mohamadnejad M, Zamani F, Sadr F, Darvish-Moghaddam S, Farsi P, Malekzadeh R. Inter- and intra-observer variability of the Los Angeles classification: a reassessment. *Arch Iran Med* 2007; 10(1): 48-53.
74. Rath HC, Timmer A, Kunkel C, Endlicher E, Grossmann J, Hellerbrand C, Herfarth HH, Lock G, Sahrbacher U, Scholmerich J, Kullmann F, Messmann H. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: Impact of level of experience. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1): 44-9.
75. Hoffman A, Basting N, Goetz M, Tresch A, Mudter J, Biesterfeld S, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. High-definition endoscopy with i-Scan and Lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy* 2009; 41(2): 107-12.
76. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72(2-3): 93-100.
77. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(6): 1711-7.
78. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Lord RV, Johansson J, Crookes PF, Bremner CG. Endoscopic grading of the gastroesophageal valve in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 1999; 13(12): 1184-8.
79. Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(4): 893-904, vii.
80. Galmiche JP. Endoscopy-negative reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease [corrected] or a separate disorder? Implications for treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 Suppl 1: 9-10, 21-4.
81. Lee JH, Kim N, Chung IK, Jo YJ, Seo GS, Kim SW, Im EH, Kim HR, Park SH, Lee SY, Cha HM, Lee KS, Hyun DH, Kim HY, Kim SM, Shin JE, Chung HC, Chung IS. Clinical significance of minimal change lesions of the esophagus in a healthy Korean population: a nationwide multi-center prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(7 Pt 1): 1153-7.
82. Vieth M, Stolte M. [Can an endoscopically negative reflux disease be histologically diagnosed?]. *Z Gastroenterol* 2000; 38(9): 817-8.
83. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE, 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58(2): 163-74.
84. Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, Blum AL. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am J Dig Dis* 1977; 22(11): 956-64.
85. Collins JS, Watt PC, Hamilton PW, Collins BJ, Sloan JM, Elliott H, Love AH. Assessment of oesophagitis by histology and morphometry. *Histopathology* 1989; 14(4): 381-9.
86. Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, Richter JE. The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 984-9.
87. Fiocca R, Mastracci L, Milione M, Parente P, Savarino V. Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 Suppl 4: S319-30.

88. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1342-63.
89. Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(5): 824-32; quiz 833.
90. Ravi K, Katzka DA, Smyrk TC, Prasad GA, Romero Y, Francis DL, Lutzke L, Tian J, Wang KK. Prevalence of esophageal eosinophils in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(5): 851-7.
91. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1586-92.
92. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010; 123(7): 583-92.
93. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43(7): 542-7.
94. Mackalski BA, Ilnyckij A. Esophageal pH testing in patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(3): 249-52.
95. Bautista JM, Wong WM, Pulliam G, Esquivel RF, Fass R. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms while on standard dose anti-reflux medications. *Dig Dis Sci* 2005; 50(10): 1909-15.
96. Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors - a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1355-60.
97. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, Ness RM, Garrett CG, Vaezi MF. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7): 743-8.
98. Bajbouj M, Becker V, Phillip V, Wilhelm D, Schmid RM, Meining A. High-dose esomeprazole for treatment of symptomatic refractory gastroesophageal reflux disease--a prospective pH-metry/impedance-controlled study. *Digestion* 2009; 80(2): 112-8.
99. Kline MM, Ewing M, Simpson N, Laine L. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24-hour pH testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(8): 880-5; quiz 836.
100. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47(2): 159-68.
101. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, Parodi A, Sammito G, Gemignani L, Bodini G, Savarino V. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1053-61.
102. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, Ladas SD, Karamanolis DG. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1662-7.

103. Hila A, Chowdhury N, Hajar N, Castell DO. Swallow evaluation during multichannel intraluminal impedance and pH: an alternate method to assess esophageal transit. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(10): 862-6.
104. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55(10): 1398-402.
105. Anandasabapathy S, Jaffin BW. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent globus on proton pump inhibitor therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115(8): 563-70.
106. Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, Lin JK, Xiao YL, Peng S, Chen J, Wen WP, Chen MH. Comparison of patients of chronic laryngitis with and without troublesome reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(3): 579-85.
107. Hemmink GJ, Weusten BL, Bredenoord AJ, Timmer R, Smout AJ. Aerophagia: excessive air swallowing demonstrated by esophageal impedance monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1127-9.
108. Pehl C, Keller J, Merio R, Stacher G. [Esophageal 24 hour-pH metry. Recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology]. *Z Gastroenterol* 2003; 41(6): 545-56.
109. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110(6): 1982-96.
110. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37(6): 849-56.
111. Scarpignato C, Galmiche JP. Functional Evaluation in esophageal disease. *Fron Gastroint Res* 1994; 22: 71-108.
112. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudroux P, Artigue F, Chaput U, Mion F, Caillol F, Verin E, Bommelaer G, Ducrotte P, Galmiche JP, Sifrim D. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 1011-21.
113. Shay S. Esophageal impedance monitoring: the ups and downs of a new test. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1020-2.
114. Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(3): 206-15.
115. Peter CS, Sprodowski N, Ahlborn V, Wiechers C, Schlaud M, Silny J, Poets CF. Inter- and intraobserver agreement for gastroesophageal reflux detection in infants using multiple intraluminal impedance. *Biol Neonate* 2004; 85(1): 11-4.
116. Loots C, van Wijk M, van der Pol R, Smits M, Benninga M, Omari T. "Evaluation of esophageal motility using multichannel intraluminal impedance in healthy children and children with gastroesophageal reflux": comments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(6): 784; author reply 784-5.
117. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM, Smout AJ. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(12): 2093-7.
118. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci* 1994; 39(2): 402-9.
119. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993; 38(8): 1402-8.

120. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128(1): 209-24.
121. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25(9): 2943-9.
122. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, Pellegrini CA. Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc* 2002; 16(6): 909-13.
123. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008; 135(3): 756-69.
124. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical Applications of Esophageal Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2012.
125. Rohof WO, Boeckxstaens GE, Hirsch DP. High-resolution esophageal pressure topography is superior to conventional sleeve manometry for the detection of transient lower esophageal sphincter relaxations associated with a reflux event. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(5): 427-32, e173.
126. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(9): 1031-9.
127. Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(5): 719-29.
128. Barrett MW, Myers JC, Watson DI, Jamieson GG. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fibreoptic system. *Dis Esophagus* 2000; 13(1): 44-50.
129. Hak NG, Mostafa M, Salah T, El-Hemaly M, Haleem M, Abd El-Raouf A, Hamdy E. Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-83): 442-7.
130. Xu XR, Li ZS, Zou DW, Xu GM, Ye P, Sun ZX, Wang Q, Zeng YJ. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(2): 91-4.
131. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 981-8.
132. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, Moty B, Powers J, Fass R. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(8): 2005-13.
133. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52(10): 1397-402.
134. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000; 45(12): 2463-9.
135. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. The temporal relationship between oesophageal bile reflux and pH in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(5): 385-92.
136. Marshall RE, Anggiansah A, Manifold DK, Owen WA, Owen WJ. Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's esophagus. *Gut* 1998; 43(5): 603-6.
137. Menges M, Muller M, Zeitz 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(2): 331-7.

138. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44(5): 598-602.
139. Levine MS, Rubesin SE. Diseases of the esophagus: diagnosis with esophagography. *Radiology* 2005; 237(2): 414-27.
140. Baker ME, Rice TW. Radiologic evaluation of the esophagus: methods and value in motility disorders and GERD. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13(3): 201-25.
141. Ott DJ. Gastroesophageal reflux: what is the role of barium studies? *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162(3): 627-9.
142. Sellar RJ, De Caestecker JS, Heading RC. Barium radiology: a sensitive test for gastro-oesophageal reflux. *Clin Radiol* 1987; 38(3): 303-7.
143. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1181-5.
144. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162(3): 621-6.
145. Fiorentino E, Matranga D, Pantuso G, Cabibi D, Bonventre S, Barbiera F. Accuracy of the water-siphon test associated to barium study in a high prevalence gastro-oesophageal reflux disease population: a novel statistical approach. *J Eval Clin Pract* 2010; 16(3): 550-5.
146. Kaariainen M. Diagnosis of reflux esophagitis. With special reference to double contrast radiography. *Ann Clin Res* 1985; 17 Suppl 45: 1-43.
147. Lahde S, Kaariainen M, Lehtola J, Niemela S, Suramo I. Correlation of double-contrast radiography and endoscopy in reflux esophagitis. *Diagn Imaging* 1981; 50(5): 255-8.
148. Mariani G, Boni G, Barreca M, Bellini M, Fattori B, AlSharif A, Grosso M, Stasi C, Costa F, Anselmino M, Marchi S, Rubello D, Strauss HW. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004; 45(6): 1004-28.
149. Shay SS, Egli D, Johnson LF. Simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy during the postprandial period in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36(5): 558-64.
150. Orenstein SR, Klein HA, Rosenthal MS. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings. *J Nucl Med* 1993; 34(8): 1228-34.
151. Tolia V, Kuhns L, Kauffman RE. Comparison of simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy in infants with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(5): 661-4.
152. Shay SS, Abreu SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy, LESp, and 24-h pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(9): 1094-101.
153. Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14(3): 256-60.
154. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, Latture T, Leach M, Campbell M. Gastroesophageal reflux--the acid test: scintigraphy or the pH probe? *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140(6): 1087-90.
155. Isaacs PE, Martins JC, Edwards S, Fagg NL, Maisey MN, Sladen GE. Assessment of gastro-esophageal reflux disease: comparison of reflux scintigraphy with endoscopy biopsy and esophageal pH monitoring. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(2): 198-200.
156. Ozcan Z, Ozcan C, Erinc R, Dirlik A, Mutaf O. Scintigraphy in the detection of gastro-oesophageal reflux in children with caustic oesophageal burns: a comparative study with radiography and 24-h pH monitoring. *Pediatr Radiol* 2001; 31(10): 737-41.
157. Kjellen G, Brudin L, Hakansson HO. Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(4): 425-30.

158. Heyman S, Kirkpatrick JA, Winter HS, Treves S. An improved radionuclide method for the diagnosis of gastroesophageal reflux and aspiration in children (milk scan). Radiology 1979; 131(2): 479-82.

## 2.2 Medikamentöse Therapie

### Definitionen

Akuttherapie: jede Behandlung bei Erstdiagnose / Erstvorstellung bzw. bei Exazerbation einer bekannten GERD

Langzeittherapie: jede Behandlung nach Abschluss der Akuttherapie

- Kontinuierliche Langzeittherapie: regelmäßige Einnahme eines Medikamentes (z.B. auch Einnahme jeden 2. Tag)
- Intermittierende Therapie: Wiederholung einer Akuttherapie (s.d.) bei Bedarf
- Bedarfstherapie („on demand“): Einnahme eines Medikamentes nur bei Auftreten von Symptomen oder bei / vor Situationen, die typischer Weise Symptome hervorrufen, mit Begrenzung der Höchstmenge des Medikamentes pro Tag (z.B. max. 1x pro Tag)

### 2.2.1 Therapieziele

Statement 30: **Bei der Akut- und Langzeittherapie der GERD soll unabhängig vom Ösophagusbefund eine zufrieden stellende Symptomkontrolle erreicht werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Refluxsymptome, die als belästigend empfunden werden, sind bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten Anlass für die ärztliche Konsultation. Dementsprechend ist eine zufrieden stellende Kontrolle der Symptome unabhängig von der Manifestation ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit GERD (1,2). Unzureichendes symptomatisches Ansprechen ist mit einer reduzierten Lebensqualität in physischer und psychischer Hinsicht assoziiert (3). Eine vollständige Symptombefreiheit wird oftmals, insbesondere in der klinischen Praxis außerhalb von Studien, nicht erreicht (4). Es gibt nur wenige Daten zur Frage, wann aus Patientensicht bei Restsymptomen eine zufrieden stellende Symptomkontrolle vorliegt. In einer post hoc Analyse von Therapiestudien waren Patienten mit NERD dann zufrieden, wenn leichte Refluxbeschwerden nicht häufiger als einmal pro Woche auftraten (5). Es muss in dieser Frage berücksichtigt werden, dass Patienten in psychischer und physischer Hinsicht durchaus unterschiedlich auf eine Refluxkrankheit reagieren bzw. durch eine solche beeinträchtigt werden und hierdurch

bedingt durchaus unterschiedliche Anforderungen an das Management bzw. die Therapieziele haben können (6).

**Statement 31: Bei endoskopisch nachgewiesener Refluxösophagitis (Schweregrad Los Angeles A-D) sollte eine Abheilung der Läsionen angestrebt werden.**

### Konsens

Kommentar: Die Abheilung von endoskopisch sichtbaren Refluxläsionen (Erosionen, Ulzerationen, „mucosal breaks“ in der Los Angeles Klassifikation) ist im Regelfall primäres Ziel von Therapiestudien. Diese haben gezeigt, dass im Falle einer volldosierten PPI-Therapie über 4 Wochen (Los Angeles A und B) bzw. über 8 Wochen (Los Angeles C und D) Symptombefreiheit ein guter Prädiktor für eine Heilung der ösophagealen Läsionen ist (7-9). Eine belastbare wissenschaftliche Rationale für die Forderung einer kompletten Abheilung einer Refluxösophagitis und den Erhalt einer endoskopischen Remission (= geheilte Refluxösophagitis) gibt es allerdings nicht. Es ist theoretisch denkbar, dass Patienten mit nicht geheilter Ösophagitis früher rezidivieren. In plazebokontrollierten Studien zur Langzeittherapie der Refluxösophagitis wurden Patienten mit nicht geheilter Ösophagitis am Ende der Akuttherapie ausgeschlossen, so dass sich diese Frage auf der Basis kontrollierter Studien nicht beantworten lässt. Es ist auch denkbar, dass ein weiterbestehender (chronischer) Entzündungsprozess per se das Risiko für eine Karzinomentwicklung erhöht. In einer dänischen, populationsbasierten Kohortenstudie war das Karzinomrisiko für Patienten mit erosiver Ösophagitis größer als das für NERD-Patienten und für die nicht refluxkranke Allgemeinbevölkerung (10). Das Karzinomrisiko ist absolut betrachtet allerdings sehr klein. In der dänischen Kohortenstudie entwickelten 37 von 26.194 Patienten mit Refluxösophagitis innerhalb eines mittleren Follow-up von 7,4 Jahren ein Karzinom entsprechend einem absoluten 10-Jahres-Risiko von 0,24%. Einen karzinompräventiven Effekt wird man somit durch eine kontrollierte Studie bei realistischer Betrachtung nie zeigen können.

**Statement 32: Komplikationen der GERD (z.B. Blutung, Stenose, Karzinom) sollten verhindert werden.**

### Starker Konsens

Kommentar: Der Erhalt einer endoskopischen Remission wäre nur dann zu fordern, wenn ein Rezidiv einer Refluxösophagitis mit einer ungünstigen Prognose für den Patienten assoziiert wäre. Durch eine symptomadaptierte Therapie lässt sich ein Ösophagitisrezidiv nicht zuverlässig verhindern wie eine randomisierte Studie zum Vergleich einer Bedarfstherapie mit einer kontinuierlichen PPI-Therapie bei Patienten mit Refluxösophagitis unterschiedlicher Schweregrade gezeigt hat (11). Das Rezidivrisiko stieg in dieser Studie mit zunehmendem Schweregrad der Ösophagitis. Daten zum natürlichen (unbehandelten) Verlauf der GERD sind nur spärlich in der Literatur vorhanden und werden angesichts der zur Verfügung stehenden effektiven Therapie auch zukünftig nicht zu erwarten sein. Nach der Erstdiagnose einer GERD in hausärztlicher Praxis ist das Risiko für die Feststellung eines ösophagealen Adenokarzinoms und einer Ösophagusstriktur im weiteren Verlauf erhöht (12). Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit Refluxösophagitis kommt es langfristig allerdings

nicht zu einer Progression der Erkrankung, d.h. es ist nur selten eine Zunahme des Schweregrades zu verzeichnen, wie ein systematisches Review der verfügbaren Literatur gezeigt hat (13). Dies schließt eine Progression in einzelnen Fällen natürlich nicht aus. In der ProGERD-Studie (Progression der GERD unter Alltagsbedingungen) zeigten nur wenige Patienten bei einer Verlaufsbeobachtung über 5 Jahre in hausärztlicher Betreuung eine Zunahme des initialen Schweregrades der Refluxösophagitis (14). In einer schwedischen Populationsstudie mit Endoskopie und endoskopischem Follow-up zeigten 12 von 90 Patienten mit erosiver Ösophagitis eine Progression zu höheren Schweregraden und 8 die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. Das Progressionsrisiko war bei Patienten mit NERD deutlich geringer (15). In einer großen unizentrischen Kohortenstudie wurden mehr als 2.000 Patienten mit GERD symptomadaptiert behandelt und im Mittel 7,6 Jahre nachbeobachtet. Bei Patienten mit Refluxösophagitis war im Verlauf bei 11% eine Verschlechterung des Ösophagusbefundes zu verzeichnen und 1,9% entwickelten eine Striktur (16). Akute Blutungen aus einer Refluxösophagitis werden überwiegend bei alten und bettlägerigen Patienten beobachtet, ansonsten sind sie eine Rarität. Im Regelfall stellen sie die Erstdiagnose dar. Das Barrett-Karzinom wird in über 90% bei der Erstendoskopie festgestellt wie eine dänische Populationsstudie gezeigt hat (17). Es ist gegenwärtig unklar, ob das Risiko für eine Karzinomentwicklung auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus durch eine medikamentöse oder operative Therapie gesenkt werden kann.

Basierend auf den vorhandenen Daten kann eine remissionserhaltende Therapie der Ösophagitis für alle Patienten nicht gefordert werden, vielmehr gilt es die Patienten zu identifizieren und zu behandeln, die ein hohes Risiko für Komplikationen im Verlauf haben (z.B. schwere Ösophagitis, stattgehabte Komplikation, alte Patienten mit fehlender oder atypischer Symptomatik).

Bei der Evaluation der Therapieziele müssen auch ökonomische Rahmenbedingungen Berücksichtigung finden. Die GERD ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Bevölkerung und ihres häufig chronischen Verlaufes von erheblicher sozialmedizinischer Relevanz. Der wesentliche Kostenfaktor ist dabei in Deutschland die medikamentöse Therapie mit 64% der Gesamtkosten (18).

## 2.2.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Statement 33:

**(a) Möglichkeiten und Grenzen von Allgemeinmaßnahmen sollten Bestandteil des therapeutischen Gesprächs sein.**

**(b) Bei übergewichtigen GERD-Patienten sollte eine Gewichtsreduktion mit dem Ziel der Gewichtsnormalisierung empfohlen werden.**

**Konsens**

Statement 34: **Individuell unverträgliche Nahrungsmittel und Getränke sollten gemieden werden.**

**Starker Konsens**

Statement 35: **Hochstellen des Kopfes des Bettes und Verzicht auf Spätmahlzeiten können Patienten mit nächtlichen Refluxbeschwerden empfohlen werden.**

**Konsens**

Kommentar: Übergewicht begünstigt die Entstehung einer GERD und ihrer Komplikationen, wobei vermutlich mechanische Faktoren wie die Erhöhung des intraabdominalen Drucks mit konsekutiver Zunahme des gastroösophagealen Druckgradienten und direkte Einflüsse auf den unteren Ösophagussphinkter durch Mediatoren (z.B. Adiponectin) eine Rolle spielen (19-22). Dies bedeutet natürlich nicht zwangsläufig, dass eine Gewichtsabnahme obligat zu einer Verbesserung der GERD führt. Randomisierte und kontrollierte Studien liegen zur Gewichtsabnahme als alleiniger Therapiemodalität nicht vor und dürften auch kaum durchführbar sein. In einer systematischen Analyse der verfügbaren Literatur kristallisierte sich heraus, dass die Gewichtsabnahme sowohl Symptome zu verbessern mag als auch pH-metrische Daten günstig beeinflusst (23). Die beste verfügbare Evidenz stammt aus der skandinavischen prospektiven und populationsbasierten HUNT-Studie (24). Gewichtsabnahme war mit einer Besserung von Refluxsymptomen assoziiert. Es bestand auch eine Korrelation zum Ausmaß der BMI-Reduktion. Ebenso wurde durch eine Gewichtsreduktion die Wirksamkeit einer Antireflux-Medikation verbessert.

Die Erhöhung des Kopfendes des Bettes kann für Patienten mit nächtlichen Refluxsymptomen auf der Basis von 3 randomisierten, kontrollierten Studien empfohlen werden. Auch für den Verzicht von Spätmahlzeiten gibt es unterstützende Evidenz aus 2 Fallkontrollstudien (25). Dagegen ist die Wirkung bzw. Wirksamkeit anderer Maßnahmen (Rauchstopp, Reduktion des Alkoholkonsums, Verzicht auf Schokolade, Kaffee, scharfe Speisen, Zitrusfrüchte, fette Speisen, kohlen säurehaltige Getränke) nicht belegt (23,25,26). Die Empfehlung zur Meidung individuell unverträglicher Speisen und Getränke ist dennoch sinnvoll, ebenso sollten Rauchstopp und Reduktion bzw. Verzicht auf Alkoholkonsum im Sinne einer allgemeinen Gesundheitsberatung angesprochen werden.

In einer randomisierten Studie mit 10 gesunden Kontrollen und 10 Patienten mit Refluxösophagitis konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug ( $\leq 3$  Stunden Nachtschlaf) die Sensitivität der Ösophagusschleimhaut für Säure deutlich erhöht (27).

Tabelle 1: Wirksamkeit von Allgemeinmaßnahmen bei GERD (nach 25)

Maßnahme	Effekt auf GERD Parameter	Belegt durch	Empfehlung
Gewichtsabnahme	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH	Fallkontrollstudie	Für Patienten mit Übergewicht bzw. Gewichtszunahme in der letzten Zeit
Erhöhung des Kopfendes des Bettes	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH	RCT	Für Patienten mit nächtlichen Refluxbeschwerden
Vermeidung von Spätmahlzeiten	Verbesserte nächtliche Azidität	Fallkontrollstudie	Für Patienten mit nächtlichen Refluxbeschwerden
Rauchstopp Alkoholreduktion	Kein Effekt auf Symptome und ösophagealen pH	Fallkontrollstudie	Keine Therapie für GERD Symptome, allgemein gute Empfehlung
Verzicht auf Schokolade, Koffein, scharfe Speisen, Zitrusfrüchte, kohlenensäurehaltige Getränke	Keine spezifischen Studien durchgeführt	Keine Evidenz	Keine generelle Empfehlung; Rat zum Verzicht bei individueller Unverträglichkeit

### 2.2.3 Der nicht-endoskopierte Patient mit typischem Refluxsyndrom

Statement 36: Bei typischem Refluxsyndrom und unbekanntem Endoskopie-Befund soll die empirische Behandlung mit einem PPI in Standarddosis\* über 4 Wochen erfolgen.

\*Esomeprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg

#### Starker Konsens

Kommentar: Patienten mit behandlungsbedürftigem typischen Refluxsyndrom ohne Alarmzeichen oder Risikofaktoren (z.B. Gewichtsabnahme, Dysphagie, Blutungshinweise, Familienanamnese für Malignome des oberen Verdauungstraktes, langjährige schwere, insbesondere auch nächtliche Symptome) können ohne Endoskopie empirisch mit einem PPI in Standarddosis behandelt werden (25,28). Da zwischen Häufigkeit und Schweregrad der Symptome und dem endoskopischem Befund keine diskriminierende Korrelation besteht (29,30), kann in einer solchen Situation nicht zuverlässig auf das Vorhandensein bzw. den Schweregrad von Läsionen oder auch schon vorhandenen Komplikationen (z.B. Barrett-Ösophagus) in der Speiseröhre geschlossen werden. Eine volldosierte PPI-Therapie über 4 Wochen ist sowohl für Patienten mit NERD als auch für die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit erosiver Ösophagitis eine adäquate Therapie zur Symptomkontrolle und

Heilung etwaiger Läsionen. Darüber hinaus entspricht eine möglichst effektive Therapie mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt dem Patientenwunsch. In einer randomisierten Studie wurden 612 Patienten mit GERD Symptomen entweder empirisch mit 40 mg Esomeprazol über 4 Wochen behandelt oder endoskopiert mit nachfolgend 40 mg Esomeprazol für Ösophagitis-Patienten und 20 mg Esomeprazol für NERD-Patienten. Nach 4 Wochen war der Behandlungserfolg vergleichbar: 86,4% vs. 87,5% (31). In einer multizentrischen, offenen Studie wurden 2.156 Patienten mit Sodbrennen an mindestens 3 von 7 Tagen der vorangegangenen Woche mit 40 mg Esomeprazol behandelt. Nach 4 Wochen waren 88% der Patienten symptomfrei (32). In einer großen, randomisierten und doppelblinden Studie wurden 593 ambulante Patienten mit Sodbrennen über 20 Wochen behandelt. Verglichen wurden 30 mg Lansoprazol, 2x150 mg Ranitidin mit einem Step-down Regime bestehend aus 30 mg Lansoprazol für 8 Wochen und anschließend 2x150 mg Ranitidin und einem Step-up Regime bestehend aus 2x150 mg Ranitidin für 8 Wochen gefolgt von 30 mg Lansoprazol. Die durchgehende Lansoprazol-Behandlung war den anderen drei Behandlungsformen hinsichtlich Schwere des Sodbrennens und Anzahl von Tagen ohne Sodbrennen überlegen (33). In einem Cochrane Review wurden 15 randomisierte Studien zur empirischen Therapie von Refluxsymptomen identifiziert. In plazebokontrollierten Studien und im direkten Vergleich waren PPI wirksamer als H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Prokinetika (34).

Eine Reihe von Fragen im Zusammenhang mit der symptom-basierten Behandlung ist nicht ausreichend geklärt. Dies betrifft beispielsweise die notwendige Dauer der Akuttherapie. Bei einer rein symptom-basierten Behandlung würde man die Therapie mit Eintritt der Symptomfreiheit beenden. Die Empfehlung einer vierwöchigen Therapie entspricht der aktuellen Studienlage. Darüber hinaus wird damit eine effektive Behandlung einer etwaig vorhandenen Ösophagitis bewirkt.

**Statement 37: Bei typischem Refluxsyndrom mit unbekanntem Endoskopie-Befund kann nach erfolgreicher Akuttherapie die Behandlung mit einem PPI in halber Standarddosis\* nach Bedarf (on demand) erfolgen.**

\*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 15 mg, Omeprazol 10 mg, Pantoprazol 20 mg, Rabeprazol 10 mg

### Konsens

Kommentar: Wird ein Patient mit typischem Refluxsyndrom unter einer vierwöchigen PPI-Therapie beschwerdefrei, gibt es mehrere Optionen: Beendigung der Therapie und Abwarten des Spontanverlaufs, Fortführen der Therapie unverändert oder mit Step-down auf eine niedrigere PPI-Dosis oder einen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>-RA) oder eine Bedarfstherapie mit einem PPI, die die Extremvarianten „keine Therapie bei anhaltender Symptomfreiheit“ und „kontinuierliche Dauertherapie“ einschließt. In der großen Studie von Howden et al (33) hat sich gezeigt, dass eine kontinuierliche PPI-Therapie wirksam und einem Step-down auf einen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten überlegen ist. In der Studie von Hansen et al (32) wurden die initial erfolgreich behandelten Patienten für die nächsten 6 Monate in 3 Gruppen randomisiert: Esomeprazol 20 mg kontinuierlich, Esomeprazol 20 mg nach Bedarf und Ranitidin 2x150 mg kontinuierlich. Am Ende der 6 Monate waren 82,2%,

75,4% und 33,5% der Patienten komplett bzw. sehr zufrieden mit ihrer Behandlung. Der niedrige Prozentsatz in der Ranitidin-Gruppe spiegelt die Ineffektivität der H<sub>2</sub>-RA in der Langzeitbehandlung wider, was durch eine Tachyphylaxie bedingt ist. Aufgrund der Größe der Studie war auch der Unterschied zwischen Esomeprazol kontinuierlich und nach Bedarf signifikant, klinisch aber eher von untergeordneter Relevanz. Die bedarfsadaptierte Therapie schnitt in der ökonomischen Analyse am besten ab (35).

Kristallisiert sich in der Erhaltungsphase ein hoher PPI-Bedarf heraus (z.B. jeden Tag 1 Tablette), empfiehlt sich eine Endoskopie. Begründung hierfür ist die Beobachtung in plazebokontrollierten Langzeitstudien, dass Patienten mit schwerer Ösophagitis (Los Angeles C, D) durch rasche Rezidive nach Absetzen einer PPI-Akuttherapie gekennzeichnet sind (36,37). Darüber hinaus steigt mit dem Schweregrad der Ösophagitis auch die Wahrscheinlichkeit eines (zusätzlichen) Barrett-Ösophagus (38).

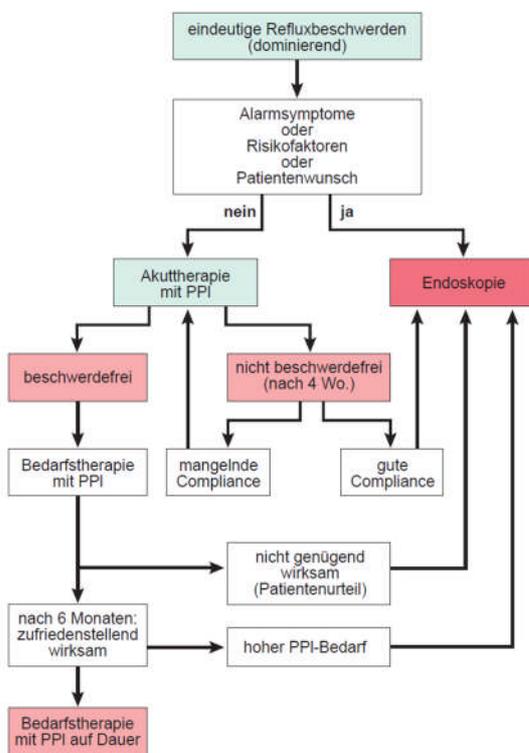


Abb. 1: Management-Algorithmus zur Abklärung und Therapie typischer Refluxbeschwerden (nach 28)

## 2.2.4 Der endoskopierte Patient mit typischem Refluxsyndrom und endoskopischem Normalbefund (NERD)

Statement 38: **Patienten mit einer NERD sollten mit einem PPI in halber Standarddosis behandelt werden.**

### Konsens

Statement 39: **Bei unzureichendem Ansprechen einer NERD auf eine vierwöchige PPI-Therapie (2.4.1.) können die Therapiedauer verlängert, die Dosis des PPI erhöht (bis max. 2x1 Standarddosis) und / oder der PPI gewechselt werden.**

### Starker Konsens

Statement 40: **Andere Medikamente (z.B. Antazida, H2-Rezeptorantagonisten) können im Einzelfall bei Patienten mit NERD eingesetzt werden, sind den PPI hinsichtlich der Wirksamkeit aber unterlegen.**

### Starker Konsens

Kommentar: Patienten mit NERD stellen pathophysiologisch eine heterogene Gruppe dar: Nur etwa die Hälfte der Patienten zeigt einen pH-metrisch fassbaren pathologischen Säurereflux, bei den anderen Patienten fällt die pH-Metrie normal aus. In der letztgenannten Patientengruppe haben etwa ein Drittel einen hypersensitiven Ösophagus, das heißt sie nehmen physiologische Refluxepisoden wahr, und zwei Drittel leiden an sogenanntem funktionellem Sodbrennen, das heißt die Beschwerden sind unabhängig von Refluxereignissen (39). Dies erklärt, dass Patienten mit NERD hinsichtlich der Symptome schlechter auf eine PPI-Therapie ansprechen als Patienten mit Refluxösophagitis. In einem systematischen Review betrug der therapeutische Gewinn gegenüber Placebo nach 4 Wochen Therapie mit einem PPI bei NERD-Patienten 27,2% und bei Ösophagitis-Patienten 48,0% ( $p < 0,0001$ ) (40). Fasst man die Definition einer NERD enger, d.h. betrachtet nur Patienten mit negativer Endoskopie und positivem Testergebnis der pH-Metrie, dann ist auf der Basis einer aktuellen Metaanalyse der symptomatische Effekt bei Patienten mit NERD und Ösophagitis vergleichbar (41).

In der medikamentösen Akuttherapie der NERD sind PPI anderen Therapieprinzipien (H2-Rezeptorantagonisten, Prokinetika) hinsichtlich des primären Therapieziels Symptombefreiung überlegen (34). Bis zu einem gewissen Grad spielt das Ausmaß der Säurehemmung eine Rolle für die Symptombefreiung. So ist beispielsweise Omeprazol 20 mg wirksamer als 10 mg und auch als 150 mg Ranitidin (39). Eine Steigerung über 20 mg Omeprazol-Äquivalent hinaus erscheint dagegen nicht generell sinnvoll, wie drei große, randomisierte und doppelblinde Studien mit 20 mg Omeprazol, 20 mg Esomeprazol und 40 mg Esomeprazol gezeigt haben (42). Ausgenommen von dieser Feststellung sind möglicherweise Patienten mit hypersensitivem Ösophagus, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie von einer hochdosierten Omeprazol-Therapie profitierten (43).

Die Initialtherapie wird für zumeist für 2-4 Wochen empfohlen (39). Es ist aber unklar, ob Patienten, die z.B. nach 3 Tagen beschwerdefrei sind, tatsächlich von einer länger andauernden Therapie profitieren. Da es theoretisch denkbar ist, dass die pathophysiologischen Mechanismen auf Mukosaebene, die in die Symptommgenerierung involviert sind (z.B. Inflammation, Zunahme von Nervengeflechten und Rezeptoren, Dilatation der Interzellularspalten), länger zur Restitution benötigen als die Symptombefreiung selbst, erscheint eine von der Studienlage abweichende Empfehlung nicht angebracht (44). Experimentell kann man auch zeigen, dass repetitive Säureinfusionen in der Speiseröhre zu anhaltender Hypersensitivität führen (45).

Bei unzureichender Symptomkontrolle nach 4 Wochen kann die Therapiedauer verlängert werden (46). Weitere Optionen sind die Erhöhung der PPI-Dosis auf 2x1 Standarddosis oder die Umstellung auf einen anderen PPI (47). Hierdurch wird dem individuell unterschiedlichen Ansprechen auf verschiedene PPI Rechnung getragen (48).

Daten zur Effektivität von Antazida bei Patienten mit NERD fehlen. Sie wurden und werden oftmals zur zusätzlichen symptomatischen Behandlung sowohl in den Verum- als auch in den Placeboarmen kontrollierter Studien eingesetzt. Auch der Placeboeffekt ist nicht zu unterschätzen: In einer Metaanalyse lag er bei NERD-Patienten bei 18,31% (49). Antazida sind aber, insbesondere wenn sie in größeren Mengen eingenommen werden, nicht nebenwirkungsfrei. Gegen eine gelegentliche Einnahme bei sporadischen Beschwerden bestehen keine Einwände (2,25).

**Statement 41: Die Auswahl der Langzeitstrategie bei Patienten mit NERD sollte sich nach dem Verlauf der Symptomatik richten.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 42: NERD-Patienten, die initial auf eine PPI-Therapie angesprochen haben, sollten mit einer Bedarfstherapie eines PPI behandelt werden.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 43: Bei schubweisem Verlauf der Symptomatik mit längeren beschwerdefreien Intervallen kann eine intermittierende Therapie (Wiederholung der initial erfolgreichen Therapie) erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 44: Eine Bedarfstherapie kann im Einzelfall bei klinischem Erfolg auch mit niederpotenten Medikamenten (Antazida, H2-Rezeptorantagonisten) erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Patienten mit NERD haben nur ein geringes Risiko, im Laufe der Zeit gravierende Komplikationen zu entwickeln. Aus diesem Grund steht die langfristige zufriedensstellende Kontrolle der Symptome mit Normalisierung der Lebensqualität und Erhalt der Arbeitsfähigkeit im Vordergrund. Theoretisch könnte man hierzu alle Patienten, die auf PPI

ansprechen, mit einer kontinuierlichen PPI-Dauertherapie behandeln. Dies würde für viele Patienten aber eine Übertherapie bedeuten, da ein signifikanter Anteil der Patienten kein oder nur selten ein Rezidiv der NERD erleidet (50,51). Als ökonomische Alternative zur kontinuierlichen Dauertherapie kommen intermittierende Therapiekurse oder eine rein bedarfsadaptierte Strategie, bei der der Patient im Falle von Symptomen oder Situationen, die typischer Weise Symptome auslösen, ein Medikament nimmt und die Therapie bei anhaltender Beschwerdefreiheit auch sofort wieder beendet (Abb. 2).

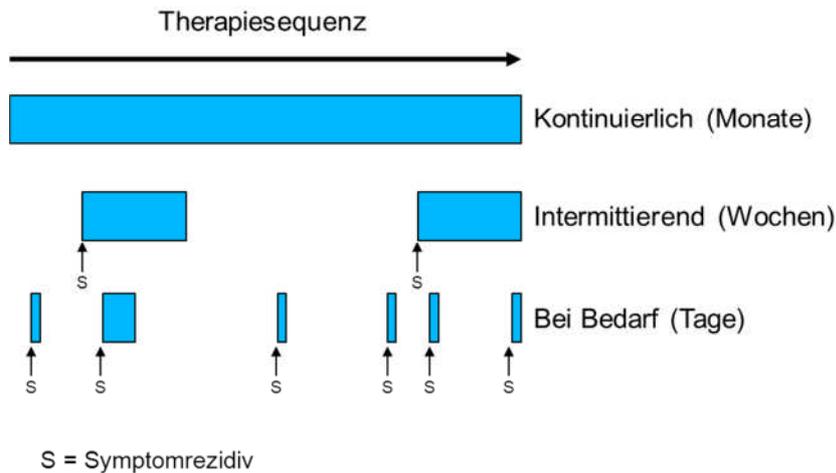


Abb. 2: Strategien zur Langzeittherapie der Refluxkrankheit (nach 52)

Die Bedarfstherapie wurde in einer Reihe sorgfältig kontrollierter Studien untersucht und in der klinischen Routine etabliert (39, 53, 54). Behandelt wurden jeweils Patienten, die unter einer Akuttherapie über 4-8 Wochen beschwerdefrei geworden waren. Primäres Ziel war die Therapiezufriedenheit mit dem Wunsch, diese Therapie fortzusetzen. In 5 plazebokontrollierten Studien gelang dies in 83% - 94% der Patienten mit 20 mg Omeprazol oder der halben Standarddosis eines anderen PPI. In den Plazeboarmen waren 48% bis 72% der Patienten mit der Therapie zufrieden (Antazida erlaubt). Hieraus errechnet sich eine NNT (number needed to treat) von 3-7. Eine kontrollierte Studie zur intermittierenden Therapie mit gesicherter NERD existiert bisher nicht. Bei Patienten mit symptomatischem Reflux (ohne endoskopische Abklärung) ist auch diese Strategie wirksam (55). Die Bedarfstherapie ist kosteneffektiv sowohl im Vergleich zu einer intermittierenden als auch zu einer kontinuierlichen PPI-Therapie (56).

In Studien wird oftmals der Therapieerfolg nur im Hinblick auf das Leitsymptom „Sodbrennen“ evaluiert. Daten der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass eine Regurgitation schwieriger zu behandeln ist. In einem systematischen Review bestätigte sich die unzureichende Berücksichtigung dieses Symptoms in der Mehrzahl der Studien. In sieben plazebokontrollierten Studien hatten PPI zwar einen signifikanten Effekt (17% über Plazebo), die Wirkung war aber um mehr als 20% schlechter als diejenige auf Sodbrennen. H2-RA und

Prokinetika zeigten in Vergleichsstudien mit PPI einen Effekt im Plazeboniveau (57). In einer großen, randomisierten und kontrollierten Studie mit 1.460 NERD-Patienten, die über 4 Wochen mit einem PPI oder einem P-CAP (potassium competitive acid blocker) behandelt wurden, klagten 53% der Patienten über eine schwere Regurgitation. Die Symptomatik sprach deutlich schlechter auf die Säureblockade an als das Sodbrennen (58). In einer Observationsstudie, die 134 Zentren in 6 europäischen Ländern einschloss, litten 12% - 13% der Refluxpatienten mit gut kontrolliertem Sodbrennen weiterhin an häufiger Regurgitation (59).

**Statement 45: Eine operative Therapie soll bei Patienten mit NERD ohne zweifelsfrei nachgewiesene Refluxgenese der Symptomatik nicht durchgeführt werden.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Pathophysiologie der NERD – Refluxbeschwerden ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen – ist komplex. Viele dieser Patienten haben Beschwerden, die nicht in Zusammenhang mit Refluxereignissen stehen (sog. funktionelles Sodbrennen). Dementsprechend kann eine Operation, die auf eine mechanische Beseitigung des pathologischen gastroösophagealen Refluxes abzielt, auch nur dann empfohlen werden, wenn die Refluxgenese der Symptome zweifelsfrei belegt wurde. Randomisierte und kontrollierte Studien zum Stellenwert der Antireflux-Chirurgie im langfristigen Behandlungskonzept der NERD liegen nicht vor.

**Statement 46: Therapieversagen sollte bei Patienten mit NERD dann festgestellt werden, wenn bei gesicherter Refluxgenese eine achtwöchige, von Arzt und Patient korrekt durchgeführte Therapie mit einem PPI nicht zu einer zufrieden stellenden Symptomkontrolle geführt hat.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Eine allgemein gültige Definition für ein Therapieversagen existiert nicht. Im Allgemeinen liegt ein Therapieversagen dann vor, wenn eine adäquat durchgeführte Therapie mit einem PPI in einfacher Standarddosis über 8 Wochen nicht zur adäquaten Symptomkontrolle führt (60,61). Davon abzugrenzen sind sog. PPI-refraktäre Refluxsymptome. Hierunter versteht man ein unzureichendes Ansprechen (<50%) des Leitsymptoms nach zumindest 12wöchiger Therapie mit der doppelten Dosis eines PPI (62). Gelegentlich wird zusätzlich auch noch der Begriff des „partiellen Ansprechens auf PPI“ benutzt. Hierunter versteht man eine Symptombesserung, ohne dass in Studien das Therapieziel maximal 1 Tag mit milder Symptomatik in der letzten Therapiewoche erreicht wurde (63).

**Statement 47: Bei Therapieversagen sollte eine differenzierte Diagnostik unter Einschluss einer Endoskopie mit Biopsie (Duodenum, Magen, Ösophagus) und funktioneller Diagnostik (pH-Metrie -Impedanzmessung) unter laufender PPI-Therapie erfolgen.**

### **Konsens**

**Statement 48: Die Behandlung der Therapieversager soll individualisiert unter Berücksichtigung der Untersuchungsbefunde erfolgen.**

**Starker Konsens**

**Statement 49: Trizyklische Antidepressiva (TAD) und Serotoninwiederaufnahme Hemmer (SSRI) können bei vermutetem bzw. nachgewiesenem hypersensitivem Ösophagus oder funktionellem Sodbrennen allein oder in Kombination mit einem PPI verordnet werden.**

**Starker Konsens**

**Statement 50: Eine Operation soll bei Patienten mit NERD und Therapieversagen nur dann erfolgen, wenn zweifelsfrei die Refluxgenese der persistierenden Symptome durch vollständige Funktionsdiagnostik belegt wurde.**

**Starker Konsens**

Kommentar: Unzureichendes Ansprechen auf eine PPI-Therapie (in einfacher Standarddosis) ist ein häufiges Phänomen. In einem systematischen Review wurden 19 Studien (hausärztliche Versorgung, Allgemeinbevölkerung) mit >30.000 Patienten identifiziert, die Symptompersistenz unter PPI Therapie berichteten (64). Die mittlere Quote lag in Abhängigkeit von der Art der Studie und dem untersuchten Leitsymptom zwischen 17% (Sodbrennen in nichtrandomisierten Studien in hausärztlicher Praxis) und 45% (Refluxbeschwerden in Observationsstudien in der hausärztlichen Versorgung und Allgemeinbevölkerung), in randomisierten und kontrollierten Studien persistierten belästigendes Sodbrennen in 28% und Regurgitation in 30%.

Das Ursachenspektrum eines Therapieversagens ist vielfältig und reicht von der falschen Diagnose über unzureichenden Medikamenteneffekt und Komorbiditäten bis hin zu nicht-saurem Reflux und funktionellem Sodbrennen (60,61). Dementsprechend sollte zunächst die Frage geklärt werden, ob und ggf. eine Refluxkrankheit nachgewiesen wurde. Liegt keine zuverlässige Diagnostik vor, sollte diese durchgeführt werden. Bei dann zweifelsfrei gesicherter Refluxkrankheit empfiehlt sich ein stratifiziertes Vorgehen (Abb. 3).

Ist eine GERD gesichert, sollte zunächst die Compliance mit der Medikation geprüft werden. In einer Populationsstudie nahmen nur noch 55% der Patienten nach einem Monat und 30% nach 6 Monaten den PPI wie verordnet ein (65). Allerdings verbessert sich die Compliance bei persistierender Refluxsymptomatik (66). Auch werden PPI häufig nicht korrekt, d.h. ca. 30 Minuten vor dem Frühstück, eingenommen (67). Bis zu einem Drittel der Patienten haben unter einer Therapie mit der Standarddosis eines PPI einen persistierenden Säurereflux (68,69). Unzureichende Dosierung, reduzierte Bioverfügbarkeit, sehr schneller Metabolismus und Erkrankungen mit erhöhter Säureproduktion sind mögliche Ursachen. Toleranzentwicklung wie bei den H<sub>2</sub>-RA spielt dagegen keine Rolle. Die antisekretorische Effektivität eines PPI kann durch die zweimal tägliche Gabe gesteigert werden (70). Eine (kostengünstige) Alternative ist der Wechsel auf einen anderen PPI (71). Gelingt auch mit der optimierten PPI-Therapie keine zufrieden stellende Symptomkontrolle, empfiehlt sich

eine funktionelle Diagnostik mit Impedanz-pH-Monitoring. Eine weitere empirische Therapie sollte nur dann erfolgen, wenn eine adäquate funktionelle Diagnostik nicht durchführbar ist oder seitens des Patienten abgelehnt wird.

Manche Patienten haben auch noch unter hochdosierter PPI-Therapie einen nächtlichen Säuredurchbruch. Dieser kann durch die zusätzliche Gabe eines H<sub>2</sub>-RA zur Nacht beseitigt werden. Aus diesem Grund wird von manchen Autoren versuchsweise eine solche Therapieerweiterung empfohlen (60). Auf der anderen Seite ist die Korrelation zwischen diesem pharmakologischen Befund und der klinischen Symptomatik schlecht (72). Darüber hinaus klingt die Wirkung von H<sub>2</sub>-RA aufgrund einer Tachyphylaxie oft schon nach wenigen Tagen ab.

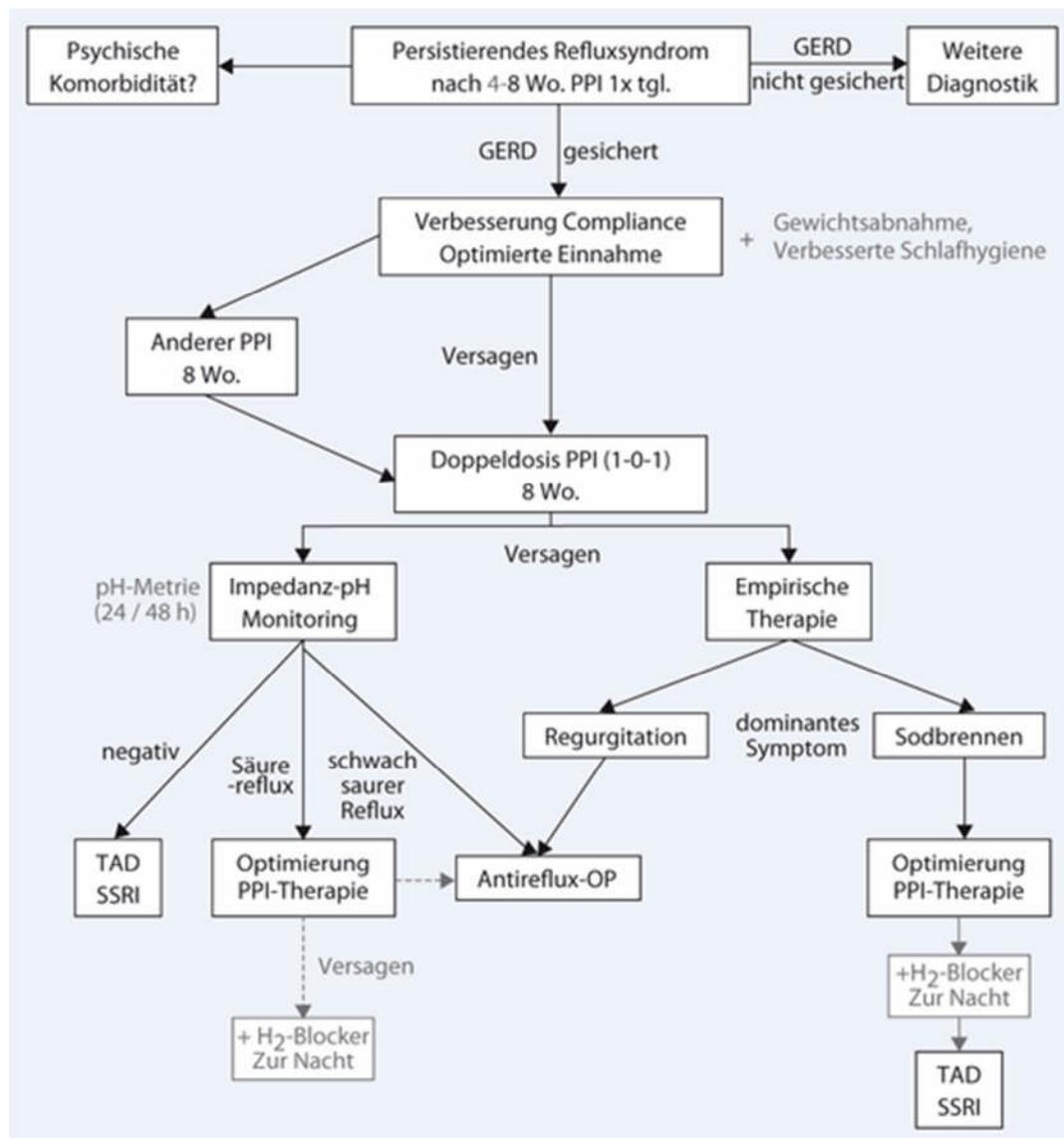


Abb. 3: Algorithmus zur Abklärung und Therapie persistierender Refluxbeschwerden unter PPI-Therapie (61)

Die pharmakologischen Möglichkeiten bei Versagen einer adäquaten PPI-Therapie sind gering. Baclofen hemmt die transienten Relaxationen des unteren Ösophagussphincters, hat aber gravierende Nebenwirkungen. Zwischenzeitlich wurden eine Reihe sogenannter Refluxblocker entwickelt. Der klinische Stellenwert einer „add-on“-Therapie bei unvollständigem Ansprechen einer PPI-Therapie scheint aber gering zu sein (73). Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können die Sensitivität der Ösophagusschleimhaut senken und werden deshalb bei hypersensitivem Ösophagus und funktionellem Sodbrennen empfohlen (60-62,74). In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 75 Patienten mit hypersensitivem Ösophagus über 6 Monate mit Citalopram 20 mg oder Plazebo behandelt. Nach 6 Monaten waren 61,5% der Patienten unter Citalopram beschwerdefrei verglichen mit 33,3% Response unter Plazebo ( $p=0,021$ ) (75). Zukünftig könnten weitere Therapieprinzipien in die Behandlung der PPI-refraktären NERD Bedeutung gewinnen. So konnte beispielsweise in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 15 gesunden Probanden gezeigt werden, dass Pregabalin (150 mg zweimal täglich) die Entwicklung einer ösophagealen Hypersensitivität nach Säureperfusion des distalen Ösophagus attenuiert (76). Eine Antireflux-Operation sollte nur dann durchgeführt werden, wenn zweifelsfrei die persistierende Symptomatik refluxbedingt ist. Insbesondere Patienten mit NERD haben schlechtere Ergebnisse nach Operation (77). Abgesehen davon zeigt die systematische Analyse der Literatur keine sicheren Prädiktoren für ein gutes oder schlechtes Resultat einer Antireflux-Operation (78).

### 2.2.5 Refluxösophagitis

**Statement 51: Eine leichte Refluxösophagitis (Los Angeles A/B) sollte über 4 Wochen, eine schwere Refluxösophagitis (Los Angeles C/D) über 8 Wochen mit einem PPI in Standarddosis behandelt werden.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Die endoskopisch sichtbare Refluxösophagitis ist – im Gegensatz zur NERD – im Regelfall mit einem pathologischen Säurereflux assoziiert. Dementsprechend sind Inhibitoren der Säureproduktion (PPI, H<sub>2</sub>-RA) in zahlreichen plazebokontrollierten Studien hinsichtlich Symptombefreiung und Heilung der Ösophagitis effektiv (79). PPI sind im direkten Vergleich wirksamer als H<sub>2</sub>-RA und sind daher die Therapie der Wahl (25,79). Die Symptombefreiung erfolgt mit PPI nach einer medianen Behandlungsdauer von 5-10 Tagen ohne gesicherte Abhängigkeit vom Schweregrad der Ösophagitis (7-9), wohl aber vom Ausmaß der Säurehemmung (80). In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass adipöse Patienten mit leichter Refluxösophagitis (Los Angeles A und B) hinsichtlich des symptomatischen Ansprechens von einer Doppeldosis Pantoprazol (2x40 mg) im Vergleich zur Standarddosis von 40 mg profitieren (81). Allerdings sind persistierende Refluxbeschwerden häufiger als eine persistierende Ösophagitis (7-9,82). Die Geschwindigkeit der Heilung einer Ösophagitis hängt vom Ausmaß der Säurehemmung, der Therapiedauer in Wochen und dem Schweregrad der Refluxösophagitis ab (7-9,80,82,83). Als pharmakologischer Surrogat-Marker gilt die Zeitdauer mit pH-Werten über 4 pro 24 Stunden.

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien wurden die zugelassenen Standarddosen der verschiedenen PPI untersucht und eine endoskopische Heilungskontrolle nach 4 Wochen und bei Nichtabheilung erneut nach 8 Wochen durchgeführt. Bei leichter Ösophagitis (Los Angeles A und B) wurden hohe Heilungsraten bereits nach 4 Wochen beobachtet, dagegen benötigen Patienten mit schwerer Ösophagitis (Los Angeles C und D) in relevantem Ausmaß eine achtwöchige Therapie. Da in der klinischen Routine eine Heilungskontrolle nicht zum Standard gehört, empfiehlt sich als pragmatisch eine aus den Studiendaten abgeleitete Therapiedauer orientiert am Schweregrad der Refluxösophagitis.

Die Frage, ob es zwischen einzelnen PPI klinisch relevante Unterschiede gibt, wird kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse randomisierter Studien (n=10) fanden sich geringe Vorteile von Esomeprazol gegenüber anderen PPI hinsichtlich der Symptombefreiung nach 4 Wochen (8% relative Zunahme) und der Ösophagitisheilung nach 8 Wochen (5% relative Zunahme) (84).

In plazebokontrollierten Studien waren H2-RA wirksamer als Plazebo und Antazida, allerdings ist die Wirkung deutlich schlechter als diejenige von PPI. In einem systematischen Review, das 9 randomisierte, kontrollierte Studien einschloss, persistierte die Ösophagitis bei 42% der Patienten nach 12 Wochen Therapie mit einem H2-RA verglichen mit 63% unter Plazebo (85). Antazida und Prokinetika haben keine gesicherte Wirkung auf die Ösophagitis (85).

**Statement 52: Bei leichter Refluxösophagitis (Los Angeles A/B) sollte nach Beendigung einer Akuttherapie mit zufrieden stellender Symptomkontrolle ein Auslassversuch erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 53: Die Langzeittherapie einer leichten Refluxösophagitis (Los Angeles A/B) mit einem PPI kann orientiert am klinischen Verlauf kontinuierlich, intermittierend oder nach Bedarf erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 54: Bei kontinuierlicher Langzeittherapie einer leichten Refluxösophagitis (Los Angeles A/B) mit einem PPI sollte durch schrittweise Dosisreduktion die symptomatisch minimal noch ausreichend wirksame PPI-Dosis ermittelt werden (step down).**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Der Langzeitverlauf einer Refluxösophagitis ist im Einzelfall nicht vorherzusehen. In kontrollierten Studien lag die Rezidivrate innerhalb der ersten 6 Monate bei 60% bis 70% (36,37). Da eine leichte Refluxösophagitis nur in wenigen Fällen im Laufe der Zeit progredient ist, genügt eine symptomadaptierte Strategie (14,16). Hierbei nimmt man in Einzelfällen trotz zufrieden stellender Symptomkontrolle ein Ösophagitis-Rezidiv in

Kauf (11). Auch in der Langzeittherapie ist das Ausmaß der Säurehemmung für die Remissionserhaltung der Ösophagitis relevant. So ist die Standarddosis eines PPI wirksamer als die halbe Standarddosis eines PPI und diese wiederum effektiver als ein H2-RA (86).

**Statement 55: Die Langzeittherapie einer schweren Refluxösophagitis (Los Angeles C/D) sollte unmittelbar im Anschluss an eine (erfolgreiche) Akuttherapie mit Versuch der PPI-Dosisreduktion im Verlauf beginnen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die schwere Refluxösophagitis kann Ausgangspunkt von Komplikationen wie Blutung und Stenose sein. Darüber hinaus beobachtete man in kontrollierten Studien ca. 90% Rezidive innerhalb der ersten Wochen nach Absetzen einer initial erfolgreichen Heilungstherapie mit einem PPI (36,37). Auf diese Erfahrungen stützt sich das Prinzip, eine Langzeittherapie direkt im Anschluss an eine Akuttherapie zu empfehlen (Abb. 4). Auf der Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie genügt eine symptomgesteuerte PPI-Therapie nicht, eine Remission der Ösophagitis aufrecht zu erhalten (11). Auch im Langzeitverlauf sind das Ausmaß der Säuresekretionshemmung sowie der Schweregrad der Refluxösophagitis gemäß der Los Angeles-Klassifikation Prädiktoren für den Therapieerfolg (87-90). In einem Review wurden die Daten aus 4 klinischen Vergleichsstudien korreliert mit den Daten pharmakologischer Studien, die die intragastrale Azidität unter verschiedenen PPIs untersuchten. Es ergab sich eine inverse, nicht-lineare Korrelation zwischen der Zeit mit pH-Werten über 4 im Magen und dem Remissionserhalt der Ösophagitis (91).

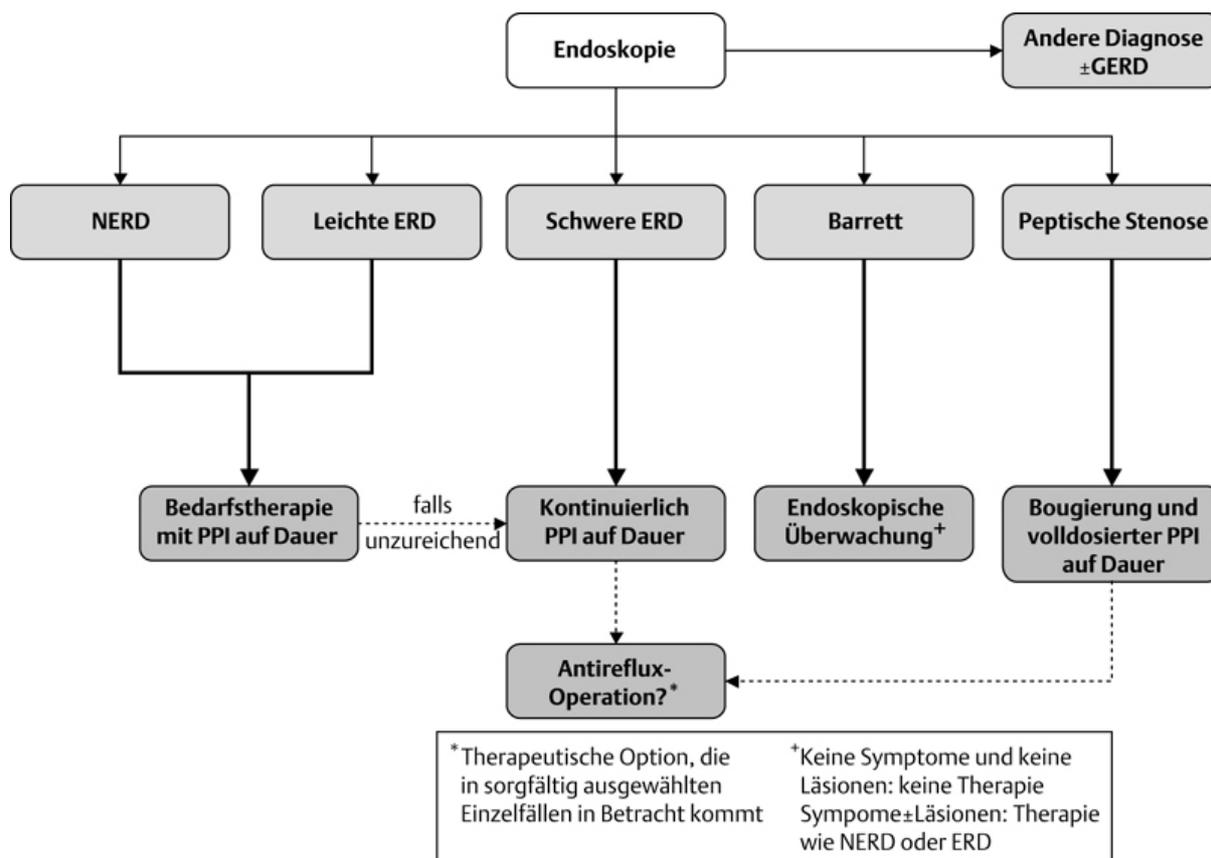


Abb. 4: Algorithmus zum Langzeit-Management der GERD in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund (28)

Statement 56: **Bei langfristig stabiler Remission (z.B. 1 Jahr) unter einer kontinuierlichen PPI-Therapie kann ein Auslassversuch erfolgen.**

#### Starker Konsens

Statement 57: **Bei Absetzen eines PPI kann eine graduelle Dosisreduktion zur Vermeidung eines symptomatischen Säurerebounds erfolgen.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Etwa 80% der Patienten mit Refluxösophagitis erleiden innerhalb der ersten 6-12 Monate nach erfolgreicher Akuttherapie ein symptomatisches und/oder endoskopisches Rezidiv. Daten zur zeitlich unbefristeten Dauertherapie einer GERD mit Ösophagitis sind nur begrenzt vorhanden. Nahezu alle kontrollierten Therapiestudien sind auf 6-12 Monate begrenzt (50, 85, 86). Die längste kontrollierte Studie mit 497 Refluxösophagitis-Patienten erstreckte sich über 5 Jahre (92). Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass eine PPI-Therapie nicht nebenwirkungsfrei ist (s.u.).

Es gibt – trotz der Häufigkeit dieser Erkrankung – nur wenige Daten zum langfristigen spontanen Verlauf. Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass es sich bei der Mehrzahl der Patienten um eine chronische Erkrankung handelt. Bei Patienten mit „komplizierter

GERD“, definiert als Vorhandensein struktureller Ösophagusschäden wie Ösophagitis, Stenose und Barrett-Metaplasie, ist mit einer langfristigen Persistenz bei 65% der Patienten zu rechnen (50). Die globale Rezidivrate nach Absetzen einer Heilungstherapie lag in plazebokontrollierten Studien bei 75% (95%-KI 69-82%) mit einer Schwankungsbreite von 33-100% (50). In der längsten Studie, die in den USA mit systematischer Erfassung der Symptome und jährlichen Endoskopien durchgeführt wurde, betrug die Rezidivrate unter Plazebo innerhalb von 5 Jahren 63% oder anders ausgedrückt, 37% der Patienten blieben in stabiler Remission und benötigten keine Therapie (92).

Eine große populationsbasierte Studie in Norwegen hat gezeigt, dass im langfristigen Verlauf Symptome einer GERD bei einem substantiellen Anteil der Patienten auch spontan verschwinden (24). Eine H.pylori-Screening Studie mit zehnjährigem Follow-up bestätigt diese Daten. Von 549 Patienten mit Refluxsymptomen zu Beginn der Studie klagten 10 Jahre später nur noch 33% über derartige Beschwerden (93). Hierzu kann insbesondere auch eine Gewichtsabnahme beitragen (22).

Ein Auslassversuch scheint bei Patienten mit leichter Ösophagitis (Los Angeles A/B) risikoarm möglich zu sein, da eine große Observationsstudie über 5 Jahre gezeigt hat, dass unter einer hausärztlich gesteuerten GERD-Therapie nur wenige Patienten einen Progress zu höheren Stadien der GERD aufwiesen (14). Auch in einer großen monozentrischen Langzeitstudie mit 2.306 Patienten in den USA und einem mittleren Follow-up von 7,6 Jahren traten Komplikationen der GERD bei rein symptomgesteuertem Management nur sehr selten auf (16).

Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis (Los Angeles C/D) ist dagegen mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen, da im Regelfall eine stärkere Schädigung der Antirefluxbarriere vorliegt (36,37). Plazebokontrollierte Studien im Anschluss an eine erfolgreiche Akuttherapie mit einem PPI haben gezeigt, dass nahezu alle Patienten mit schwerer Ösophagitis innerhalb weniger Wochen ein Rezidiv erleiden (36,37). Bei komplizierter GERD (Blutung, Stenose) ist von einer Beendigung einer erfolgreichen Langzeittherapie abzuraten, da das Risiko einer erneuten Komplikation größer erscheint als das Risiko einer PPI-Therapie. Diese Einschätzung stützt sich auch auf die Beobachtung, dass die Inzidenz der peptischen Stenose nach Einführung der PPI deutlich abgenommen hat (94).

Plazebokontrollierte Studien haben gezeigt, dass bei gesunden Probanden das abrupte Absetzen eines PPI zu einem Säurerebound mit Auslösung dyspeptischer Beschwerden führen kann (95,96). Die Symptomatik kann z.T. Wochen anhalten und ist offensichtlich auf Patienten beschränkt, die nicht mit Helicobacter pylori infiziert sind. Das Risiko steigt mit der Dauer der vorangegangenen PPI-Therapie (97). Es ist bisher unklar, ob ein Säurerebound auch bei Patienten mit GERD klinisch relevant ist. In einer retrospektiven Auswertung einer kontrollierten Therapiestudie von HP-negativen Refluxösophagitis-Patienten ergaben sich keine Hinweise auf einen solchen Effekt, allerdings hat dieser Studienansatz auch nach Einschätzung der Autoren erhebliche Limitationen (98). Es ist auf der Basis der aktuell verfügbaren Daten naheliegend, bei missglücktem Auslassversuch mit raschem Wiederkehren der Symptome die Therapie ausschleichend zu beenden. Hierzu gibt es Daten einer kontrollierten Studie, die allerdings nur einen nicht signifikanten Trend zu einer höheren Erfolgsrate zeigte (99). Ein Step-down auf einen H2-RA mit der Absicht, einen Säurerebound

zu umgehen, kann nicht empfohlen werden, da diese Substanzgruppe selbst mit einer erheblichen Säurehypersekretion nach Absetzen assoziiert ist (100).

**Statement 58: Eine asymptomatische leichte Refluxösophagitis (Los Angeles Grad A oder B) kann medikamentös wie eine symptomatische Form behandelt werden.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 59: Eine asymptomatische schwere Refluxösophagitis (Los Angeles Grad C oder D) soll wie eine symptomatische schwere Refluxösophagitis behandelt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Auf der Basis einer populationsbasierten Studie mit Endoskopie hat 6% der erwachsenen Bevölkerung in Schweden eine asymptomatische Refluxösophagitis (101) In einer koreanischen Studie mit retrospektiver Datenauswertung von Check-up-Untersuchungen zeigte die weit überwiegende Mehrzahl der Personen mit asymptomatischer Refluxösophagitis (Grad I oder II nach modifizierter Savary-Klassifikation) im Follow-up eine Besserung oder einen unveränderten Befund, 3,7% zeigten eine Progression (102). Abgesehen von dieser Studie liegen weder relevante wissenschaftliche Daten zum Spontanverlauf noch zur Therapie einer asymptomatischen Refluxösophagitis vor. Beschwerdefreiheit ist ein wesentlicher Grund für eine unzureichende Therapieadhärenz (103). In Ermangelung wissenschaftlicher Daten erscheint es aktuell ratsam, die Empfehlungen bei symptomatischer Refluxösophagitis auch auf die asymptomatische Variante zu übertragen. Studien in diesem Feld sind dringend erforderlich.

**Statement 60: Unter einem Therapieversagen versteht man bei Patienten mit Refluxösophagitis eine unzureichende Symptomkontrolle und / oder eine nicht heilende Ösophagitis nach 8 Wochen PPI in einfacher Standarddosis und weiteren 8 Wochen in doppelter Standarddosis (1-0-1).**

#### **Konsens**

Kommentar: Hierzu gibt es keine allgemein gültige Definition. Unter einer Standarddosis eines PPI heilen leichte Refluxösophagitiden (Los Angeles A/B) in nahezu allen Fällen innerhalb von 8 Wochen ab, bei schwerer Refluxösophagitis ist aber je nach PPI und Schweregrad der Ösophagitis (C oder D) in 15-35% der Fälle mit einer persistierenden Refluxösophagitis zu rechnen wie ein systematisches Review der Literatur ergab (104). Nach klinischer Erfahrung ist sowohl eine Intensivierung einer PPI-Therapie als auch eine Verlängerung der Therapiedauer in vielen Fällen geeignet, noch eine Heilung der Ösophagitis zu bewirken.

**Statement 61: Bei Versagen einer PPI-Therapie sollte eine Klärung der Therapieresistenz durch Endoskopie mit Biopsie und Funktionsdiagnostik erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 62: Bei zufrieden stellender Symptomkontrolle und Persistenz einer leichten Refluxösophagitis kann die Therapie unverändert fortgesetzt werden.**

**Starker Konsens**

**Statement 63: Bei unzureichender Symptomkontrolle und / oder Persistenz einer schweren Refluxösophagitis sollte die Therapie nach Überprüfung der Adhärenz anhand der Untersuchungsergebnisse optimiert werden**

**Starker Konsens**

Kommentar: Es gibt keine kontrollierten Studien, die das Vorgehen bei therapierefraktärer Refluxösophagitis nach der Definition evaluiert haben. In Analogie zu den Empfehlungen zum Langzeitmanagement der erosiven Refluxösophagitis kann das Fortbestehen einer leichten Ösophagitis (Los Angeles A und B) bei zufrieden stellender Kontrolle der Symptome toleriert werden, dagegen birgt eine persistierend schwere Ösophagitis (Los Angeles C und D) das Risiko gravierender Komplikationen in sich. Auch fortbestehende Symptome mit Beeinträchtigung der Lebensqualität sind nicht akzeptabel.

Bei persistierender Refluxösophagitis sollte, insbesondere wenn keine belästigenden Symptome vorliegen, die Compliance überprüft und die Einnahme optimiert werden. Darüber hinaus ist eine Gewichtsabnahme bei Übergewicht empfehlenswert (Abb. 5). Die explorative Analyse einer kontrollierten Therapiestudie von 113 Patienten mit schwerer Refluxösophagitis (Los Angeles C und D) in Taiwan ergab, dass Übergewicht ein unabhängiger Prädiktor für eine Heilung der Ösophagitis war und dass eine Gewichtsabnahme von  $>1,5 \text{ kg/m}^2$  die Heilungsrate im weiteren Verlauf signifikant erhöhte (106). Bei anhaltender Therapieresistenz kann im Einzelfall die zusätzliche Verordnung eines weiteren Therapieprinzips (H<sub>2</sub>-RA zur Nacht, Refluxblocker vom Typ des Baclofen, Prokinetikum) erwogen werden, ohne dass es für diese Empfehlung unterstützende Studiendaten gibt. Bei unzureichender Symptomkontrolle oder persistierend schwerer Ösophagitis ist im nächsten Schritt eine eingehende diagnostische Klärung der Therapieresistenz angezeigt. Das weitere Vorgehen – einschließlich Prüfung der Operationsindikation – erfolgt dann individuell unter Berücksichtigung der erhobenen Befunde (z.B. Überprüfung der Compliance, korrekter Einnahmemodus, weitere Dosissteigerung des PPI, Kombinationstherapie aus PPI + zweites Therapieprinzip, Antirefluxoperation).

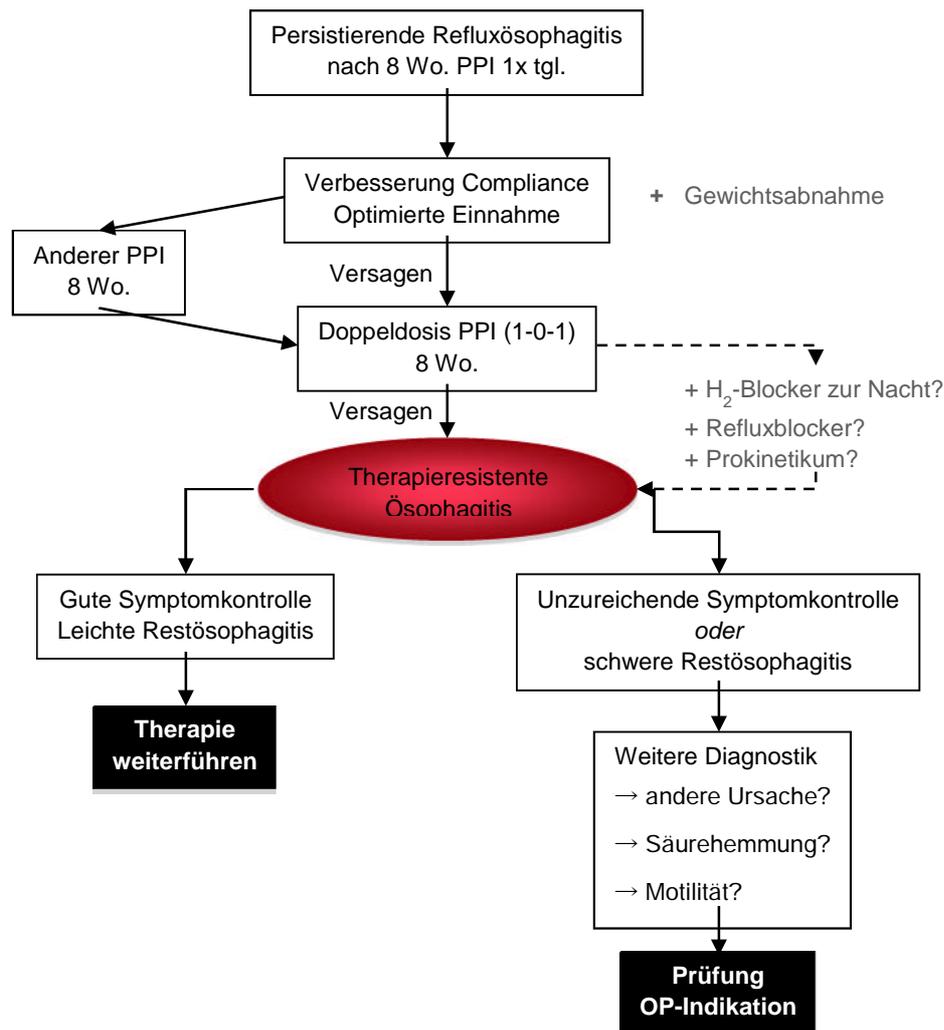


Abb. 5: Algorithmus zum stratifizierten Vorgehen bei therapieresistenter Refluxösophagitis (nach 105)

## 2.2.6 Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom

Statement 64: Ein Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom sollte initial mit einem PPI in doppelter Standarddosis (1-0-1) für 2-4 Wochen behandelt werden.

**Starker Konsens**

Kommentar: Thoraxschmerzen, die von einem ischämischen Herzschmerz klinisch nicht zu unterscheiden sind, können Symptom einer GERD sein, ohne dass typische Refluxsymptome wie Sodbrennen oder Regurgitation vorliegen (107). Eine Probetherapie mit einem PPI bei vermutetem Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom ist zur Diagnostik mit akzeptablen Gütekriterien geeignet wie zwei unabhängige Metaanalysen gezeigt haben (108,109). Diese sollte zumindest über 2 Wochen durchgeführt werden (110). In einem systematischen Review zur Therapie des nichtkardialen Thoraxschmerzes fanden Hershcovici et al. neben 4 unkontrollierten Studien 8 randomisierte, kontrollierte Studien mit einer PPI-Therapie (111). Die Studien waren überwiegend klein. Basierend auf dieser begrenzten Datenlage schlussfolgerten die Autoren, dass eine Therapie mit einer Doppeldosis eines PPI (1-0-1) für zumindest 8 Wochen erfolgen sollte. Die Empfehlung zur achtwöchigen Therapie basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen einer großen Studie mit 599 Patienten in hausärztlicher Praxis, die über 4 Wochen mit 2x40 mg Esomeprazol behandelt wurden. In dieser Studie war eine bekannte oder von der Symptomatik zu vermutende Refluxkrankheit ein Ausschlusskriterium (112). Unter diesen Bedingungen war die PPI-Therapie zwar wirksamer als Plazebo, der Unterschied war mit 33,1% vs. 24,9% Schmerzbefreiung ( $p=0.035$ ) gering. In einem systematischen Review fanden Kahrilas et al. 6 randomisierte und kontrollierte Studien, in denen eine GERD durch Endoskopie und/oder pH-Metrie gesichert bzw. ausgeschlossen wurde (113). Die Dauer der Therapie betrug 1, 2, 4 oder 8 Wochen. PPIs waren wesentlich wirksamer als Plazebo bei gesicherter GERD, während der Response bei Patienten ohne GERD im Plazeboniveau lag. Eine weitere wesentliche Feststellung war, dass die Beschwerden sich zwar besserten, zumeist aber nicht vollständig beseitigt wurden.

Von besonderer klinischer Relevanz ist, dass auch Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit von einer PPI-Therapie hinsichtlich ihrer Thoraxschmerzen profitieren können (114). Daraus folgt, dass bei unklaren Thoraxschmerzen ein Ansprechen auf eine PPI-Probetherapie eine koronare Herzkrankheit nicht ausschließt.

**Statement 65: Die Notwendigkeit einer Langzeittherapie des Reflux-Thoraxschmerz-Syndroms sollte zwischen Arzt und Patient diskutiert werden. Zu berücksichtigen sind Schwere und Häufigkeit der Symptome sowie ihre subjektive (emotionale) Bewertung.**

#### **Starker Konsens**

**Statement 66: Die Langzeittherapie des Reflux-Thoraxschmerz-Syndroms sollte bei klinischer Notwendigkeit mit einem PPI erfolgen. Eine schrittweise Dosisreduktion kann nach erfolgreicher Initialtherapie mit einem PPI in doppelter Standarddosis versucht werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Langzeitstudien zur Therapie des Reflux-Thoraxschmerz-Syndroms liegen nicht vor, so dass keine evidenzbasierten Empfehlungen gegeben werden können. Liegt das Ergebnis einer Endoskopie vor Therapie vor, so kann der dort erhobene Befund (keine

Läsion, leichte oder schwere Refluxösophagitis) für die Therapieempfehlungen berücksichtigt werden.

## 2.2.7 Schlafstörungen

Gibt es Schlafstörungen ohne nächtliche Refluxbeschwerden?

**Statement 67: Säurereflux ohne typische Refluxbeschwerden kann mit Schlafstörungen assoziiert sein.**

### Konsens

Kommentar: Epidemiologische Fallkontrollstudien zeigen eine überzufällige Assoziation zwischen Schlafstörungen und GERD. Reflux kann zu Schlafstörungen führen, Schlafstörungen können ihrerseits aber auch gastrointestinale Störungen einschließlich Reflux provozieren bzw. aggravieren (115). Bislang wurde angenommen, dass Reflux während einer stabilen Schlafphase auftritt und dies dann zum Aufwachen führt. In einem systematischen Review analysierten Dent et al. alle Studien, die sich mit den Pathomechanismen der Schlafstörungen im Rahmen einer GERD beschäftigten (116). Danach scheint es eher so zu sein, dass der Reflux in Phasen der Aktivierungen des ZNS mit oder ohne Aufwachen auftritt und dann über eine verzögerte Clearance des Refluats zu Schlafstörungen führt.

**Statement 68: Schlafmittel (Zolpidem) können zu einer Verschlechterung des nächtlichen Refluxes führen.**

### Starker Konsens

Kommentar: In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie mit 16 GERD-Patienten und 8 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass Zolpidem den Effekt einer Säureexposition der Speiseröhre auf Aktivierungen des ZNS signifikant reduziert. Darüber hinaus wurde sowohl bei Refluxpatienten als auch bei Kontrollen eine deutliche Verlängerung der Säureexpositionszeit der Speiseröhre beobachtet (117).

**Statement 69: Die Akutbehandlung von Schlafstörungen im Rahmen einer GERD sollte über 4 Wochen mit der Standarddosis eines PPI durchgeführt werden.**

### Starker Konsens

Kommentar: In einem systematischen Review wurden 8 randomisierte, plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer PPI-Therapie bei refluxassoziierten Schlafstörungen identifiziert (118). Sieben der 8 Studien mit Patientenzahlen von 15 bis 642 zeigten eine signifikante Überlegenheit von PPI gegenüber Plazebo. Die kleinste Studie zeigte keinen Effekt (119). Sie wurde mit 2x40 mg Esomeprazol durchgeführt und hatte als Besonderheit eine „Provokationsmahlzeit“ 1 Stunden vor dem Schlafengehen. In zwei Studien wurde eine Polysomnographie durchgeführt ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Verbesserung unter PPI. In 4 der 8 Studien erfolgte die PPI-Einnahme in Standarddosis morgens, in 3 Studien in doppelter Dosis morgens und abends, und in einer Studie wurde der

Einnahmezeitpunkt bei einmal täglicher Gabe nicht angegeben. Die 3 mit Abstand größten Studien setzten den PPI morgens (vor dem Frühstück) ein. Die Studien waren hinsichtlich ihres Designs so heterogen, dass eine Metaanalyse zur Abschätzung des Therapieeffekts nicht sinnvoll erschien. Die Therapiedauer schwankte zwischen 2 und 8 Wochen. In einer großen, randomisierten Studie in hausärztlichen Praxen hatten von 1.388 Patienten mit GERD 825 Schlafstörungen. Sie wurden randomisiert entweder über 4 Wochen unverändert weiterbehandelt oder auf 20 mg oder 40 mg Esomeprazol umgestellt. Schlafstörungen persistierten bei 55% der Patienten mit unverändertem Management und bei 22,5% der Patienten unter PPI entsprechend einer NNT von 3 (120). Die Abnahme der Schlafstörungen war mit einer signifikanten Besserung der Lebensqualität assoziiert.

Nicht gleichzusetzen mit Schlafstörungen im Rahmen der GERD ist die schlafassoziierte GERD als klinische Entität. Viele GERD-Patienten haben (auch) nächtliche Refluxbeschwerden bzw. nächtlichen Reflux. Patienten mit nächtlichem Sodbrennen haben häufiger eine kompliziertere Erkrankung mit Neigung zu Ösophagitis und respiratorischen Komplikationen als Patienten, die nur tagsüber Sodbrennen haben (121).

**Statement 70: Die Langzeittherapie von Schlafstörungen im Rahmen einer GERD kann durch Fortsetzung der erfolgreichen Akuttherapie durchgeführt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Kontrollierte Daten zur Langzeittherapie von Schlafstörungen liegen nicht vor. In der ProGERD-Studie wurden 4.597 von initial 6.215 Refluxpatienten über 5 Jahre in hausärztlicher Betreuung nachbeobachtet mit jährlicher Überprüfung des QOLRAD, der auch die Dimension Schlafstörungen enthält. Im Vergleich zur Eingangsuntersuchung gaben 61% der Patienten eine Besserung ihrer Schlafstörungen an, 35% keine Veränderung und 4% eine Verschlechterung (122).

#### **2.2.8 Schwangerschaft**

**Statement 71: Die Indikation zur medikamentösen Therapie der GERD in der Schwangerschaft kann den gleichen Regeln folgen wie bei Patientinnen ohne Schwangerschaft.**

#### **Konsens**

Statement 72:

**(a) Vor einer medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft soll eine eingehende Aufklärung über Nutzen und Risiko sowie therapeutische Alternativen erfolgen.**

**(b) Die Initialtherapie in der Schwangerschaft kann bei leichter Symptomatik mit einem Antazidum erfolgen.**

**(c) Bei schwerer Symptomatik oder unzureichendem Effekt einer Antazidatherapie in der Schwangerschaft können ein H2-Rezeptorantagonist oder ein PPI in Standarddosis verordnet werden.**

**Starker Konsens**

**Statement 73: Eine in der Akuttherapie wirksame Therapie in der Schwangerschaft mit einem H2-Rezeptorantagonist oder einem PPI sollte bei klinischem Bedarf fortgeführt werden.**

**Starker Konsens**

**Statement 74: Spezifische Risiken einer H2-Rezeptorantagonist- bzw. PPI-Behandlung in der Schwangerschaft sind bisher nicht gesichert, können aber auch nicht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.**

**Konsens**

Kommentar: Gastrointestinale Komplikationen sind in der Schwangerschaft häufig. Dies betrifft insbesondere die GERD, an der zwischen 40% und 85% der Schwangeren leiden (123). Die Erkrankung kann zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftreten und reicht von gelegentlichen, tolerablen Refluxbeschwerden bis hin zu gravierenden Läsionen der Speiseröhre. In einer prospektiven Longitudinalstudie in Deutschland mit 510 Schwangeren klagten 26,1% der Frauen im 1. Trimenon, 36,1% im 2. Trimenon und 51,2% im 3. Trimenon über GERD-Symptome. Eine medikamentöse Behandlung erfolgte bei 12,8% im 1., 9,1% im 2. und 15,7% im 3. Trimenon (124).

Kontrollierte Studien werden in der Schwangerschaft nur sehr selten durchgeführt. Nur Ranitidin wurde in einer doppelblinden, plazebokontrollierten, dreifach Crossover-Studie bei Schwangeren (n=20, mindestens 20. Woche), die nicht auf Allgemeinmaßnahmen und Antazida ansprachen, untersucht. Ranitidin 2x150 mg war hinsichtlich Symptomen und Antazidaverbrauch wirksam (125). Üblicherweise werden Step-up Strategien in folgender Reihenfolge zum Management von Refluxsymptomen bzw. einer GERD in der Schwangerschaft empfohlen: Allgemeinmaßnahmen – Antazida/Alginate/Sucralfat – H2-RA – PPI (126-129). Diese basieren auf der Annahme, dass Antazida keine relevanten Effekte auf die ungeborenen Kinder haben und die umfangreichen Erfahrungen mit H2-RA sowohl im klinischen Alltag als auch in Fallkontrollstudien keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergeben haben. PPI werden generell mit großer Zurückhaltung in der Schwangerschaft verordnet. Es stehen mittlerweile aber eine Reihe von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Frage der Sicherheit von PPI in der Schwangerschaft zur Verfügung (130). Die Häufigkeit schwerer Anomalien war bei Einnahme eines PPI im 1. Trimenon nicht größer als bei unbehandelten Frauen. In einer Metaanalyse von 7 Studien (1.530 PPI-Konsumenten und 133.410 Kontrollen ohne PPI-Einnahme) fanden sich keine Hinweise auf relevante Schädigungen des Kindes, eine erhöhte Rate an Frühgeborenen oder Aborten (131). In einer großen Dänischen Kohortenstudie wurde bei 5.082 von 840.968 Lebendgeborene eine PPI-Exposition während der Schwangerschaft bzw. in den 4 Wochen vor der Konzeption registriert. PPI-Einnahme während des 1. Trimenons war nicht mit relevanten Fehlbildungen assoziiert (132). Eine weitere große Fallkontrollstudie aus Israel mit 1.186 PPI-Expositionen während des 1. Trimenons der Schwangerschaft ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine erhöhte Fehlbildungsrate, ebenso wirkte sich eine PPI-Einnahme im 3. Trimenon nicht im Hinblick auf Frühgeburten, perinatale Morbidität und Mortalität sowie

niedriges Geburtsgewicht aus (133). Auffällig war aber in der großen dänischen Studie eine Risikoerhöhung bei PPI-Einnahme in den letzten 4 Wochen vor der Konzeption – dies traf allerdings nicht für Omeprazol zu. Aus diesem Grund sollte Frauen, die eine Konzeption planen und einen PPI benötigen Omeprazol verordnet werden (134).

Die Empfehlungen der Hersteller einzelner PPI im Hinblick auf eine Anwendung in der Schwangerschaft lauten: Esomeprazol: nur mit Vorsicht; Lansoprazol: nicht empfohlen; Omeprazol: nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung; Pantoprazol: Kontraindikation; Rabeprazol: Kontraindikation (130).

## 2.2.9 Helicobacter pylori und GERD

Statement 75: **Bei Patienten mit GERD kann eine H.pylori-Diagnostik erfolgen.**

### Konsens

Sollte / muss bei Refluxkranken im Falle des Keimnachweises eine HP-Eradikation erfolgen?

Statement 76: **Im Falle eines HP-Nachweises soll die Indikation zur HP-Eradikation unabhängig vom Vorhandensein der GERD gemäß den Leitlinien der DGVS gestellt werden.**

### Starkere Konsens

Kommentar: Eine GERD hat gemäß S3-Leitlinie der DGVS keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine H. pylori-Eradikation (136). Gemäß dieser Leitlinie soll eine H. pylori-Diagnostik nur dann erfolgen, wenn aus einem positiven Resultat (Keimnachweis) auch therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollen. Die Europäische Helicobacter-Studiengruppe empfiehlt in ihrem aktuellen Konsensus-Report eine H. pylori-Eradikation vor Durchführung einer Langzeittherapie mit einem PPI, um einer Zunahme der Corpusgastritis und einer beschleunigten Atrophie-Entwicklung vorzubeugen (137).

## 2.2.10 PPI-Therapie

**Statement 77: Das Risiko einer Therapie mit einem PPI ist gering. Basierend auf Beobachtungsstudien kann ein leicht erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen der Atemwege und des Verdauungstraktes (einschließlich Clostridium difficile), eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen, Resorptionsstörungen (Vitamin B12), eine Hypomagnesiämie, Interaktionen mit anderen Medikamenten und eine beschleunigte Atrophieentwicklung einer unbehandelten HP-Gastritis angenommen werden.**

### Konsens

Kommentar: Da potentielle Risiken einer PPI-Langzeittherapie sehr selten sind, ist die Chance einer Erfassung in einer randomisierten, kontrollierten Studie damit sehr gering. Beobachtungsstudien sind mit dem Problem behaftet, dass sie nur eine Assoziation, nicht aber eine kausale Beziehung aufzeigen können.

Grundsätzlich muss zwischen vorhersehbaren Risiken, die sich aus der Pharmakokinetik und -dynamik der PPI erklären und unvorhersehbaren Risiken unterschieden werden.

### Atemwege

Eine Reihe von Studien hat das Risiko für eine ambulant erworbene Pneumonie untersucht. In einer aktuellen Metaanalyse, die 9 Studien mit 120.863 Patienten einschloss, fand sich eine moderate Risikoerhöhung für PPI-Konsumenten. Während bei einer Therapiedauer von >180 Tagen das Risiko nicht (mehr) erhöht war, wurden die stärksten Assoziationen bei einer Therapiedauer unter 30 Tagen (OR 1,65, 95%-Konfidenzintervall 1,25-2,19) und bei hochdosierter PPI-Therapie gesehen (137). Eine aktuelle Studie, die 4.238.504 Patienten mit Beginn einer NSAR-Therapie einschloss und PPI-Konsumenten (2,3%) mit Patienten ohne präventive Säurehemmung verglich kam zu dem Schluss, dass kein erhöhtes Risiko für eine ambulant erworbene Pneumonie unter PPI besteht (138).

### Gastrointestinale Infekte

Eine reduzierte Magensäureproduktion kann durch unterschiedliche Mechanismen das Risiko für bakterielle Infekte des Gastrointestinaltraktes erhöhen. In einer Metaanalyse fand sich für PPI-Konsumenten ein erhöhtes Risiko für akute gastrointestinale Infekte (OR 3,33, 95%-Konfidenzintervall 1,84-6,02) (139). In einem weiteren systematischen Review wurde diese Assoziation bestätigt. Unter PPI waren die adjustierten relativen Risiken für Salmonellen, Campylobacter und Clostridium difficile erhöht (140).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse fanden sich 47 Publikationen (37 Fallkontrollstudien und 14 Kohortenstudien), die für eine Betrachtung einer möglichen Assoziation zwischen PPI-Konsum und Clostridium difficile-Infektion (CDI) in Betracht kamen. Das Risiko für eine CDI war unter PPI erhöht (Odds ratio [OR] 1,65), allerdings ergaben sich Hinweise auf einen Publikations-Bias. Nach Korrektur resultierte eine

adjustierte Odds ratio von 1,51 (95%-Konfidenzintervall 1,26-1,83). Es errechnete sich für die Allgemeinbevölkerung eine NNH (number needed to harm) von 3.925 in einem Jahr (141). Im gleichen Jahr wurden drei weitere Metaanalysen publiziert, die übereinstimmend eine Risikoerhöhung für eine CDI unter PPI fanden. Das Risiko wird durch zusätzliche Gabe eines Antibiotikums verdoppelt (142-144). Die Datenlage bleibt trotz allem uneinheitlich (145). So fand beispielsweise eine populationsbasierte Studie keinen gesicherten Zusammenhang (146).

### **Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO)**

In einer Metaanalyse, die 11 Studien mit 3.134 Patienten einschloss, betrug die OR für eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms 2,282 (95%-Konfidenzintervall 1,238-4,205). Die Risikoerhöhung wurde insbesondere in Studien gesehen, die Dünndarmsekret kulturell untersuchten (147).

### **Frakturrisiko**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse fand sich eine moderate Erhöhung des Risikos für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen, nicht aber für Unterarmbrüche (148). Die Datenlage war inkonsistent mit signifikanter Heterogenität der Ergebnisse, auch ließ sich weder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung noch eine Abhängigkeit des Risikos von der Expositionsdauer ableiten. Aktuelle Analysen der Nurses Health Study zeigten eine Steigerung des Frakturrisikos unter PPI. Unter Inkorporation dieser Daten in eine aktualisierte Metaanalyse errechnete sich eine Risikoerhöhung um ca. 30% (149). Es ist bisher unklar, wie PPI zu einem erhöhten Frakturrisiko führen können. Die Resorption von Calciumcarbonat kann bei hohem pH reduziert sein, ansonsten ergaben sich pharmakologisch und klinisch keine Hinweise auf eine Calcium-Malabsorption unter PPI (130,150,151). Überzeugende Hinweise auf ein erhöhtes Osteoporoserisiko ergaben sich bisher nicht. In einer Populationsstudie in Kanada, die initial 8.340 Patientinnen einschloss und über 5-10 Jahre einschließlich Messung der Knochendichte nachbeobachtete, fand sich kein Hinweis auf eine Osteoporose-Entwicklung unter PPI (152), so dass über mögliche Mechanismen wie z.B. eine gestörte Reparatur von Mikrofrakturen spekuliert werden muss.

### **Vitamin B12**

Vitamin B12 wird durch Säure aus der Proteinbindung gelöst. Die Datenlage zur Entwicklung eines B12-Mangels unter PPI ist kontrovers (Johnson 2013). Bei mehrjähriger Einnahme kann aber ein Mangel insbesondere bei langsamen Metabolisierern (Polymorphismus des CP2C19 mit entsprechend intensiver PPI-Wirkung) nicht ausgeschlossen werden (153).

### **Magnesium**

In der Literatur finden sich eine Reihe (insgesamt <50) von Fallberichten einer ausgeprägten Hypomagnesiämie mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung unter PPI (Johnson 2013). Eine Metaanalyse zeigte, dass die Hypomagnesiämie zu jeder Zeit einer laufenden PPI-Therapie

auftreten kann, ein Klasseneffekt ist, in den Tagen nach Absetzen des PPI verschwindet und bei Reexposition zurückkehrt (154).

### **Interaktionen**

Clopidogrel ist ein Prodrug, das durch das Cytochrom 2C19 aktiviert werden muss. Über dieses Cytochrom werden auch PPI metabolisiert, so dass theoretisch eine Interaktion bei gleichzeitiger Einnahme im Sinne einer reduzierten Wirkung von Clopidogrel denkbar ist. Pharmakologische Untersuchungen bestätigten diesen Effekt (155). Die post hoc Analyse großer Studien ergab uneinheitliche Ergebnisse, wie Reviews und Metaanalysen aufzeigten (156-158). In einer großen, randomisierten und kontrollierten Multicenterstudie, in der Omeprazol mit Clopidogrel in einer Tablette gegeben wurde, konnte der präventive Effekt des PPI auf gastrointestinale Ereignisse bestätigt werden, Hinweise auf eine Erhöhung der kardiovaskulären Endpunkte ergaben sich nicht (159). In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie erhielten Patienten mit Ulkusanamnese und ischämischer Herz- oder Hirnerkrankung randomisiert über 6 Monate zum Clopidogrel 20 mg Esomeprazol (zeitversetzt) oder keine Schutztherapie. Der PPI führte zu einer signifikanten Reduktion der Ulkuszinzidenz, ein Effekt auf die Plättchenaggregation konnte nach 4 Wochen Therapie nicht gezeigt werden (160). Insgesamt besteht zusammenfassend wohl eine pharmakologisch messbare Interaktion, diese ist aber klinisch vermutlich irrelevant. Zur Reduktion potentieller Risiken empfehlen die Fachgesellschaften in einem Positionspapier einen PPI mit möglichst geringer Affinität zum Cytochrom 2C19 und die zeitlich versetzte Einnahme (161).

### **Beschleunigte Atrophie-Entwicklung bei H. pylori-Gastritis**

Unter den Bedingungen einer reduzierten Säuresekretion – unabhängig von der Ursache – kolonisiert H. pylori bevorzugt die Corpusschleimhaut des Magens mit der Konsequenz einer Zunahme der Corpusgastritis und gleichzeitiger Verbesserung der Antrumgastritis (162). Die stärkere Inflammation im Corpus führt zu einer weiteren Reduktion der Säureproduktion, wobei Zytokine wie Interleukin-1 $\beta$  offenbar eine wichtige Rolle spielen (163). Dies erklärt die konsistente Beobachtung, dass PPI in Anwesenheit von HP stärker wirksam sind als bei HP-negativen Personen oder bei Status nach HP-Eradikation. Die langfristigen Konsequenzen aus der Zunahme der Corpusgastritis werden seit mehr als 15 Jahren intensiv diskutiert. Anlass hierfür war eine Publikation von Kuipers et al (164), die zwei Kohorten von Refluxpatienten behandelt mit PPI-Dauertherapie oder Fundoplicatio verglichen und aus den Ergebnissen folgerten, dass eine PPI-Dauertherapie die Atrophieentwicklung bei bestehender HP-Infektion beschleunigt und damit evtl. das Magenkarzinomrisiko langfristig erhöht. Wesentliche Kritikpunkte dieser nicht randomisierten Studie waren der Vergleich von zwei Kohorten aus unterschiedlichen Populationen und auch ein unterschiedliches Durchschnittsalter der Patienten. Die Ergebnisse wurden in den Jahren danach nicht in überzeugender Weise bestätigt, aber auch nicht eindeutig widerlegt. In einer post hoc Analyse der randomisierten LOTUS-Studie, die eine PPI-Langzeittherapie mit Esomeprazol mit einer Fundoplicatio über 5 Jahre verglich, kam es unter PPI zu einer Verbesserung der Antrumgastritis bei HP-Infizierten, während Entzündungsgrad und –aktivität im Corpus konstant blieben ohne Zunahme von Atrophie und intestinaler Metaplasie (165).

## Leberzirrhose und spontane bakterielle Peritonitis

Patienten mit Leberzirrhose werden häufig mit einem PPI behandelt. In einer aktuellen Untersuchung, die 400 Patienten mit Leberzirrhose einschloss, erhielt ca. 40% der Patienten einen PPI (166). Säurehemmer (H<sub>2</sub>-Blocker, PPI) können als Risikofaktor für eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) angesehen werden. In einer aktuellen Metaanalyse wurden 8 Studien mit 3.815 Patienten analysiert (167). Das SBP-Risiko von Krankenhauspatienten wurde durch PPI erhöht (Odds ratio 3,15, 95%-Konfidenzintervall 2,09-4,74). Für H<sub>2</sub>-Blocker bestand ein nicht signifikanter Trend zu einem erhöhten Risiko (OR 1,71, 95%-KI 0,97-3,01). Es muss aber auch berücksichtigt werden, dass die vorliegenden Studien eine Reihe von methodischen Schwächen hatten, so dass ein abschließendes Urteil nicht gefällt werden kann (168). Ein erhöhtes Infektionsrisiko ist möglicherweise nicht auf die SBP begrenzt. In einer großen retrospektiven Fallkontrollstudie, die 1.268 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose einschloss, waren PPI mit einer beschleunigten Entwicklung schwerwiegender Infektionen assoziiert (adjustierte Hazard ratio: 1,66, 95%-KI 1,31-2,12) (169). Auf der Basis der vorliegenden Daten sollten PPI bei Patienten mit Leberzirrhose nur eingesetzt werden, wenn eine klare Indikation besteht (170). Beachtet werden muss auch, dass die Pharmakokinetik der einzelnen PPI in unterschiedlicher Weise durch eine Leberzirrhose beeinflusst werden mit der Notwendigkeit von Anpassungen der Dosierung (130).

## Literatur

1. 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
2. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S et al.. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 2005; 143; 163-194
3. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 618-627
4. Bytzer P. What makes Individuals with gastroesophageal reflux disease dissatisfied with their treatment? Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 816-822
5. Junghard O, Carlsson R, Lind T. Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease trials. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 1197-1799
6. King A, MacDonald C, Örn C. Understanding gastro-oesophageal reflux disease: a patient-cluster analysis. Int J Clin Pract 2008; 62: 1838-1843
7. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 575-583
8. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739-746
9. Richter JE, Kahrilas 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
10. Erichsen R, Robertson D, Farkas DK et al. Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with nonerosive reflux. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 475-480

11. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:183-191
12. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 470-480
13. Fullard M, Kang JY, Neild P et al. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 33-45
14. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care – the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 154-164
15. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett’s esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1946-1952
16. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 398-404 Hvid-Jensen N *Engl J med*
17. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus. *N Engl J med* 2011; 365: 1375-1383
18. Willich SN, Nocon M, Kulig M et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett’s mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 371-376
19. Hempel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 145: 199-211
20. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-649
21. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 827-843
22. Wu JC, Mui LM, Cheung CM et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883-889
23. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-971
24. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hyeem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: The HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 376-382
25. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328
26. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T et al. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 607-614
27. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1787-1795
28. Morgner-Miehlke A, Koop H, Blum AL et al. Abklärung und Therapie von Refluxbeschwerden. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 399-410
29. Kulig M, Nocon M, Vieth M et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 580-589
30. Dent J, Becher A, Sung J et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 863-873

31. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P et al. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 267-275
32. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H et al. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 665-671
33. Howden CW, Henning LM, 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
34. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P 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 of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub4
35. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms – a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 655-664
36. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole 20 mg 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* 2001; 96: 27-34
37. 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 oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927-935
38. Malfertheiner P, Lind T, Willich S et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD): report from the ProGORD study. *Gut* 2005; 54: 746-751
39. Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for non-erosive reflux disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 47-56
40. Dean BB, Gano Jr AD, Knight K et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 656-664
41. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 747-757
42. 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
43. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux – the "sensitive oesophagus". *Hut* 1997; 40: 587-590
44. Farre R, Fornari F, Blondeau K et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2010; 59: 164-169
45. Matthews PJ, Knowles CH, Chua YC et al. Effects of the concentration and frequency of acid infusion on the development and maintenance of esophageal hyperalgesia in a human volunteer model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 914-917
46. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJO, Barkun AN et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of „PPI-start“ and „H2-RA-start“ management strategies in primary care – the Cadet-HR study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 1189-1202

47. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 50-56
48. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 16-20
49. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 29-42
50. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 841-853
51. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74-88
52. Bruley des Varannes S, Coron E, Galmiche J-P. Short and long-term treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 905-921
53. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 642-653
54. Pace F, Tonini M, Pallotta S et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 195-204
55. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MS et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double-blinded controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *Br Med J* 1999; 318: 502-507
56. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with continuous omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 267-277
57. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1419-1425
58. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H et al. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 612-619
59. Kahrilas PJ, Howden CW, Wernersson B et al. Impact of persistent, frequent regurgitation on quality of life in heartburn responders treated with acid suppression: a multinational primary care study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1005-1010
60. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309
61. Labenz J, Feußner H. Therapieresistente Refluxkrankheit. *Gastroenterologe* 2009; 4: 393-402
62. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354
63. Bytzer P, Veldhuyzen van Zanten S, Mattson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 635-643
64. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 720-737
65. Hungin AP, Rubin G, O’Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br. J Gen Pract* 1999; 49: 463-464

66. Hungin PS, Hill C, Molloy-Bland M, Raghunath A. Systematic review: patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 109-116
67. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477
68. Bajbouj M, Becker V, Philip V et al. High-dose esomeprazole for treatment of symptomatic refractory gastroesophageal reflux disease – a prospective pH-metry/impedance-controlled study. *Digestion* 2009; 80: 112-118
69. Charbal S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 283-289
70. Wilder-Smith C, Röhss K, Bokelund Singh S et al. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1249-1256
71. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 50-56
72. Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1309-1316
73. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012; 61: 1501-1509
74. Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 7-13.
75. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AH et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662-1167
76. Chua YC, Ng KS, Sharma A et al. Randomised clinical trial: Pregabalin attenuates the development of acid-induced oesophageal hypersensitivity in healthy volunteers – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 319-326
77. Thibault R, Coron E, Sebille V et al. Antireflux surgery for non-erosive and erosive reflux disease in community practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 621-632
78. Ip S, Tatsioni A, Conant A et al. Predictors of clinical outcomes following fundoplication for gastroesophageal reflux disease remain insufficiently defined: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 752-758
79. Khan M, Santana J, Donnellan C et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2): CD003244
80. Katz PO, Johnson DA, Levine D et al. A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 443-447
81. Chen W-Y, Chang W-L, Tsai Y-C et al. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles Grades A and B. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1046-1052
82. Chiba N, de Gara J, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-1810
83. Edwards SJ, Lind T, Lundell L, Das R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis – a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 547-556
84. Gralinek IM, Dulai GS, Fennerty MB et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-1458

85. Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *Clinical Evidence* 2008; 06: 403
86. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, Sharma N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18; (2): CD003245
87. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ et al. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 993-1000
88. Earnest DL, Dorsch E, Jones J et al. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 238-243
89. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 803-811
90. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 333-341
91. Johnson DA, Katz PO, Levine D et al. Prevention of relapse of healed reflux esophagitis is related to the duration of intragastric pH > 4. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 475-478
92. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive and ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 193-202
93. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 323-331
94. Ruigomez A, Rodriguez LAG, Wallander M-A et al. Esophageal stricture: incidence, treatment patterns, and recurrence rate. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2685-2692
95. Niklasson A, Lindström L, Simren M et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1531-1537
96. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80-87
97. Hunfeld N, Geus W, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 39-46
98. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez C. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1953-1960
99. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945-954
100. El-Omar E, Banerjee S, Wirz A et al. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 355-359
101. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275-285
102. Son JI, Kim JJ, Park MK et al. The natural history of asymptomatic reflux esophagitis: a retrospective study from periodic health check-up program. *Korean Neurogastroenterol Motil* 2004; 10: 100-104

103. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease: where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94
104. Yuan Y, Vinh B, Hunt RH. Non-healed rate of moderate-severe (LA classification grade C and D) erosive esophagitis after 4-8 weeks proton pump inhibitors (PPIs): evidence of an unmet need. *Gastroenterology* 2009; 137 (Suppl 1): A-440
105. Labenz J, Kiesslich R. Konservative Therapie: Lebenswandeländerung, Antazida, H2-Blocker oder doch nur Protonenpumpeninhibitoren? *Viszeralmedizin* 2011; 27: 113-119
106. Sheu B-S, Chang W-L, Cheng H-C et al. Body mass index can determine the healing of reflux esophagitis with Los Angeles grades C and D by esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2209-2214
107. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920
108. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1226-1232
109. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? *Arch Inter Med* 2005; 165: 1222-1228
110. Kim JH, Sinn DH, Son HJ et al. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1504-1509
111. Hershcovici T, Achem SR, Jha LK, Fass R. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 5-14
112. Flock NW, Moayyedi P, Dent J et al. Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 56-64
113. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2011; 60: 1473-1478
114. Talwar V, Wurm P, Bankart MJG et al. Clinical trial: chest pain caused by presumed gastro-oesophageal reflux in coronary artery disease – controlled study of lansoprazole vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 191-199
115. Jung H-K, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 22-29
116. Dent J, Holloway RH, Eastwood PR. Systematic review: relationships between sleep and gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; Epub ahead of print)
117. Gagliardi GS, Shah AP, Goldstein M et al. Effect of zolpidem on the sleep arousal response to nocturnal esophageal acid exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 948-952
118. Regenbogen E, Helkin A, Georgopoulos R et al. Esophageal reflux disease proton pump inhibitor therapy impact on sleep disturbance. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 524-532
119. Orr WC, Craddock A, Goodrich S. Acidic and non-acidic reflux during sleep under conditions of powerful acid suppression. *Chest* 2007; 131: 460-465
120. Moayyedi P, Hunt R, Armstrong D et al. The impact of intensifying acid suppression on sleep disturbance related to gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 730-737
121. Orr WC. Review article: sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 47-56

122. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D et al. Health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease under routine care: 5-year follow-up results from the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 662-668
123. Ali R, Egan L. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 793-806
124. Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 131.
125. Larson JD, Patatianian E, Miner PB et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 83-87
126. Fill S, Malfertheiner M, Costa SD, Mönkemüller K. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregnancy – a review. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211: 215-223
127. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs* 2012; 72: 171-179
128. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 749-757
129. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 291-301
130. Petersen K-U, Labenz J. Protonenpumpenhemmer: Standort 2010. *Verdauungskrankheiten* 2010; 28 (Suppl 1): S1-S48
131. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-1545
132. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-2123
133. Matok I, Levy A, Wiznitzer A et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 699-705
134. Mitchell AA. Proton-pump inhibitors and birth defects – some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010; 363: 2161-2163
135. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2009; 47: 68-102.
136. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664
137. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-344
138. Filion KB, Chateau D, Targownik LE et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2013 (Epub ahead of print).
139. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-2056
140. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-1281
141. Tleyjeh IM, Abdulhak AAB, Riaz M et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2012; 7 (12):1-12
142. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-233

143. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis N. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-1010
144. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-1019
145. Johnson DA, Oldfield IV EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 458-464
146. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP et al. gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 636-642
147. Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 483-490
148. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-1218
149. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *Brit Med J* 2012; 344: e372
150. Hansen KE, Jones AE, Lindstrom MJ et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2786-2795
151. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2205-2211
152. Targownik LE, Leslie WD, Davison S et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1361-1369
153. Sagar M, Janctewska I, Ljungdahl A et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 453-458
154. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 405-413
155. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of Clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260
156. Disney BR, Watson RDS, Blann AD et al. Review article: proton pump inhibitors with Clopidogrel – evidence for and against a clinically-important interaction. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 758-767
157. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with Clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 965-974
158. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving Clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 810-823
159. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J med* 2010; 363: 1909-1917
160. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-798
161. Fischbach W, Darius H, Gross M et al. Concomitant use of thrombocyte aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs). *Z Gastroenterol* 2011; 49: 395-402

162. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217-1222
163. Chourasia D, Achyut BR, Tripathi S et al. Genotypic and functional roles of IL-1 $\beta$  and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511\*T/IL-1RN\*1 (T1) haplotype may protect against the disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2704-2713
164. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022
165. Fiocca R, Mastracci L, Attwood E et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 959-971
166. Franz CC, Egger S, Born C et al. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 179-188
167. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 38: 235-242
168. Terg R. Spontaneous bacterial peritonitis and pharmacological acid suppression in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 411-413
169. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high risk of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 866-874
170. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-1156

## 2.3 Chirurgische Therapie

### 2.3.1 Indikation und präoperative Diagnostik

Statement 78: **Eine Antirefluxoperation sollte nur dann durchgeführt werden, wenn ein langfristiger Therapiebedarf besteht.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die anatomischen und funktionellen Elemente der Antirefluxbarriere (Sphinkterinkompetenz und erhöhte Anzahl transienter Sphinkterrelaxationen) sind bei Patienten mit schwerer Refluxkrankheit pathologisch verändert (1-4). Bei normalem Sphinkterdruck und Länge sowie anatomisch normaler Antirefluxbarriere kann ein Reflux nur durch eine spontane Sphinkterrelaxierung entstehen (1,4). Bei Sphinkterinkompetenz und/oder anatomischen Veränderungen am Hiatus kann freier Reflux entstehen, der ohne weitere auslösende Faktoren durch den anatomisch und funktionell inkompetenten gastrooesophagealen Übergang refluieren kann. Wenn viel freier Reflux durch eine anatomisch und funktionell inkompetente Antirefluxbarriere auftritt, sollte eine Antireflux-Operation erwogen werden, wenn weitere Indikationskriterien erfüllt sind.

**Statement 79: Präoperativ soll eine pH-Metrie/Impedanz-pH-Metrie (zum Beleg eines pathologischen Refluxes) erfolgen.**

#### **Konsens**

Kommentar: Der Sinn der präoperativen Diagnostik ist neben der Diagnosestellung die Erarbeitung von objektiven Grundlagen für die Entscheidungsfindung für die Operationsindikation. Das Ziel ist eine optimale Patientenselektion möglichst nur der Patienten, die von einer Antirefluxoperation besonders profitieren gegenüber der PPI-Therapie. Zur Patientenselektion gehört der Nachweis einer pathologischen Säureexposition der Speiseröhre, weil Symptome als Kriterien nicht ausreichend zuverlässig sind (5-9).

**Statement 80: Präoperative sollte eine Ösophagus-Manometrie (zum Ausschluß einer Motilitätsstörung) durchgeführt werden.**

#### **Konsens**

Kommentar: Die Ösophagus-Manometrie ist für die Diagnose der Refluxkrankheit nicht erforderlich, aber mit ihrer Hilfe werden Ösophagusmotilitätsstörungen wie die Achalasie oder der diffuse Ösophagusspasmus ausgeschlossen oder festgestellt (10-12). Letzteres ist besonders für die präoperative Entscheidungsfindung sehr wichtig. Darüberhinaus hat der Nachweis einer Sphinkterinkompetenz eine gewisse prognostische Bedeutung bezüglich der Erkrankung (10,13).

**Statement 81: Folgende Kriterien sollen vor einer Antirefluxoperation beim Erwachsenen evaluiert werden:**

**1-Präsenz einer Hiatushernie (Endoskopie, Radiographie)**

**2-Typische Symptome (Anamnese)**

**3-Jahrelange Refluxanamnese (Anamnese)**

**4-Inkompetente Antirefluxbarriere (Manometrie, High-Resolution-Manometrie)**

**5-Pathologische Säureexposition mit Symptomkorrelation**

**(pH-Metrie, Impedanz-pH-Metrie, SAP Symptom-Association-Probability)**

**6-Positiver PPI-Response**

**7-Notwendige PPI-Dosissteigerung**

**8- Reduzierte Lebensqualität**

#### **Konsens**

Kommentar: Da die medikamentöse Therapie, insbesondere mit PPIs sehr effektiv ist, kommt der Selektion der Patienten für eine Antirefluxoperation große Bedeutung zu. Für diese Selektion sollen viele Indikationskriterien erfüllt sein.

In mehreren Studien wurden diese Kriterien entweder gezielt bezüglich ihrer Bedeutung überprüft, oder Studienergebnisse lassen Rückschlüsse bezüglich der Verwertbarkeit dieser Kriterien zu (1,2,8,10,13-23)

Bei Anwendung dieser Kriterien lässt sich nachgewiesenermaßen die Lebensqualität der Patienten mit gastrooesophagealer Refluxkrankheit durch eine Antirefluxoperation erhöhen. Demzufolge ist bei Anwendung dieser Kriterien die Indikationsstellung gerechtfertigt (14,17,18).

**Statement 82: Eine Operationsindikation kann gestellt werden, wenn zusätzlich zur langfristigen Behandlungsbedürftigkeit die Indikationskriterien erfüllt sind, intolerable refluxinduzierte Restbeschwerden oder eine Unverträglichkeit gegenüber der PPI-Therapie besteht.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Wenn Patienten die Indikationskriterien erfüllen und trotz adäquater PPI-Therapie (angepasste Dosierung und korrekte Einnahme) eine reduzierte Lebensqualität haben oder PPI-Nebenwirkungen die langfristige Einnahme unmöglich machen, ist eine Antirefluxoperation gerechtfertigt ( 14,17,18,20-22,24).

**Statement 83: Bei der Indikationsstellung zur Antirefluxoperation sollen die Regeln der allgemeinen und chirurgischen Kontraindikationen für einen Elektiv-Eingriff bei einem eingeschränktem Allgemeinzustand des Patienten beachtet werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Patienten mit Risikofaktoren und relevanten Nebenerkrankungen müssen bezüglich ihrer Indikation zur Antirefluxoperation kritisch überprüft werden, da die gastrooesophageale Refluxkrankheit eine gutartige Erkrankung ist und in den meisten Fällen mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt werden kann.

Besonders kritisch sollte die Operationsindikation geprüft werden bei Patienten, die psychisch oder psychiatrisch auffällig sind. Das bedeutet nicht, dass Patienten mit somatoformen Störungen oder depressiven Neigungen zwangsläufig keine Antirefluxoperation haben dürfen, sondern in diesen Fällen sollten die präoperativ wichtigen Diagnostik- und Indikationskriterien besonders kritisch evaluiert werden (25).

### 2.3.2 Operative Verfahren

**Statement 84: Der Therapieerfolg einer adäquaten und konsequent durchgeführten PPI-Therapie ist vergleichbar mit dem einer laparoskopischen Fundoplikatio.**

#### Starker Konsens

Die Frage nach dem Vergleich zwischen medikamentöser und chirurgischer Therapie der gastrooesophagealen Refluxkrankheit wird zwischen Gastroenterologen und Chirurgen kontrovers diskutiert. Zu diesem Thema gibt es 4 randomisierte Studien (20,21,22,24). In Europa wurden mit der Lotus-Studie, einer großen randomisierten Studie, die Ergebnisse nach 5 Jahren publiziert (22). Das Resümee dieser Studie ist, dass die Effektivität, sowohl von PPI-Therapie als auch laparoskopischer Nissen-Fundoplicatio sehr gut ist bis zu 5 Jahren. Der gute Erfolg der Operation wird durch die Entwicklung von Nebenwirkungen etwas eingeschränkt; deswegen liegt die Versagerrate nach 5 Jahren in der operativen Therapiegruppe etwas höher. Anzumerken ist, dass eine Bedingung für die Aufnahme in die Studie ein erfolgreiches Ansprechen der Esomeprazol Therapie war. In 3 weiteren randomisierten Studien (Nachsorgezeit 3 bis 7 Jahre) waren die Patienten nach laparoskopischer Antirefluxoperation bezüglich der postoperativen Refluxsymptome und Lebensqualität, verglichen mit der PPI-Gruppe, im Vorteil (20,21,24).

**Statement 85: Nach korrekter Indikation zur Antirefluxoperation soll die laparoskopische Fundoplikatio der offenen Variante vorgezogen werden. Die Ergebnisse der randomisierten Studien zeigen für die laparoskopische Nissen-Fundoplicatio und für die partielle posteriore Toupet Hemifundoplikatio einen vergleichbaren Antirefluxerfolg bis 5 Jahre.**

#### Konsens

Kommentar: In mehreren randomisierten Studien wurden die Vorteile der laparoskopischen Fundoplikatio gegenüber der offenen Variante nachgewiesen (26,27).

Die optimale Form der Manschette, ob Vollmanschette oder Halbmanschette ist Gegenstand kontroverser Diskussionen unter Experten und Gegenstand von insgesamt 13 randomisierten kontrollierten Studien, zahlreichen großen Fall-Kontroll-Studien aus erfahrenen Zentren und mehrere Metaanalysen der letzten Jahre mit insgesamt kontroversen Aussagen (14,18,28-52).

In Zentren mit begrenzter Erfahrung mit der Nissen-Variante soll die nebenwirkungsärmere posteriore Teilmanschette nach Toupet vorgezogen werden, da die Nissen-Manschette mehr Nebenwirkungen hat und die Re-Operationsrate größer sein kann (28-42,46,47). In erfahrenen Zentren mit der Nissen-Vollmanschette sollte diese Version aufgrund der guten Langzeit-Effektivität vorgezogen werden (14,18, 43,44,45,48-52).

Die Mobilisierung des Oesophagus und die Rekonstruktion der Anatomie durch Verbringen des distalen Oesophagus in das Abdomen sollten bei jeder Antirefluxoperation durchgeführt werden (53).

Eine adäquate Hiatus-Einengung sollte bei jeder Antirefluxoperation mit Hiatushernie durchgeführt werden (54-57). Die Hiatoplastik kann sowohl anterior als auch posterior vorgenommen werden. (58) Die gegenwärtige Datenlage bezüglich der Mesh-Verstärkung des Hiatus muss noch kontrovers angesehen werden und erlaubt keine klare Empfehlung. Einerseits sind Vorteile der Netzverstärkung bezüglich der Hiatushernienrezidivrate nachgewiesen worden, andererseits ist das Risiko für eine schwere Komplikation mit nachfolgendem Zwang zur Resektion nicht vernachlässigbar (59-64).

**Statement 86: Bei Patienten mit großen und/oder paraösophagealen Hernien mit einer Refluxanamnese sollte eine Fundoplicatio mit der Hiatushernienoperation kombiniert werden.**

### Konsens

Kommentar: Der Begriff paraösophageale Hernie wird in der Literatur sehr häufig für eine Sammlung von verschiedenen Entitäten verwendet wie große gemischte Hernie, Thoraxmagen, echte paraoesophageale Hernie und up-side-down-Magen. Der Unterschied zwischen einerseits echter paraösophagealer Hernie und up-side-down Magen und andererseits großer gemischter Hernie oder Thoraxmagen ist die anatomische Schwachstelle an der phrenico-ösophagealen Membran im Hiatus. Bei einer großen gemischten Hernie (oder Thoraxmagen) entwickelt sich primär eine zirkuläre Schwäche der Membran, sodass der Ösophagus und die Kardia schrittweise nach cranial in das Mediastinum dislozieren und ein „Short Esophagus“ (abdominaler Ösophagus kann nicht spannungsfrei in den Bauchraum mobilisiert werden) entstehen kann. Bei einer echten paraösophagealen Hernie oder dem up-side-down Magen entwickelt sich lokal in der Zirkumferenz der phrenico-ösophagealen Membran eine Schwachstelle, sodass die Hernierung des Magens nur lokal begrenzt stattfindet und die Kardia auf dem Hiatusniveau verbleibt. Das erklärt das Umdrehen (up-side-down) des Magens durch die primär nicht zirkumferentielle Lücke. Da in beiden Fällen die Cardia und die Hiatusregion vollständig präpariert werden muß, um die anatomische Rekonstruktion zu ermöglichen, ist die Wahrscheinlichkeit eines nachfolgenden pathologischen Refluxes hoch und es sollte eine Antirefluxmaßnahme erwogen werden (53,65-68).

Bei Vorliegen eines „Short Esophagus“ sollte eine ausreichende Oesophagusverlängerung (Collis-Plastik) bei der laparoskopischen Fundoplikatio vorgenommen werden, da sie zum Therapie-Erfolg und zur Reduzierung der Rezidivrate nach Operationen großer Hernien beiträgt (69-70).

### 2.3.2 Rezidive

**Statement 87: Eine Qualitätssicherung der Ergebnisse der Antirefluxoperationen sollte angestrebt werden.**

### Mehrheitliche Zustimmung

Kommentar: Grundsätzlich kann man von Versagen sprechen, wenn die alten Symptome des Refluxes in gleichem Ausmaß persistieren oder wiederkehren und neue Symptome wie z.B. Dysphagie, Erbrechen und Schmerzen auftreten. Die Erfassung der Lebensqualität (allgemein und/oder spezifisch) vor und nach der Operation ist ein wichtiges Kriterium für die Dokumentation der Ergebnisqualität und das Versagen der Therapie (14,18,25).

Der Patient soll darüber aufgeklärt werden, dass bei der laparoskopischen Fundoplikatio die Morbidität in erfahrenen Zentren unter 10 %, die Komplikationsrate unter 5 % und die Letalität unter 0,2% liegt.

**Statement 88: Reine Refluxrezidive ohne weitere komplizierende Faktoren sollten zunächst wieder mit PPI behandelt werden.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Reine Refluxrezidive sollten mit PPI behandelt werden. Es ist wichtig, allen ungewöhnlichen anderen Symptomen außer Sodbrennen und Säureregurgitation durch detaillierte Diagnostik und Befragung nachzugehen, um die genaue Ursache möglichst zu bestimmen und den Mechanismus der Probleme zu erfassen (14,18,25,45).

**Statement 89: Bei Dysphagie und Schmerzen, die die Lebensqualität und die Nahrungsaufnahme deutlich einschränken oder eine akute Symptomatik, die an eine Einklemmung denken lassen, sollte eine rasche klärende Diagnostik und darauffolgende Entscheidung zum Revisionseingriff erfolgen. Revisionseingriffe sollten in einem erfahrenen Zentrum erfolgen.**

### **Konsens**

Kommentar: Dysphagie und Schmerzen, manchmal sogar mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität und Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bedürfen der raschen Abklärung und ggf. der frühzeitigen Revisionsoperation in einem erfahrenen Zentrum (71-78). Laparoskopische und offene Revisionseingriffe nach Fundoplikatio sind machbar und sicher, haben aber eine längere Operationszeit, eine höhere Komplikationsrate und verursachen mehr Kosten (71-78). Da die Wahrscheinlichkeit eines komplexen, risikoreichen Eingriffs bis hin zu Major-Resektionen des Ösophagus oder des Magens mit der Anzahl der Re-Eingriffe steigt, erscheint es sinnvoll, auch den ersten Revisionseingriff in einem erfahrenen Zentrum durchführen zu lassen.

### **Literatur:**

1. DeMeester TR, Bonavina L, Abertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. Ann Surg 1986; 204:19

2. Fuchs KH, Freys SM, Heimbucher J, Fein M, Thiede A: Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI function laboratory. *Dis Esophagus* 1995, 8: 211-217.
3. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 541-547.
4. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ: The Pathophysiologic Basis for Epidemiologic Trends in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 37, (2008), 827-843.
5. Costantini M, Crookes PF, Bremner RM, Hoeft SF, Ehsan A, Peters JH, Bremner CG, DeMeester TR: Value of physiologic assessment of foregut symptoms in a surgical practice. *Surgery* 1993, 114, (4): 780-786.
6. Raman A, Steinbach J, Babajide A, Sheth K, Schwaitzberg S. When does testing for GERD become cost effective in an integrated health network ?; *Surg Endosc* (2010), 24: 1245-1249.
7. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* (2011); 25:2943-2949.
8. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2470-2475.
9. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol*. 2008;103 (10): 2446-53.
10. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC: The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-111.
11. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-Resolution Manometry and Impedance-pH/Manometry: Valuable Tools in Clinical and Investigational Esophagology. *Gastroenterology*. 2008; 135(3): 756-769.
12. Lord RVN, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, DeMeester TR: Hiatal Hernia, Lower Esophageal Sphincter Incompetence, and Effectiveness of Nissen Fundoplication in the Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease; *J Gastrointest Surg* 2009, 13:602-610.
13. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande IC. 1994, Predictive factors of the long term outcome in Gastroesophageal Reflux Disease : six years follow up of 107 patients. *Gut*. 1994 Jan;35(1):8-14.
14. Fein M, Bueter M, Thalheimer A, Pachmayer V, Heimbucher J, Freys SM, Fuchs KH. Ten year outcome of laparoscopic antireflux procedures. *J Gastrointest Surg* . 2008;12: 1893-1899.
15. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3(3):292-300.
16. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA: Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216 (1): 35-43.
17. Kamolz T, Granderath, Pointner R. Laparoscopic antirefluxsurgery: disease-related quality of life assessment before and after surgery in GERD patients with and without Barrett's esophagus. . *Surg Endosc* 2003;17:880-885.
18. Dallemagne B, Weertz J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 159 – 65.
19. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux-association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2011; 98: 247-54.

20. Metha S, Bennett J, Mahon D, Rhodes M,. Prospective Trial of Laparoscopic Nissen Fundoplication Versus Proton Pump Inhibitor Therapy für Gastroesophageal Reflux disease: Seven-Year Follow up. *J Gastrointest Surg*, 2006; 10, (9):1312-1317.
21. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goree R, Ungar W, Goldsmith C. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3 year outcomes. *Surg Endosc*. 2011;25 (8):2547-54.
22. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Langstrom G, Lind T, Lundell L, Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*, 2011; 305: 1969-1977.
23. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, Stolte M, Jaspersen D, Koelz HR, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Richter K, Willich SN: Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care – the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35 (1): 154-64.
24. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, Ramsay CR, Krukowski ZH, Heading RC, Campbell MK and the REFLUX Trial Group; Minimal Access Surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX); *Br Med J*, 2013, 346: 1908.
25. Kamolz T, Granderath FA, Pointner R ; Does major depression in patients with gastroesophageal reflux disease affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery ?; *Surg Endosc* 2003; 17: 55-60.
26. Salminen PTP, Hiekkanen HI, Rantala APT, Ovaska JT. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional Nissen Fundoplication. *Ann Surg* 2007; 246: 201-206
27. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Braaaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional Nissen Fundoplication. *Ann Surg* 2009; 250: 698-705.
28. Laws HL, Clements RH, Swillie CM: A randomized, prospective comparison of the Nissen fundoplication versus the Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*, 1997; 225(6):647-53.
29. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, Davies N Richardson M, Devitt PG. Prospective randomized double blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication *Br J Surg*; 1999; 86:123-130.
30. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* , 2001; 121:5-14.
31. Watson DI, Jamieson GG, Ludemann R, Game PA, Devitt PG. Laparoscopic total versus anterior 180 degree fundoplication – Five year follow-up of a prospective randomised trial. *Dis Esophagus* 2004; 17(suppl 1), A 81,8.
32. Baigrie RJ, Cullis SNR, Ndhluni AJ, Cariem A. Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. *Br JSurg* 2005;92:819-823.
33. Spence GM, Watson DI, Jamieson GG Lally CJ, Devitt PG. Single Center prospective randomized trial of laparoscopic Nissen versus anterior 90 degrees fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 698-705.
34. Guerin E, Betroune K, Closset J, Mehdi A, Lefebvre JC, Houben JJ, Gelin M, Vaneukem P, El Nakadi I. Nissen versus Toupet fundoplication: results of a randomized and multicenter trial; *Surg Endosc* 2007; 21: 1985-1990.
35. Engström C, Lonroth H, Mardani, Lundell L. An anterior or posterior approach to partial fundoplication ? Long-term results of a randomized trial. *World J Surg*, 2007; 31(6): 1221-5.

36. Antanas M, Žilvinas E, Mindaugas, Laimas J, Limas K, Almantas M, Juzonas P. Influence of wrap length on the effectiveness of Nissen and Toupet fundoplication: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2008; 22:2269-2276.
37. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen versus posterior partial Toupet fundoplication for GERD based on preoperative manometry. *Br J Surg* 2008; 95: 57-63.
38. Strate U, Emmermann A, Fibbe, Layer, P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc* 2008;22:21-30.
39. Nijjar RS., Watson D et al. for the International Society for the Diseases of the Esophagus-Australasian Section. Five-Year Follow-up of a Multicenter, Double-Blind Randomized Clinical Trial of Laparoscopic Nissen vs. Anterior 90° Partial Fundoplication. *Arch Surg.* 2010;145(6):552-557.
40. Shaw, J M, Bornmann P C, Callanan M D, Beckingham I J, Metz, D C. Long-term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc* 2010;24:924-932.
41. Cao Z, Cai W, Qin M, Zhao H, Yue P, Li Y. Randomized clinical trial of laparoscopic anterior 180° partial versus 360° Nissen fundoplication: 5-year results. *Dis Esophagus*, 2011.
42. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, Carrara A, Marrese R, Gaspari AL, Grassi GB; Evidenced based appraisal of antireflux fundoplication. *Ann Surg*; 2004, 239: 325-337.
43. Neufeld M, Graham A, Levels of evidence available for techniques in antireflux surgery. *Diseases of the Esophagus* 2007;20:161-167.
44. Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fisichella PM. The Evolution and Long-Term Results of Laparoscopic Antireflux Surgery for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JLS* 2010;.14(3):332-341.
45. Fein M, Seyfried F. Is there a role for anything other than a Nissen's operation ? ; *J Gastrointest Surg*, 2010; 14(suppl): S 67-74.
46. Broeders JAJL, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, Smout AJPM, Broeders IAMJ, Hazebroek EJ. Systematic review and metaanalysis of laparoscopic Nissen versus Toupet fundoplication for gastro-esophageal reflux disease. *Br J Surg*; 2010 , 97: 1318-1330.
47. Tan G, Yang Z, Wang Z; Metaanalysis of laparoscopic total Nissen versus posterior Toupet fundoplication for GERD based on randomized clinical trials. *ANZ J Surg*; 2011, 81: 246-252.
48. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM, Swanström LL.: Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:583-91.
49. Patti MG, Robinson T, Galvani C, Gorodner MV, Fisichella PM, Way LW; Total fundoplication is superior to partial fundoplication even when esophageal peristalsis is weak. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 863-869.
50. Fuchs KH, Breithaupt W, Fein M, Maroske J, Hammer I; Laparoscopic Nissen repair: Indications, Techniques and long term benefits. *Langenbecks Arch Surg*, 2005; 390: 197-202.
51. Morgenthal C B., Shane M D, Stival A, Gletsu N, Milam G, Swafford S, Hunter J G, Smith C D. The Durability of Laparoscopic Nissen Fundoplication: 11-Year Outcome *J Gastrointest Surg* (2007)11:693-700.
52. Sgromo B, Irvine L, Cuschieri A. Long-term comparative outcome between laparoscopic total Nissen and Toupet fundoplication: Symptomatic relief, patient satisfaction and quality of life. *Surg Endosc* 2008;22:1048-1053.
53. Rathore M A, Andrabi S I H, Bhatti M I, Najfi S M H, McMurray A. Metaanalysis of Recurrence After Laparoscopic repair of Paraesophageal Hernia *JLS* 2007; 11(4):456-460.

54. Eypasch E., E. Neugebauer, F. Fischer, H. Troidl: Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD). Results of a consensus development conference. *Surg Endoscopy* 1997, 11: 413-426.
55. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W for the European Study Group for Antireflux Surgery: Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. *Endoscopy* 1997, 29: 298-308.
56. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, Julkonen R, Levander K, Carlsson J, Lamm M, Wiklund I: 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):172-9.
57. Lundell L, Attwood S, C Ell, Fiocca R, Galmiche J-P, Hatlebakk J, Lind T, Junghard O, Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-esophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut*. 2008, 57(9):1207-1213.
58. Chew CR, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Prospective randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with anterior versus posterior hiatal repair: late outcomes. *World J Surg* 2011; 35(9):2038-44.
59. Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP: A prospective randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 2002, 137(6): 649-652.
60. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Asche KU, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg* 2004; 140:40-48.
61. Müller-Stich BP, Linke GR, Borovicka J, Marra F, Warschkow R, Lange J, Mehrabi A, Königer J, Gutt C, Zerz A. Laparoscopic Mesh-augmented HiatoPlasty as a treatment of GERD and hiatal Hernias – preliminary clinical and functional results of a prospective case series. *Am J Surg* 2008; 195(6): 749-756.
62. Soricelli E, Basso N, Genco A, Cipriano M. Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2009; 23:2499-2504.
63. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, Fitzgibbons RJ, Brunt LM, Hunter JG, DeMeester TR, Swanstrom LL, Smith CD, Filipi CJ. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series, *Surg Endosc* 2009, 23: 1219-1226.
64. Parker M, Bowers SP, Bray JM, Harris AS, Belli EV, Pfluke JM, Preissler S, Asbun HJ, Smith CD. Hiatal mesh is associated with major resection at revisional operation. *Surg Endosc* 2010 Dec;24(12):3095-101.
65. Metha S, Boddy A, Rhodes M. Review of Outcome after Laparoscopic Paraesophageal Hiatal Hernia Repair *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006 ; 16 (5):301-306.
66. Yano F, Stadlhuber K, Tsuboi J, Gerhard C, Filipi J, Mittal SK Outcomes of surgical treatment of intrathoracic stomach. *Dis Esophagus* 2009;22:284-288.
67. Pallabazzer G, Santi S, Parise P, Solito B, Giusti P, Rossi M Giant hiatal hernias: direct hiatus closure has an acceptable recurrent rate, *Updates Surg* 2011; 63(2):75-81.
68. Furnée E JB, Draaiisma WA. Gooszen HG, Hazebroek EJ, Smout PM, Broeders IAMJ Tailored or Routine Addition of an Antireflux Fundoplication in Laparoscopic Large Hiatal Hernia Repair: A Comparative Cohort Study. *World J Surg* 2011; 35(1)78-84.
69. Yousef YK, Shekar N, Lutfi R, Richards WO, Torquati A long-term evaluation of patient satisfaction and reflux symptoms after laparoscopic fundoplication with Collis gastroplasty. *Surg Endosc* 2006; 20:1702-1705.
70. Mattioli S, Lugaresi ML, Costantini M, Del Genio A, Di Martino N, Fei L, Fumagalli U, Maffettone V, Monaco L, Morino M, Rebecchi F, Rosati R, Rossi M, Sant S, Trapani V,

- Zaninotto G. The short esophagus: intraoperative assessment of esophageal length. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136: 1610.
71. Wykypiel H, Kamolz T, Steiner P, Klinger A, Granderath FA, Pointner R, Wetscher GJ. Austrian experiences with redo antireflux surgery ; S Urg Endosc 2005; 19:1315-9.
72. Iqbal A, Awad Z, Simkins J, Shah R, Haider M, Salinas V, Turaga K, Karu A, Mittal SK, Filipi CJ Repair of 104 Failed Anti-Reflux Operations. Ann Surg 2006; 244(1):42-51.
73. Oelschlager BK, Lal DR, Jensen E, Cahill M, Quiroga E, Pelligrini C. Medium and long-term outcome of laparoscopic redo-fundoplication. Surg Endosc 2006; 20: 1817-1823.
74. Khajanchee YS, O'Rourke R, Cassera MA, Gatta P, Hansen PD, Swanstrom LL, Laparoscopic intervention for failed antireflux surgery: subjective and objective outcomes in 176 consecutive patients. Arch Surg 2007; 142: 785-901.
75. Cowgill SM, Arnaoutakis D, Villadolid D, Rosemurgy AS. „Redo“ funduplications: satisfactory symptomatic outcomes with higher cost of care. J Surg Res 2007; 143:183-188.
76. Funch-Jensen P, Bendixen A, Gerding Iversen M, Kehlet H. Complications and frequency of redo antireflux surgery in Denmark: a nationwide study, 1997-2005; Surg Endosc 2008;22:627-630.
77. Furnée E JB, Draïisma WA., IAMJ Broeders, Gooszen HG. Surgical Reintervention after failed Antireflux Surgery: A Systematic Review of the Literature. J Gastrointest Surg 2009; 13(8):1539-1549.
78. Dallemagne B, Arenas Sanchez M, Francart D, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jehaes C. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. Br J Surg 2011; 98: 1581-1587.

## 2.4 Etablierte extraösophageale Manifestationen (EÖM) der GERD

### 2.4.1 Definition

Eine einheitliche Definition der extraösophagealen Refluxkrankheit (synonym: „EÖM“, „atypische GERD“, „laryngopharyngealer Reflux“, „stiller Reflux“) existiert nicht. Ursache hierfür ist insbesondere das fehlende Verständnis der Pathophysiologie der auftretenden Symptome. Die am häufigsten diskutierten Theorien umfassen drei verschiedene Erklärungsansätze. Der Terminus EÖM legt nahe, dass Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt, den oberen Ösophagussphinkter passiert und in den Oropharynx gelangt. Hierdurch oder durch zusätzliche Mikroaspirationen werden dann Symptome im Bereich des Mundrachenraums, respektive der oberen und unteren Atemwege ausgelöst (1). Ein weiterer pathophysiologischer Erklärungsansatz für die Entstehung von EÖM-Symptomen ist die durch einen fortwährenden Entzündungsreiz von Mageninhalt auf die Schleimhaut des distalen Ösophagus bedingte Aktivierung von Afferenzen des Nervus vagus im distalen Ösophagus, die zu einer Bronchokonstriktion oder zur Aktivierung des Hustenreflexes führt (2). Zudem wird diskutiert, dass EÖM-Symptome durch Säureproduktion im Larynxepithel, also durch ortsständig vorhandene Protonenpumpen, ausgelöst werden können (3-4). Asthma bronchiale, chronischer Husten, Laryngitis und dentale Erosionen sind Erkrankungen, die als EÖM der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) auftreten können. Obwohl es sich um häufige Erkrankungen handelt, scheint nur ein kleiner Anteil der Patienten die Symptome auf dem Boden einer GERD zu entwickeln, insbesondere wenn keine parallel bestehenden typischen Refluxsymptome vorhanden sind (5). Die Kausalität für ein refluxbedingtes Asthma wurde durch eine multizentrische Therapiestudie mit

hochdosierten PPI bei Erwachsenen zwar angezweifelt (6), jedoch reicht die Datenlage nicht aus, um den Einfluss von GERD auf das Asthma bronchiale als EÖM auszuschließen.

In der Literatur findet sich zunehmend Evidenz dafür, dass die EÖM einen wesentlichen Faktor in dem Pathomechanismus der idiopathischen Lungenfibrose und diffusen Lungenparenchymerkrankungen im Rahmen von Kollagenosen spielt. Auch zeigte sich ein entsprechender Therapieeffekt durch PPI auf den Krankheitsverlauf (7-9).

**Statement 90: Mögliche extraösophageale Manifestationen einer GERD sind chronischer Husten, Asthma, Laryngitis und dentale Erosionen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Chronischer Husten, Asthma, Laryngitis und dentale Erosionen sind etablierte extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit [5,10]. Die Erkrankungen kommen zwar sehr häufig vor, jedoch scheint nur ein kleiner Anteil der betroffenen Patienten tatsächlich an einer GERD erkrankt zu sein. Erschwert wird die Beurteilung der Symptomursache dadurch, dass viele Patienten kaum typische Refluxsymptome aufweisen. Mehrheitlich scheinen die Symptome der meisten EÖM-Patienten multifaktoriell bedingt zu sein (11).

### **2.4.2 Diagnostik bei Verdacht auf eine EÖM:**

Ein etablierter Diagnostikalgorithmus zur Abklärung einer EÖM der GERD existiert nicht. Aufgrund der vielfältig interpretierbaren oropharyngealen bzw. laryngealen Symptome der o.g. etablierten Manifestationsformen der EÖM ist deshalb eine isolierte, also eine auf ein spezialisiertes Fachgebiet begrenzte Betrachtung, häufig nicht ausreichend. Eine interdisziplinäre Betreuung dieser Patienten ist sinnvoll.

**Statement 91: Bei Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation ohne typische Refluxsymptome und ohne gesicherte GERD kann nach Ausschluß anderer Ursachen eine GERD-Diagnostik erfolgen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Diagnostik sollte nach klinischer Wertigkeit der Symptome individuell auf den Patienten und die verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten bezogen werden. Die zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten umfassen insbesondere die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts, die funktionsdiagnostische Prüfung mittels Ösophagusmanometrie, pH-Metrie in Kombination mit der Impedanzmessung, zudem die Laryngoskopie, radiologische, phoniatische und pulmonologische Funktionsprüfungen, sowie in Einzelfällen bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT oder MRT. Weiterhin ist die probatorische Protonenpumpeninhibitoren-Therapie (□ 8 Wochen doppelte Standarddosis) von diagnostischer Bedeutung, da im Fall eines Therapieansprechens die Diagnose einer EÖM wahrscheinlich ist. Die derzeit valideste Technik zum Nachweis eines pathologischen Refluxes als mögliche Ursache einer EÖM ist die Kombination aus pH-Metrie (Platzierung der Antimon-Sonde 5 cm oberhalb des gastroösophagealen Übergangs) und Impedanzmessung (12-14).

### 2.4.3 Therapie bei verdächtigter EÖM einer GERD:

Die Therapie der gesicherten EÖM der GERD beschränkt sich ebenso wie die Therapie der typischen GERD auf zwei Hauptansätze. Die medikamentöse Therapie mit einem PPI und die chirurgische Therapie mittels laparoskopischer Fundoplicatio.

**Statement 92: Bei Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation mit typischen Refluxsymptomen oder einer bereits gesicherten GERD sollte eine empirische PPI-Therapie erfolgen.**

#### Konsens

Kommentar: Die Evidenz aus Therapiestudien ist widersprüchlich, es gibt für die verschiedenen extraösophagealen Manifestationen sowohl (meist nur schwach) positive – (15-16) als auch negative Studien (17-19). Die widersprüchlichen Resultate können durch mehrere Faktoren erklärt werden. Die zur Verfügung stehenden Therapieansätze berücksichtigen nur unzureichend die potentielle Multikausalität der EÖM. Die probatorische PPI-Therapie (wie oben erwähnt) sollte aufgrund der guten Verträglichkeit primär angewendet werden. Aufgrund des schlechteren Therapieansprechens bei Symptomen der EÖM im Vergleich zu typischen GERD-Symptomen ist ein objektivierter Nachweis der Refluxkrankheit vor Beginn der medikamentösen Therapie prinzipiell wünschenswert. Auch die chirurgische Therapie hat das Potential in sehr selektionierten Fällen – insbesondere nach objektiviertem, symptomassozierten Nachweis eines pathologischen Refluxes, sowie dem Ausschluss von Motilitätsstörungen - sowohl dem sauren, dem nicht sauren, wie auch dem Volumenreflux - entgegenzuwirken und EÖM-Symptome zu lindern (20-21). Für eine generelle Empfehlung reichen die Daten derzeit aber nicht aus.

#### Literatur:

- 1) Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:17-24.
- 2) Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. Lancet Respir Med 2013;1:414-22.
- 3) Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA. Western blot confirmation of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;145:783-8.
- 4) Becker V, Graf S, Schlag C, Schuster T, Feussner H, Schmid RM, Bajbouj M. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. J Gastrointest Surg 2012;16:1096-101.
- 5) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;10:1900-20.
- 6) American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. New Engl J Med 2009;360:1487-99.

- 7) Lee, JS, Collard, HR, Anstrom, KJ, FJ, Noth, I, Roberts, RS, Yow, E, Raghu, G. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet* 2013;1:369-76.
- 8) Savarino E1, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, Zentilin P, Savarino V. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-31.
- 9) Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:2419.
- 10) Wilder-Smith CH, Wilder-Smith P, Kawakami-Wong H, Voronets J, Osann K, Lussi A. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2788-95.
- 11) Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Willich SN, Lindner D, Stolte M, Malfertheiner P. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-20.
- 12) Bajbouj M, Becker V, Neuber M, Schmid RM, Meining A. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007;76:223-8.
- 13) Lee BE, Kim GH, Ryu DY, Kim DU, Cheong JH, Lee DG, Song GA. Combined Dual Channel Impedance/pH-metry in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:157-65.
- 14) Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446-53.
- 15) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD004823.
- 16) Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of Esomeprazole 40 mg Once or Twice Daily on Asthma: A Randomized, Placebo-controlled Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181:1042-8.
- 17) American Lung Association Asthma Clinical Research Center. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-80.
- 18) Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2nd Huang B, Samra NK. Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-35.
- 19) Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646-54.
- 20) Brown SR, Gyawali CP, Melman L, Jenkins ED, Bader J, Frisella MM, Brunt LM, Eagon JC, Matthews BD. Clinical outcomes of atypical extra-esophageal reflux symptoms following laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011 ;25:3852-8.
- 21) Koch OO, Antoniou SA, Kaindlstorfer A, Asche KU, Grandrath FA, Pointner R. Effectiveness of laparoscopic total and partial fundoplication on extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a randomized study. *Surg Laparosc. Endosc Percutan Tech* 2012; 22:387-91.

## 2.5 Barrett-Ösophagus

### 2.5.1 Endoskopische und histologische Diagnosesicherung

**Statement 93: Die Diagnose Barrett-Ösophagus wird bei endoskopisch-makroskopischem Verdacht histologisch durch Nachweis von spezialisiertem intestinalen metaplastischen Zylinderepithel gestellt.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Das spezialisierte intestinale metaplastische Zylinderepithel ist durch Becherzellen gekennzeichnet („intestinale Metaplasie“). Diese fehlen in einem Zylinderepithel vom Corpus- oder Fundustyp, das ebenfalls in einem Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus vorkommen kann. In wieweit die Diagnose eines Barrett-Ösophagus den Nachweis von metaplastischem Zylinderepithel mit Becherzellen im Sinne einer intestinalen Metaplasie erforderlich macht oder auch ein Zylinderepithel ohne Becherzellen ausreicht ist seit einigen Jahren in Diskussion.

In retrospektiven Studien aus England ergab sich ein gleiches Karzinomrisiko für einen mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Ösophagus mit und ohne Becherzellen (1, 2). Dies hat dazu geführt, dass die British Society of Gastroenterology bereits im Jahr 2005 auch metaplastisches Zylinderepithel ohne Becherzellen als Barrett-Ösophagus bezeichnet (3).

Allerdings fehlen prospektive randomisierte Studien, sodass der Nutzen einer regelmäßigen Überwachung von Patienten mit Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt ist. Wesentliche Daten, die eine regelmäßige Überwachung ausschließlich von Patienten mit histologisch nachgewiesener intestinaler Metaplasie unterstützen, hat eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 zur Karzinominzidenz im Barrett-Ösophagus beigetragen (4). In dieser Publikation ergab sich bei einer alleinigen Betrachtung der Patienten mit intestinaler Metaplasie eine Karzinominzidenz von 4,7/1000 Personenjahre. Nach wie vor muss der Nachweis einer intestinalen Metaplasie als Standard für die Diagnose Barrettösophagus angesehen werden, solange das Karzinomrisiko für Patienten mit einem Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt ist.

**Statement 94: Bei Nachweis von gastralem Epithel (nach Montreal-Klassifikation auch als Barrett mit Zusatz GM) sollte innerhalb eines Jahres eine Kontroll-ÖGD erfolgen.**

#### Starker Konsens

Kommentar: Die Wahrscheinlichkeit, eine intestinale Metaplasie in einem Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus nachweisen zu können, hängt von der Länge des endoskopisch verdächtigen Segmentes sowie von der Anzahl der gewonnenen Biopsien ab (2). Wenn klinisch-endoskopisch bei einem Patienten der Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus besteht, eine intestinale Metaplasie aber histologisch nicht nachweisbar ist, kann eine Kontrollbiopsie den Becherzellnachweis erbringen und einen eventuellen Sampling error der ersten Biopsie ausgleichen. Darüber hinaus können Karzinome prinzipiell auch in umgebender Zylinderepithelmetaplasie vom Kardial- bzw. Fundustyp entstehen, wie an einer Untersuchung von kleineren Tumoren in Mukosektomiepräparaten gezeigt wurde (5).

**Statement 95: Die endoskopische Beschreibung soll nach der Prag Klassifikation erfolgen, die die zirkuläre Ausdehnung der Zylindermetaplasie nach proximal in den Ösophagus (C) und die maximale Ausdehnung der Zylinderepithelmetaplasie (M) umfasst.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Der Nachweis einer spezialisierten Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus ist für den Patienten mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden. Bisher wurde bei einer willkürlich gewählten Länge von 3 cm ein Short-(<3cm) von einem Long- (≥3cm) Barrettösophagus unterschieden. Die Angabe der Ausdehnung des intestinalen metaplastischen Zylinderepithels ist von Bedeutung, da Studien gezeigt haben, dass Patienten mit Long-Barrettösophagus ein höheres Karzinomrisiko haben, als solche mit Short-Barrettösophagus (6, 7, 8). Die neuere Prag-Klassifikation beinhaltet sowohl die Angabe der zirkumferentiellen (C) als auch der maximalen Ausdehnung (M) der Zylinderepithelmetaplasie (9). Da bei einer Ausdehnung von mindestens 1 cm eine ausgezeichnete Interobserver-Übereinstimmung besteht, soll in Zukunft diese Klassifikation verwendet werden.

**Statement 96: Die Bestimmung des gastroösophagealen Übergangs soll endoskopisch erfolgen und entspricht dem proximalen Ende der Magenfalten ohne Luftinsufflation und ohne Peristaltik.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Analog der Leitlinie von 2005 erfolgt die Bestimmung des gastroösophagealen Übergangs endoskopisch. Aufgrund von fehlenden alternativen Landmarken bestimmen die proximalen Magenfalten den gastroösophagealen Übergang. Schwierigkeiten ergeben sich bei starker Peristaltik, schlecht sedierten Patienten oder bei großen axialen Hiatushernien (10)

**Statement 97: Eine Empfehlung zur Prävention der Entwicklung von Neoplasien im Barrett-Ösophagus kann nach heutigem Kenntnisstand nicht abgegeben werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Anhand der verfügbaren Literatur ist eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren und NSAID für die Prävention von Neoplasien bei Patienten mit Barrettösophagus derzeit nicht möglich.

Verschiedene ex vivo und in vitro Studien konnten zeigen, dass Magensäure DNA-Schäden verursacht und proliferative sowie antiapoptotische Effekte haben kann und somit wurde indirekt auf einen karzinompräventiven Effekt einer säuresuppressiven Therapie geschlossen (11, 12). Darüber hinaus ermittelten Beobachtungsstudien und auch eine multizentrische Kohortenstudie einen umgekehrten Zusammenhang zwischen einer PPI-Therapie und der Entstehung von Dysplasien bzw. intraepithelialen Neoplasien (13, 14).

Es bleibt festzuhalten, dass die in vitro Daten durchaus widersprüchlich sind (15) und auch in vivo Daten am Rattenmodell vermuten lassen, dass eine Säuresuppression bei Vorliegen eines duodenalen Refluxes sowohl inflammatorische Veränderungen als auch molekulare Proliferationsmarker steigert (16). PPI führten lediglich zur Reduktion akuter entzündlicher Veränderungen, während chronische entzündliche Veränderungen persistierten.

Letztlich ist entscheidend, dass kontrollierte, randomisierte klinische Langzeitstudien fehlen. Die Ergebnisse einer multizentrischen, kontrollierten, randomisierten Langzeitstudie zum chemopräventiven Effekt von Esomeprazol mit und ohne Aspirin bei Patienten mit Barrettösophagus, werden seit 2011 erwartet (17).

Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigten bisher auch für ASS und NSAID einen positiven chemopräventiven Effekt hinsichtlich der Entstehung eines ösophagealen Adenokarzinoms (18, 19, 20). Bei nicht unerheblichem gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungsprofil von NSAID, wie z.B. Blutungen und Herzinsuffizienz (21) sowie bestehenden Unklarheiten hinsichtlich der optimalen Dosierung und Dauer der Behandlung kann insbesondere aufgrund des Fehlens von placebokontrollierten, randomisierten Studien das Nutzen-Risikoverhältnis derzeit nicht abgeschätzt werden.

**Statement 98: Als Standard für die endoskopische Diagnostik bei Patienten mit Barrett-Ösophagus soll die hochauflösende Videoendoskopie gelten.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die hochauflösende Videoendoskopie muss zwischenzeitlich als Standard in der gastrointestinalen Endoskopie erachtet werden. Dies gilt v.a. für die Detektion der Barrett-Neoplasie, da gerade hier diskrete Veränderungen verlässlich erkannt werden sollen und das weitere Procedere doch erheblich vom Nachweis oder Ausschluss einer Neoplasie abhängt. Neoplasie-suspekte Areale sind gekennzeichnet durch leicht polypoide Erhabenheiten mit Unterbrechung der villösen Struktur, diskreten Einkerbungen, Ulzerationen aber auch Rötungen mit auffälligem Gefäßmuster. Nach diesen Veränderungen sollte gezielt gesucht werden. Auch lassen retrospektive Daten (21a) vermuten, dass Neoplasien v.a. im rechten oberen Quadranten zu finden sind.

Glasfaserendoskope sind obsolet zur Diagnostik. Daten zur Videoendoskopie mittels HDTV stehen aktuell noch aus, eine allgemeine Empfehlung diesbezüglich kann daher nicht getroffen werden. Grundsätzlich kann jedoch auch bei unzulänglicher Evidenz gefolgert werden, dass ein besseres Bild wohl auch zu einer besseren Detektion führt. Unabhängig hiervon soll jedoch auch zur besseren Inspektion auf die Notwendigkeit von ruhigen Untersuchungsverhältnisse (adäquate Sedierung bei würgenden Patienten) sowie auf die sorgfältige Entfernung von Schaum, Speichel- oder Nahrungsresten hingewiesen werden.

**Statement 99: Bei endoskopischen Verdacht oder bereits gesichertem Barrett-Ösophagus soll eine gezielte Biopsie aller suspekten Areale und anschließender 4-Quadranten-Biopsie alle 1-2 cm erfolgen. Suspekte Areale sollen getrennt asserviert und histopathologisch untersucht werden. Ansonsten bedarf es nicht einer getrennten Asservierung der Biopsien.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Trotz aller verfügbaren modernen bildgebenden Verfahren erscheint die 4-Quadranten-Biopsie nach sorgfältiger endoskopischer Evaluation immer noch notwendig. Endoskopisch suspekte Areale sollten zunächst biopsiert werden und auch getrennt asserviert werden. Dies erscheint sinnvoll, um vor etwaiger Mukosektomie eine bessere Lokalisation des neoplastischen Areals zu ermöglichen. Die Lokalisation sollte die Höhe ab Zahnreihe und entsprechend eines Ziffernblatts (z.B. 34 cm 2.00 Uhr) angegeben werden.

Die getrennte Asservierung einzelner 4-Quadranten-Biopsien erscheint nicht notwendig, da hier zum einen die Lokalisation sehr schwer reproduzierbar ist und zum anderen bei endoskopisch nicht sichtbarer Neoplasie auch die Ablation des gesamten Barrett-Segments erfolgen sollte (siehe endoskopische Therapie) (22, 23, 24).

Statement 100: **Die Chromoendoskopie (Indigocarmin, Essigsäure) sowie die computergestützte Chromoendoskopie (NBI, FICE und I-scan) können zusätzlich im Rahmen einer Überwachungsendoskopie angewandt werden.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Chromoendoskopie nach Applikation von Methylenblau (25) oder Kristallviolett (26) ist inzwischen aufgrund potentiell toxischer und mutagener Nebenwirkungen nicht mehr gebräuchlich. Benutzt werden kann die lokale Applikation von Essigsäure 1,5% (27) oder Indigokarmin (28). Hierunter färbt sich die Mukosa zwar nicht an, es tritt jedoch eine Kontrastverstärkung auf, um Barrett-typische Gyrierung der Mukosa oder Irregularitäten bei Neoplasien besser darzustellen. Zu diesen Verfahren muss jedoch erwähnt werden, dass die Treffsicherheit mit diesen Verfahren mit der Expertise des jeweiligen Untersuchers zusammenhängt, und weiterhin die bisher publizierten Studien zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse liefern. Zudem muss beachtet werden, dass die Aussagekräftigkeit der Chromoendoskopie bei Patienten mit kurzem Barrett-Segmenten und entzündlichen Veränderungen limitiert ist (29, 30).

Als Alternative zur Chromoendoskopie gibt es optische Verfahren beruhend auf einer Veränderung des Lichtspektrums, um somit mehr oder weniger eine digitale Chromoendoskopie auf „Knopfdruck“ zu ermöglichen (NBI, FICE, I-scan). Diese Methoden ermöglichen ebenfalls eine Kontrastverstärkung und insbesondere eine bessere Darstellung vaskulärer Strukturen. Die bisher noch eher spärlich verfügbaren Daten berichten über eine einfachere Detektion von Zylinderepithel und möglicherweise auch von neoplastischen Arealen im Barrett-Segment (31, 32). Größere Serien fehlen jedoch hier. Auch sind die Ergebnisse z.T. widersprüchlich (33); eine eindeutige Empfehlung kann daher nicht ausgesprochen werden.

Andererseits besteht kein Grund diese Verfahren – soweit verfügbar – zusätzlich zur Weisslicht-Videoendoskopie nicht einzusetzen, da in jedem Fall ein zusätzlicher Informationsgewinn durch das jeweilige optische Verfahren besteht und das Standardverfahren dadurch nicht ersetzt wird.

## 2.5.2 Therapie und Verlaufskontrolle

**Statement 101: Eine endoskopische Therapie/ Ablation von nicht-neoplastischer Barrettsschleimhaut soll nicht erfolgen.**

### Konsens

Kommentar: Das Risiko der Progression eines nicht-neoplastischen Barrett-Ösophagus hin zur hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder Adenokarzinom ist äußerst niedrig und wird in neueren Studien mit 0,12 bis 0,33 pro Jahr angegeben (34, 35). Diesem niedrigen Risiko steht das Komplikationsrisiko einer ablativen Therapie entgegen. Selbst im Rahmen einer Therapie mittels Radiofrequenzablation, die Methode mit der niedrigsten Komplikationsrate, kommt es in 6,5% bis 9% zu relevanten Komplikationen wie Stenosen (36, 37). Zudem wäre die Voraussetzung für eine Ablationstherapie von nicht-neoplastischer Barrett-Schleimhaut eine sehr hohe Rate kompletter Ablationen in Verbindung mit einem äußerst niedrigen Rezidivrisiko. Gerade neuere Daten zur Radiofrequenzablation legen nahe, dass der Langzeiterfolg der Radiofrequenzablation unbefriedigend ist, so dass eine komplette Ablation in der Mehrheit der Fälle nicht gewährleistet werden kann.

Ein weiteres wichtiges Argument gegen eine prophylaktische Ablation nicht-neoplastischer Barrett-Schleimhaut sind die hohen Kosten und trotz Therapie die Notwendigkeit einer lebenslangen Überwachung. Langzeitdaten, welche die Ablation unterstützen würden, liegen nicht vor.

**Statement 102: Bei Nachweis entzündlicher Veränderungen sollte vor Biopsieentnahme eine vierwöchige PPI-Therapie mit anschließender 4-QPE erfolgen.**

### Mehrheitliche Zustimmung

Kommentar: Wie bereits erwähnt (siehe endoskopische Diagnostik), sind Neoplasien im Barrett-Ösophagus häufig durch diskrete Rötungen, Ulcerationen, Einkerbungen oder leicht polypoide Erhabenheiten gekennzeichnet. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass entzündliche Veränderungen ein ähnliches Muster aufweisen können. Es besteht daher das Risiko von falsch-positiven Befunden. Zudem kann nicht nur die endoskopische, sondern auch die histologische Diagnostik durch das gleichzeitige Vorhandensein einer Entzündung falsch ausfallen. Obgleich hierfür keine Evidenz existiert, mag es daher als sinnvoll erachtet werden, vor Durchführung einer Screening- oder Überwachungsendoskopie eine mindestens vierwöchige säuresuppressive Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren durchzuführen, um die Heilung akut entzündlicher Veränderungen zu bewirken, „echte“ Neoplasien zu demaskieren und somit die endoskopisch-biopsische Treffsicherheit zu erhöhen.

**Statement 103: Bei Nachweis einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie (LGIN) im Barrett-Ösophagus, die durch einen Referenzpathologen\* zu bestätigen ist, und Vorliegen sichtbarer Veränderungen soll die endoskopische Resektion erfolgen.**

### Starker Konsens

\*Eine Referenzpathologie sollte durch einen externen Pathologen eingeholt werden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Leitlinienempfehlungen im Hinblick auf ihre medizinische Notwendigkeit und unabhängig von ihrer Finanzierbarkeit gegeben werden.

Kommentar: Die gesicherte niedriggradige intraepitheliale Neoplasie ist eine relevante Erkrankung mit hoher Progressionsrate. Die Diagnose einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie (LGIN) muss immer durch einen erfahrenen Referenzpathologen überprüft werden, da es sich in den meisten Fällen um eine Fehldiagnose handelt (38, 39, 40). Eine kürzlich publizierte Studie der Amsterdamer Arbeitsgruppe konnte eindrucksvoll zeigen, dass bei einer Kohorte von 147 Patienten mit der Diagnose niedriggradige intraepitheliale Neoplasie, die von Nicht-Experten-Pathologen gestellt wurde, die Diagnose nur bei 22 Patienten (15%) bestätigt werden konnte (40). In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um die Fehlinterpretation entzündlicher und regenerativer Veränderungen. Interessanter Weise kam es nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 51,1 Monaten bei 42% der Patienten mit echter niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie zur Progression. Im Vergleich lag die Rate der Progression in der Gruppe der Patienten ohne LGIN bei 2,2%. Somit liegt die jährliche Inzidenz der HGIN und des Adenokarzinoms in der Gruppe der LGIN bei 13,4% und in der Gruppe der nicht-bestätigten LGIN bei 0,49%. Diese Zahlen verdeutlichen die Relevanz der Diagnose LGIN. Da es sich bei einer LGIN in Verbindung mit einer sichtbaren Läsion schon bereits um eine HGIN oder ein Adenokarzinom handeln kann, welches biotisch nicht erfasst wurde, soll immer eine endoskopische Resektion mit diagnostischer und therapeutischer Intention erfolgen. Eine Kontroll-Endoskopie im empfohlenen Intervall von 6 Monaten würde in diesem Fall eine Therapie unnötig verzögern, so dass es zu einer Progression hin zu einer nicht mehr endoskopisch kurativ angehbaren Läsion kommen kann.

**Statement 104: Bei Nachweis einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie im Barrett-Ösophagus, die durch einen Referenzpathologen bestätigt wird, ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen in der Barrettschleimhaut sollen Verlaufskontrollen nach 6 Monaten und dann jährlich erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der LGIN um eine Diagnose mit hoher Progressionsrate (35, 41, 42). Aus diesem Grunde ist es wichtig, dass eine sorgfältige Kontroll-Endoskopie nach 6 Monaten mit Biopsie aller sichtbaren Läsionen und anschließender 4-Quadranten-Biopsie alle 1-2cm erfolgt. Sollte erneut eine LGIN diagnostiziert werden, muss erneut eine Kontrollendoskopie nach 6 Monaten erfolgen. Alternativ kann analog zur LGIN mit sichtbaren Veränderungen eine Ablation der Barrett-Schleimhaut mit LGIN erfolgen, wenn keine sichtbare Läsion vorliegt.

**Statement 105: Eine Radiofrequenzablation des gesamten Barrett Segments zur Verhinderung einer Progression der niedriggradigen EIN kann erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Radiofrequenzablation (RFA) von Barrettepithel mit LGIN ist sicher und effektiv. In einer prospektiv-randomisierten Schein-kontrollierten Studie von Shaheen et al konnten mittels RFA 95% der LGIN eliminiert werden (43). Interessanterweise kam es auch in der Schein-Therapie-Gruppe zu einer Elimination in 26%. Eine Progression zur HGIN wurde in der RFA-Gruppe in 5% beobachtet. In der Kontrollgruppe lag diese bei 14%. Schwere Komplikationen traten in 3,6% und Stenosen in 6% in der Therapiegruppe auf.

Eine prospektiv-randomisierte Studie konnte nun die Frage beantworten, ob eine RFA bei Vorliegen von LGIN die Progression zur HGIN oder zum Adenokarzinom verhindern kann. In der sog. SURF-Studie wurden 136 Patienten mit LGIN 1:1 in den RFA- bzw. Beobachtungsarm randomisiert (44). Eine komplette Remission der LGIN konnte in 98% der Patienten im Therapiearm erreicht werden. Bei 37% der Patienten in der Beobachtungsgruppe konnte im Verlauf keine LGIN mehr gefunden werden. Bezüglich der Progression zeigte sich bereits nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 21 Monaten ein hoch-signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: In der Therapiegruppe kam es bei 1,5% der Patienten zu einer Progression und in der Beobachtungsgruppe bei 25%. Dieser Unterschied legt nahe, dass die RFA eine gute Alternative zur Verlaufskontrolle nach 6 Monaten zu sein scheint. Allerdings können anhand der Studie keine Aussagen zum Langzeitverlauf getroffen werden.

Statement 106: **Bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines mukosalen Karzinoms im Barrett-Ösophagus soll eine endoskopische Resektion erfolgen, da hierdurch neben der Therapie auch ein Staging der Läsion mit der Frage der Tiefeninfiltration erfolgt.**

### Starker Konsens

Kommentar: Das Vorliegen einer HGIN oder eines mukosalen Adenokarzinoms im Barrett-Ösophagus ist eine klare Indikation zur Therapie. Die Therapie der Wahl stellt die endoskopische Resektion (ER) dar (45, 46). In zahlreichen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass es sich bei der ER um eine effektive und sichere Therapie handelt, die bei niedrigerer Komplikationsrate eine ähnliche Kurationsrate wie die Ösophagusresektion aufweist (47-54). Mit der ER kann sowohl eine komplette Entfernung der neoplastischen Läsion als auch ein exaktes histologisches Staging erreicht werden. Der Pathologe kann durch sorgfältige Aufarbeitung des Resektats eine genaue Aussage über die Tiefeninfiltration, den Differenzierungsgrad und das mögliche Vorliegen einer Lymph- und Blutgefäßinfiltration treffen. Somit kann eine Risikostratifizierung erfolgen, so dass nach Durchführung der ER die Weichen entweder hin zu einer chirurgischen Therapie oder zu einer Fortsetzung der endoskopischen Therapie gestellt werden kann. Indikationen für eine Ösophagusresektion sind:

1. Lymphgefäßinvasion (L1) oder Veneninvasion (V1)
2. Infiltration des oberen Drittels der Submukosa (T1sm1) und Vorliegen eines der folgenden Risikofaktoren: Größe >20 mm, schlechter Differenzierungsgrad (G3), L1, V1
3. tiefe Infiltration in die Submukosa ( $\geq 500 \mu\text{m}$ )

## 4. Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal) (55, 56, 57).

Sollte ein schlechter Differenzierungsgrad bei mukosalem Barrettkarzinom vorliegen ist das Risiko eines Rezidivs erhöht, jedoch handelt es sich nach vorliegenden Daten nicht um einen Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen. Im Falle einer nicht sicher kompletten ER oder „piece meal“-ER einer neoplastischen Läsion mit Nachweis von Tumor am lateralen Resektionsrand (R1 lateral) ist zunächst keine operative Therapie indiziert. Im Rahmen der nächsten Verlaufskontrolle ist eine sorgfältige Evaluation der Resektionsstelle und ggf. Nachresektion bei Vorliegen von Neoplasieresten indiziert (49).

Die ER wird meistens in Saug-und-Schneide-Technik entweder mit Hilfe eines Ligatursets (ER-L) oder einer Kappe (ER-C) durchgeführt. Mit diesen Techniken können neoplastische Läsionen bis zu einer Größe von 15 mm in der Regel komplett reseziert werden. Bei größeren neoplastischen Läsionen erfolgt die Resektion in „piece meal“-Technik. Ein Nachteil der „piece meal“-ER ist die höhere Rezidivrate als bei der Resektion kleinerer Läsionen en bloc (49). Weitere Risikofaktoren für ein Rezidiv sind:

1. multifokale Neoplasien
2. lange Therapiedauer
3. Long-Segment-Barrett-Ösophagus
4. Nicht durchgeführte Ablation der Rest-Barrett-Schleimhaut
5. Schlechter Differenzierungsgrad (G3)

Zur en bloc-Resektion größerer Läsionen kann die endoskopische Submukosadisektion eingesetzt werden. Mit dieser Technik kann eine vom onkologischen Standpunkt her wünschenswerte R0-Resektion unabhängig von der Läsionsgröße erfolgen. Allerdings existieren für das Barrettkarzinom kaum Daten. In einer prospektiven unizentrischen Studie bei 30 Patienten mit HGIN oder fokalem Barrettkarzinom gelang eine komplette Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern trotz ESD in nur 38,5% der Patienten (58). Daten aus Japan zeigen, dass durchaus auch beim Barrettösophagus in 90% der Fälle eine R0-Resektion möglich ist. Offensichtlich hängen die besseren Daten aus Japan damit zusammen, dass die Resektate größer sind und ein höherer Sicherheitsabstand zur Seite gewählt wird. Probst et al zeigten, dass eine ESD beim Ösophaguskarzinom auch hierzulande mit einer en-bloc-Resektionsrate von 96,1% und einer R0-Resektionsrate von 87% möglich ist (59).

Statement 107: <b>Eine Endosonographie kann vor endoskopischer Resektion zur Therapieplanung durchgeführt werden.</b>
---

**Starker Konsens**

Kommentar: Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist im Staging (sowohl T wie N Kategorie) der Computertomographie überlegen (60). Insbesondere bei Frage nach pathologisch vergrößerten Lymphknoten bleibt die EUS (7,5 MHz) die Methode der Wahl (61). Wenn man bestimmte Ultraschallkriterien (Grösse, Echomuster, Anzahl, Lage zum Tumor) für die

Differenzierung maligner und benigner Lymphknoten zugrunde legt, erreicht man mit dem EUS eine Genauigkeit von 80% (62, 63). Kombiniert man den EUS mit der Feinnadelaspiration (FNA) erreicht man eine Genauigkeit von 92-98% (64-66).

Dennoch eignet sich der EUS mit 7,5 MHz nicht, IEN von Frühkarzinomen zu unterscheiden, da eine sichere Differenzierung von hochgradigen IEN und Karzinomen nicht möglich ist (67).

**Statement 108: Im Falle einer primär nicht sichtbaren HGIN sollte ein Lokalisationsversuch in einem endoskopischen Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen des oberen GI-Trakts erfolgen.**

### Starker Konsens

Kommentar: Sollte im Rahmen einer 4-Quadranten-Biopsie eines makroskopisch nicht suspekten Barrett-Ösophagus eine HGIN diagnostiziert werden, soll eine erneute sorgfältige endoskopische Untersuchung mit einem hochauflösenden Endoskop in einem Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts erfolgen (32). In der Regel wird in mehr als 80% der Patienten mit nicht sichtbarer HGIN die neoplastische Läsion in einem Zentrum lokalisierbar (68, 69). Ein erfahrenes Zentrum wird in der Regel als Klinik mit mindestens 20 endoskopisch behandelten Patienten mit Frühkarzinom des oberen GI-Trakts definiert (70). Im Falle von makroskopisch suspekten Läsionen ist eine diagnostische ER indiziert.

Eine unkritische Ablation des Barrettösophagus mittels RFA birgt die Gefahr der Untertherapie einer übersehenen und weiter fortgeschrittenen neoplastischen Läsion. Diese würde zur Verzögerung der kurativen Therapie führen und möglicherweise mit einer Verschlechterung der Langzeitprognose einher gehen.

**Statement 109: Ablative Therapieverfahren (PDT, APC, RFA) sind als Primärtherapie von HGIN und mukosalen Karzinomen nicht geeignet, da keine histologische Sicherung der Diagnose erfolgt. Als Ausnahme gilt hier die endoskopisch nicht eindeutig lokalisierte, aber histologisch gesicherte HGIN. In diesen Fällen sollte nach endoskopisch-histologischer Bestätigung der Diagnose im Rahmen einer Zweituntersuchung dann primär eine Radiofrequenzablation des gesamten Barrett-Segments erfolgen.**

### Starker Konsens

Kommentar: Alle ablativen Therapieverfahren haben unabhängig von der Methode den Nachteil, dass es zu einer Destruktion der Neoplasie kommt und ein histologisches Staging somit nicht möglich ist. Da kein Verfahren existiert, mit dem prätherapeutisch sämtliche o.g. Risikofaktoren erfasst werden können, welche möglicherweise die Empfehlung einer Ösophagusresektion nach sich ziehen würden, sollten ablativ Verfahren bei HGIN und Adenokarzinomen nicht als erstes Verfahren durchgeführt werden (70, 71). Eine Ausnahme ist das Vorliegen einer histologisch vom Referenzpathologen bestätigten HGIN und dem wiederholt negativen Versuch der Lokalisation durch ein erfahrenes Zentrum mit hoher

Expertise in der endoskopischen Diagnostik und Therapie von frühen Neoplasien im oberen GI-Trakt (43, 71) In einem derartigen Fall ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass eine weiter fortgeschrittene Neoplasie vorliegt, so dass das Risiko der Untertherapie kaum gegeben ist. Hier ist die RFA die Therapie der Wahl (43, 72). Alternativ kann bei zungenförmigem Barrett-Ösophagus eine komplette ER der Barrett-Zunge erfolgen (52, 73). Hiermit wäre eine sowohl suffiziente Therapie als auch die histologische Korrelation mit Staging gewährleistet.

Statement 110: **Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im Barrett-Ösophagus soll der nicht neoplastische Barrett-Ösophagus abladiert werden, um die Rate an metachronen Neoplasien zu senken.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im Barrett-Ösophagus soll der nicht neoplastische Barrett-Ösophagus abladiert werden.

Ein Problem der fokalen ER von neoplastischen Läsionen im Barrett-Ösophagus liegt in der hohen Rate von Rezidiven und metachronen Neoplasien. In den unterschiedlichen Studien lag die Rate bei bis zu über 30% (74). Ein Grund sind übersehene multifokale Läsionen in der verbliebenen Barrett-Schleimhaut, welche sich im Verlauf zu sichtbaren Neoplasien entwickeln. Ein weiteres Problem sind die bestehenden genetischen Alterationen in der Barrettschleimhaut, die durch eine fokale Therapie einer HGIN oder eines Adenokarzinoms nicht eliminiert werden können und im Verlauf zu metachronen Neoplasien führen. In einer retrospektiven Analyse der Wiesbadener Arbeitsgruppe an 349 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Ablation der restlichen nicht-neoplastischen Barrett-Schleimhaut nach erfolgreicher Therapie der HGIN oder des mukosalen Karzinoms die Rate an metachronen Neoplasien signifikant zu senken vermag (49). Aus diesem Grunde hat sich international ein zweistufiges Konzept etabliert: Zunächst erfolgt die ER aller sichtbarer neoplastischer Läsionen und im Anschluss die Ablation der nicht-neoplastischen Barrett-Schleimhaut (49, 53, 13).

Für die Ablation stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, allerdings haben sich im klinischen Alltag lediglich die Radiofrequenzablation und die Argon-Plasma-Coagulation (APC) durchgesetzt. Viele Jahre galt die Photodynamische Therapie (PDT) als gut untersuchtes Standardverfahren. (75, 76, 77). Aufgrund der Komplexität der Therapie, der hohen Komplikationsrate (Stenosen und Phototoxizität) und des inhomogenen Ablationseffektes wurde die PDT in der westlichen Welt nahezu vollständig von der RFA abgelöst (43, 72, 78). RFA hat die Vorteile der Einfachheit der Anwendung, einer niedrigen Komplikationsrate und eines homogenen Ablationseffektes. In zahlreichen Studien konnte die Sicherheit und Effektivität der RFA belegt werden. Allerdings zeigen kürzlich publizierte Langzeitergebnisse, dass es in einer relevanten Anzahl von Patienten zu einem Rezidiv der Barrett-Schleimhaut und einer Neoplasie kommt (79,80).

Ein weiteres Ablationsverfahren, das sich etabliert hat, ist die APC-Therapie. Aufgrund der Einfachheit, der hohen Verfügbarkeit und der niedrigen Kosten im Vergleich zur RFA wird die APC-Therapie vor allem zur Ablation des Short-Segment-Barrett-Ösophagus eingesetzt (81,

82, 83). Aufgrund des punktuellen Ablationseffektes ist eine Anwendung beim Long-Segment-Barrett-Ösophagus komplexer und aufwändiger als die RFA. Allerdings existieren bis heute keine prospektiven randomisierten Studien, die beide Methoden miteinander vergleichen.

Die Kryotherapie wird in den USA als alternatives Ablationsverfahren erfolgreich eingesetzt, ist aber in Europa bislang noch nicht verfügbar und zugelassen (84, 85).

Die komplette radikale ER des gesamten Barrett-Ösophagus ist ebenfalls eine Möglichkeit der kompletten Entfernung der Neoplasie und der Barrett-Schleimhaut. Dieses Verfahren geht allerdings mit einer nicht zu tolerierenden hohen Stenoserate von bis zu 88% einher (53, 16). Eine prospektive randomisierte Studie konnte eindeutig die Überlegenheit der Kombination der ER mit der RFA im Vergleich zur radikalen ER belegen (54). Aus diesem Grunde ist die radikale zirkumferentielle ER der gesamten Barrett-Schleimhaut nur in ausgewählten Fällen einzusetzen.

Statement 111: **Die endoskopische Therapie von frühen Barrett-Neoplasien sollte nur in erfahrenen Zentren mit Verfügbarkeit aller diagnostischen und therapeutischen Verfahren und Zugang zu einer erfahrenen Ösophaguschirurgie erfolgen.**

### Konsens

Kommentar: Mittlerweile gibt es sehr gute Daten, dass eine Ösophagusresektion nur in Zentren mit hoher Operationsfrequenz durchgeführt werden sollte. Die Ergebnisse des individuellen Chirurgen verbessern sich mit wachsender Erfahrung und die Ergebnisse für den Patienten und die Mortalitäts- und Morbiditätsrate sind in sogenannten „high volume“-Zentren deutlich besser (86-88).

Die ER von frühen Barrett-Neoplasien hat in Expertenzentren eine sehr niedrige Rate an relevanten Komplikationen (<3%), allerdings nimmt die Komplikationsrate in der Hand unerfahrener Endoskopiker während der ersten 20 ER deutlich zu (89). Aus diesem Grunde ist es naheliegend, dass in Analogie zu den Empfehlungen für Chirurgen auch die endoskopische Therapie nur von erfahrenen Endoskopikern in Zentren mit hoher Expertise, Verfügbarkeit aller Therapieverfahren (ER, APC, RFA), Sicherheit im Komplikationsmanagement und einer jährlichen Mindestanzahl von Patienten durchgeführt werden sollte (70). Auch nach endoskopischer Therapie und vor allem RFA kann es zu einer Progression zu fortgeschrittenen Karzinomen kommen, so dass auch für die RFA ein hoher Grad an Expertise und Erfahrung zu fordern ist (90). Mangels publizierter Evidenz wurde die geforderte jährliche Mindestanzahl von ER am gastroösophagealen Übergang in den verschiedenen aktuellen Leitlinien zwischen 15 und 25 angegeben (70, 91).

Da eine seltene aber kritische Komplikation der endoskopischen Therapie die Ösophagusperforation darstellt (bis zu 5%) ist es entscheidend, dass diese nur in Zentren mit raschem und unmittelbarem Zugang zu einer erfahrenen Ösophaguschirurgie durchgeführt wird.

**Statement 112: Nach erfolgreicher endoskopischer Resektion und Rest-Barrettablation sollten Kontrollendoskopien nach 3 Monaten, dann für 2 Jahre halbjährlich und danach jährlich erfolgen.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Das Problem der endoskopischen Therapie von Barrettneoplasien ist das Auftreten von Rezidiven oder metachronen Läsionen, die bis zu 30% betragen (47). Da Rezidive oftmals einer erneuten endoskopischen Therapie zugänglich sind, sollten in den ersten 2 Jahren nach Therapie die Kontrollen engmaschig erfolgen. Die Evidenz für dieses Vorgehen ist gering und richtet sich im Wesentlichen nach der in Studien durchgeführten Praxis.

**Statement 113: Bei Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration und ohne Risikokriterien (pT1 und sm1; <500 µm, L0, V0, G1/2, <20 mm, keine Ulceration) kann die endoskopische Resektion eine Alternative zur Ösophagusresektion sein.**

### **Starker Konsens**

Kommentar: Die Infiltrationstiefe es Barrettkarzinoms ist entscheidend für den Befall von Lymphknoten (92). Eine Analyse von 472 Patienten zeigte, dass bei einem undifferenzierten Karzinom ein Befall von oberflächlicher Mukosa (m1) in 0,8% ein Lymphknotenbefall vorliegt, bei einem Befall bis in die tiefe Submukosa (sm3) 41,4% positive Lymphknoten nachzuweisen sind (93). Buskens et al konnten mittels EUS in 93% das Lymphknotenstadium korrekt voraussagen. Bei m1-m3 sowie sm1 Tumoren fanden sich im EUS keine positiven Lymphknoten, während bei sm2 in 23% und bei sm3 in 69% positive Lymphknoten nachweisbar waren (94). Die Daten konnten von Westerterp et al. an 120 Patienten, die operiert wurden, bestätigt werden. Von 79 Patienten mit m1-sm1 Tumoren hatte nur 1 Patient (1%) positive Lymphknoten. Von 79 Patienten mit m1-sm1 Tumoren hatte nur 1 Patient (1%) positive Lymphknoten, während 18 von 44 Patienten (44%) mit einem T1(sm2/3) Tumor einen metastatischen Befall der Lymphknoten (95). Ancona et al. fanden ebenfalls keine positiven Lymphknoten im Stadium m1-sm1 (96). Manner et al. behandelten 66 Patienten mit low-risk Läsionen (Infiltration sm1, L0, V0, G1/2, keine Ulceration). Eine komplette Remission konnte bei 53 Patienten erzielt werden. Nach einem mittleren follow-up von 47+29,1 Monaten lag die geschätzte 5-Jahresüberlebensrate bei 84%. (56). Die Überwachungsintervalle richten sich nach dem Vorhandensein und dem Schweregrade der intraepithelialen Neoplasien.

**In Abhängigkeit vom Vorhandensein von intraepithelialen Neoplasien werden folgende Überwachungsintervalle empfohlen:**

- 1. Keine intraepitheliale Neoplasie: Kontrolle nach 1 Jahr, bei Bestätigung kann alle 3-4 Jahre eine Kontroll-ÖGD erfolgen;**
- 2. Leichtgradige intraepitheliale Neoplasie: falls sichtbar endoskopische Therapie, sonst im 1. Jahr halbjährlich, dann jährlich; alternativ kann eine Ablation mit RFA erfolgen**

**3. Hochgradige intraepitheliale Neoplasie: endoskopische Therapie empfohlen.****Konsens**

Kommentar: Die Überwachung scheint für alle Patienten sinnvoll, bei denen eine operative oder endoskopische Therapie im Falle der Entdeckung eines Tumors möglich ist.

Die Überwachungsintervalle orientieren sich ausschließlich am Vorhandensein von intraepithelialen Neoplasien. Die Länge des Barrettösophagus stellt unverändert einen Risikofaktor dar. Anaparth et al. zeigten, dass das jährliche Risiko für Patienten mit einem Barrettösophagus <3 cm ein Karzinom oder schwergradige IEN zu entwickeln bei 0,31% liegt, bei einer Länge des Barrettösophagus über 13 cm lag das Risiko bei 2,41% (8).

Bei dieser Leitlinie wird jedoch die Länge des Barrettösophagus nicht mehr bei den Überwachungsintervallen berücksichtigt, da die willkürliche Einteilung in Long (>3 cm) und Short-Segment (<3 cm) Barrettösophagus durch die Prag Klassifikation abgelöst wurde. Für letztere gibt es aber keine Daten hinsichtlich des Risikos für eine Karzinomentwicklung.

Bislang existieren nur retrospektive Studien, die einen Vorteil der regelmäßigen endoskopischen Überwachung beim Barrettösophagus belegen (97-102), dennoch wird von zahlreichen Fachgesellschaften, so auch in der aktuellen Leitlinie der AGA eine Überwachung empfohlen (103).

Obwohl das Barrett-Adenokarzinom in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, bleibt dennoch festzustellen, dass neue Studien die Inzidenz für Barrett-Adenokarzinome deutlich geringer ansetzen als noch vor 20 Jahren. Während Hameeteman et al (104) noch von einer Inzidenz von 1,9% ausgingen, haben Hvid-Jensen et al (35) die Inzidenz mit 0,12% und Desai et al. (34) mit 0,33% bzw. 0,19% für den Short-Segment Barrett veranschlagt.

Dass die Überwachungsintervalle in größeren Abständen, z. B. alle 4 Jahre, ausreichend sein können, zeigt die Studie von Provenzale et al. (105). Basierend auf einem computergestützten Modell untersuchten die Autoren die Wertigkeit unterschiedlicher endoskopischer Überwachungsstrategien für Patienten mit Barrettösophagus 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 2011 des „American College of Gastroenterology“ zur Überwachung bzw. Therapie von Patienten mit Barrettösophagus werden modifiziert übernommen (103).

Bei fehlenden IEN in der Indexuntersuchung sollte eine Kontrolle innerhalb eines Jahres erfolgen, dann sind Kontrollen alle 3-4 Jahre ausreichend. Beim Nachweis von leichtgradigen IEN sind diese durch einen Zweitpathologen zu bestätigen; endoskopische Kontrollen werden jährlich empfohlen. Eine aktuelle randomisierte Studie, die zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie nur als Abstract und nicht als Originalarbeit vorlag, zeigte, dass eine Radiofrequenzablation von leichtgradigen IEN das spätere Karzinomrisiko signifikant senken konnte (44).

Das Vorhandensein einer hochgradigen IEN ist in etwa 40% mit dem Vorhandensein von nicht sichtbaren Karzinomen assoziiert (106). 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 (107). 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 (16). Zu dieser Arbeit muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass bei 738 von 1099 untersuchten Patienten (67%) mit Barrettösophagus eine geringgradige IEN diagnostiziert wurde. Dieser hohe Anteil an geringgradigen IEN in einem Kollektiv von Patienten mit Barrettösophagus 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 (108). Ob eine sichere Differenzierung von hochgradigen IEN und Karzinom mittels Biopsietechnik („Seattle-Biopsy-Protocol“) möglich ist, wird kontrovers diskutiert (109). Aufgrund dieser Unsicherheit und des erhöhten Karzinomrisikos wird die Therapie der hochgradigen IEN in Analogie zum Frühkarzinom empfohlen.

### Literatur:

1. Gatenby PAC, Ramus JR, Caygill CPJ, Shepherd NA, Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:524–530
2. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1271–1274
3. Watson A, Heading RC, Shepherd NA. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus: a report of the working party of the British society of gastroenterology. *BSG Guidelines Gastroenterol*: 2005; 1–42
4. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:237–249
5. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, Matsuura M, Ell C, May A, Pech O, Stolte M, Vieth M. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2009; 40:65–74
6. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-1477.
7. Alcedo J, Ferrandez A, Arenas J, Sopena F, Ortego J, Sainz R, Lanas. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009; 22:239-248.
8. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, Alsop BR, Gupta N, Higbee AD, Wani SB, Singh M, Rastogi A, Bansal A, Cash BD, Young PE, Lieberman DA, Falk GW, Vargo YY, Thota P, Sampliner RE, Sharma P. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 22: 1542-3565.
9. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergmann JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131:1392-1399.
10. Mc Clave SA, Boyce HW Jr, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987;33:413-416.

11. Souza RF, Shewmake K, Terada LS, Spechler SJ. Acids exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 2002; 122: 299-307.
12. Clemons NJ, McColl KE, Fitzgerald RC. Nitric oxide and acid induced double-strand DNA breaks in Barrett's esophagus carcinogenesis via distinct mechanisms. *Gastroenterology* 2007; 133:1198-1209.
13. Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, Gearty JC. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton-pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:727-733.
14. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biermann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ, ProBar Study group. Proton pump inhibitors reduce the risk neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:382-8.
15. Feagins LA, Zhang HY, Hormi-Carver K, Quinones MH, Thomas D, Zhang X, Terada LS, Spechler SJ, Ramirez RD, Souza RF. Acid has antiproliferative effects in nonneoplastic Barrett's epithelial cells. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:10-20.
16. Nasr AO, Dillon MF, Conlon S, Downey P, Chen G, Ireland A, Leen E, Bouchier-Hayes D, Walsh TN. Acid suppression increases Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. *Surgery* 2012;151: 382-90.
17. Das D, Chilton AB, Jankowski JA. Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. *Resent Results Cancer Res* 2009; 181: 161-9.
18. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, Ayub K, Odze RD, Sanchez CA, Rabinovitch PS, Reid BJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 945-52.
19. Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ, Probar-study Group. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 141: 2000-8.
20. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, Cook MB, Casson AG, Kamangar F, Abnet CC, Risch HA, Giffen C, Freedman ND, Chow WH, Sadeghi S, Pandeya N, Whiteman DC, Murray LJ, Bernstein L, Gammon MD, Wu AH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology* 2012; 142: 442-452.
21. Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; epub ahead of print)
- 21a. Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, Berres M, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Ell C. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy*. 2007; 39: 588-93.
22. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50
23. Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, de Vries CE, Ten Kate FJ, Krishnadath KK, Fockens P, Bergman JJ. Surveillance history of endoscopically treated patients with early Barrett's neoplasia: nonadherence to the Seattle biopsy protocol leads to sampling error. *Diseases of the Esophagus* 2008; 21: 475-9.
24. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, McKernan M, O'Mahoney S, Stuart RC. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *American Journal of Gastroenterology* 2008; 103: 850-855.
25. Canto MI, Yoshida T, Gossner L. Chromoendoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002; 34: 330-6.
26. Yuki T, Amano Y, Kushiyama Y, Takahashi Y, Ose T, Moriyama I, Fukuhara H, Ishimura N, Koshino K, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Evaluation of modified crystal violet chromoendoscopy procedure using new mucosal pit pattern classification for detection of Barrett's dysplastic lesions. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 296-300.

27. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 559–65.
28. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003; 52: 24-7.
29. Hoffman A, Kiesslich R, Bender A, Neurath MF, Nafe B, Herrmann G, Jung M. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 1-8.
30. Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W. Inter- and intra-observer-variability of magnification chromoendoscopy for detection of specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004; 36: 55-59.
31. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy*. 2005; 37: 929-36.
32. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, Loeb DS, Stark ME, Woodward TA, Hemminger LL, Cayer FK, Wallace MB. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2008; 135: 24-31.
33. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2010;42:351-9.
34. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012 ; 61: 970-6.
35. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; 13; 365:1375-83.
36. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, Burnell MG, Gupta A, Green S, Miah H, Smart HL, Bhandari P, Smith LA, Willert R, Fullarton G, Morris J, Di Pietro M, Gordon C, Penman I, Barr H, Patel, P, Boger P, Kapoor N, Mahon B, Hoare J, Narayanasamy R, O'Toole D, Cheong E, Direkze NC, Ang Y, Novelli M, Banks MR, Lovat LB. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology*. 2013;145:87-95.
37. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, Gorospe EC, Abrams JA, Falk GW, Ginsberg GG, Rustgi AK, Lightdale CJ, Wang TC, Fudman DI, Ponerros JM, Wang KK. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology*. 2013; 145: 79-86
38. Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, de Bruïne A, Driessen A, ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD; CYBAR study group. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology*. 2007; 50: 920-7.
39. Pech O, Vieth M, Schmitz D, Gossner L, May A, Seitz G, Stolte M, Ell C. Conclusions from the histological diagnosis of low grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42: 682-688
40. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, Bohmer C, Mallant-Hent RC, van Oijen A, Naber AH, Scholten P, Busch OR, Blaauwgeers HG, Meijer GA, Bergman JJ. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1523-30.

41. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, Bohmer C, Mallant-Hent RC, van Oijen A, Naber AH, Scholten P, Busch OR, Blaauwgeers HG, Meijer GA, Bergman JJ. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol.* 2010;105 :1523-30.
42. Wani S, Falk G, Hall M, Gaddam S, Wang A, Gupta N, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 220-7;
43. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Jobe BA, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Fleischer DE, Sharma VK, Hawes RH, Hoffman BJ, Rothstein RI, Gordon SR, Mashimo H, Chang KJ, Muthusamy VR, Edmundowicz SA, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Falk GW, Kimmey MB, Madanick RD, Chak A, Lightdale CJ. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2277-88.
44. Kai Yi N. Phoa, Frederike G. van Vilsteren, Roos E. Pouw, Bas L. Weusten, Erik J. Schoon, Raf Bisschops, Krish Ragunath, Grant Fullarton, Massimiliano di Pietro, Rebecca Fitzgerald, Dermot O'Toole, Ravi Narayanasamy, Oliver Pech, Michael Tanck, Mike Visser, Johan Offerhaus, Cees A. Seldenrijk, Sybren L. Meijer, Fiebo J. ten Kate, Jacques J. Bergman. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus With Confirmed Low-Grade Dysplasia: Interim Results of a European Multicenter Randomized Controlled Trial (SURF). *Gastroenterology* 2013;144: Supplement 1; 187
45. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Höscher AH. Comparison between Endoscopic and Surgical Resection of Mucosal Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus at Two High-Volume Centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72
46. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2009; 137: 815-23.
47. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2000;118: 670-7.
48. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65: 3–10.
49. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 1200–1206.
50. Chennat J, Konda VJA, Ross AS, Herreros de Tejada A, Noffsinger A, Hart J, Lin S, Ferguson MK, Posner MC, Waxman I. Complete Barrett's Eradication Endoscopic Mucosal Resection (CBE-EMR): An Effective Treatment Modality for High Grade Dysplasia (HGD) and Intramucosal Carcinoma (IMC) – An American Single Center Experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2684-92
51. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, Gupta S, Williams SJ, Tran K, Swan MP, Hopper AD, Kwan V, Bailey AA. Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1276-83.
52. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, Rösch T, Soehendra N, Bergman JJ. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010; 59: 1169-77
53. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, Devière J, Neuhaus H, Bergman JJ. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 23-9.

54. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, Alvarez Herrero L, Sondermeijer CM, Visser M, Ten Kate FJ, Yu Kim Teng KC, Soehendra N, Rösch T, Weusten BL, Bergman JJ. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*. 2011; 60: 765-73.
55. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, Vieth M, Stolte M, Ell C. Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2589-97
56. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C. Efficacy, safety and long-term results of endoscopic treatment for early-stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 630-5
57. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy*. 2010; 42: 1030-6.
58. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2012; 44: 1105-13.
59. Probst A, Maerkl B, Anthuber, Messmann H. Endoskopische Submukosadisektion im Ösophagus. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 943
60. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, Chathadi KV, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jue TL, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Dornitz JA, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77: 328-34.
61. Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 78–81
62. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474-9.
63. Catalano MF, Sivak MV, Jr, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442-6.
64. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.
65. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, Hadzijahic N, Lewin DN, Van Velse A, Leveen MB, Etemad B, Matsuda K, Patel RS, Hawes RH, Hoffman BJ. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 714-9.
66. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, Chi KD, Kinney TP, Rogers GB, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of conventional endosonography and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the assessment of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma who have been referred for endoscopic ablation therapy. *Endoscopy*. 2006; 38:157-61.
67. Pech O, Günter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D, Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*. 2010; 42: 456-61.
68. Curvers WL, Singh R, Song LM, Wolfsen HC, Ragnunath K, Wang K, et al. Endoscopic trimodal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre

- feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut*. 2008; 57: 167-72.
69. Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB, Wong Kee Song LM, Ragunath K, Wolfsen HC, et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1106-14
70. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, Sanders S, Gay L, Pech O, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology*. 2012; 143: 336-46.
71. Pouw RE, Helderdoorn N, Herrero LA, ten Kate FJ, Visser M, Busch OR, et al. Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73: 662-8.
72. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, Sharma VK, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Mashimo H, Rothstein RI, Gordon SR, Edmundowicz SA, Madanick RD, Peery AF, Muthusamy VR, Chang KJ, Kimmey MB, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Dumot JA, Falk GW, Galanko JA, Jobe BA, Hawes RH, Hoffman BJ, Sharma P, Chak A, Lightdale CJ. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*. 2011; 141: 460-8.
73. Chennat J, Konda VJA, Ross AS, Herreros de Tejada A, Noffsinger A, Hart J, Lin S, Ferguson MK, Posner MC, Waxman I. Complete Barrett's Eradication Endoscopic Mucosal Resection (CBE-EMR): An Effective Treatment Modality for High Grade Dysplasia (HGD) and Intramucosal Carcinoma (IMC) – An American Single Center Experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2684-92
74. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, Muller H, Seitz G, Vieth M, Stolte M, Ell C. 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: 1085-91
75. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology*. 1998; 114: 448-55.
76. Pech O, Gossner L, May A, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:24-30.
77. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, Nava HR, Sivak MV Jr, Nishioka N, Barr H, Marcon N, Pedrosa M, Bronner MP, Grace M, Depot M; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66: 460-8.
78. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, Fleischer DE, Shaheen NJ, Lightdale CJ, Freeman SR, Pruitt RE, Urayama SM, Gress F, Pavey DA, Branch MS, Savides TJ, Chang KJ, Muthusamy VR, Bohorfoush AG, Pace SC, DeMeester SR, Eysselein VE, Panjehpour M, Triadafilopoulos G; U.S. Multicenter Registry. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 35-40.
79. Phoa KN, Pouw RE, van Vilsteren FG, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Visser M, Meijer SL, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Schoon EJ, Mallant-Hent RC, Bergman JJ. Predictive factors for initial treatment response after circumferential radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2013; 145: 96-104
- 80 Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ, Cotton CC, Dellon ES, Spacek MB, Chen X, Madanick RD, Pasricha S, Shaheen NJ. Intestinal metaplasia recurs infrequently in patients

- successfully treated for Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 187-95
81. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Deviere J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy.* 2001; 33: 257-61.
82. Ragnath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol.* 2005 ; 40: 750-8.
83. Kelty CJ, Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1289-96.
84. Dumot JA, Vargo JJ, 2nd, Falk GW, Frey L, Lopez R, Rice TW. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70: 635-44.
85. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, Dumot JA, Nishioka NS, Wolfsen HC, Burdick JS, Abrams JA, Wang KK, Mallat D, Johnston MH, Zfass AM, Smith JO, Barthel JS, Lightdale CJ. et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71: 680-5.
86. AUGIS AoUGSoGBal, Clinical Services Committee. AUGIS recommendationson minimum volumes 2010. AUGIS guidance on minimum Surgeon Volumes 2010. <http://www.augis.org>. 2010.
87. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2117-27.
88. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1128-37
89. van Vilsteren FG, Pouw RE, Herrero LA, Peters FP, Bisschops R, Houben M, Peters FT, Schenk BE, Weusten BL, Visser M, Ten Kate FJ, Fockens P, Schoon EJ, Bergman JJ. Learning to perform endoscopic resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program. *Endoscopy.* 2012; 44: 4-12.
90. Titi M, Overhiser A, Ulusarac O, Falk GW, Chak A, Wang K, Sharma P. et al. Development of Subsquamous High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma After Successful Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 2012; 143: 564-6
91. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014; 63: 7-42.
92. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J. Surg.* 2003; 27: 1052-7.
93. Zemler B, May A, Eil C, Stolte M. Early Barrett's carcinoma: The depth of infiltration of the tumour correlates with the degree of differentiation, the incidence of lymphatic vessel and venous invasion. *Virchows Arch.* 2010; 456: 609-14.
94. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot J. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 703-10.
95. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, Siersema PD, van Dekken H, van Lanschot JJ. Outcome of surgical treatment for early

- adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch.* 2005; 446: 497–504.
96. Ancona E, Rampado S, Cassaro M Battaglia G, Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Rugge M. et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 3278–88.
97. Van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216–222
98. 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
99. 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.
100. Wright TA, Gray MR, Morris AI Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, Myskow M, Nash J, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574–579
101. Corley DA, Levin TR, Habel LA Weiss NS, Buffler PA. et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633–640
102. Streitz J, Ellis F, Tilden R Erickson RV. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 911–915.
103. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1084-91.
104. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 1989; 96:1249-56.
105. 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.
106. Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997; 84: 760–766
107. 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.
108. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001; 120: 1607–1619
109. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170–176

## 2.6. Reflux bei Kindern

Bei der Diagnostik und Therapie des gastroösophagealen Refluxes (GÖR) im Kindes- und Jugendalter gilt es insbesondere bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern einige Besonderheiten zu beachten. Diese Abweichungen werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

**Statement 114: Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die Verdachtsdiagnose einer Refluxkrankheit nicht verlässlich anhand der Symptome gestellt werden; bei älteren Kindern und Jugendlichen (> 12 Jahre) ist dies mit ähnlicher Zuverlässigkeit wie bei Erwachsenen möglich.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Bei Säuglingen und Kleinkindern ist kein Symptom oder Symptomkomplex eindeutig genug für die Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GÖRK) oder gar für die Vorhersage des Effektes einer Therapie.

**Statement 115: In der Pädiatrie sollte eine Funktionsdiagnostik mittels kombinierter pH-Metrie-Impedanzmessung durchgeführt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Die kombinierte pH-Impedanzmessung ist der alleinigen pH-Metrie bei der Evaluation von einer GÖR-Symptomassoziation überlegen. Der kombinierte Test erkennt saure, schwach saure und nicht-saure GÖR und erfasst deren Steighöhe. Wichtig ist die sorgfältige Dokumentation der Symptome während der Untersuchung.

**Statement 116: Bei Kindern sollten im Rahmen der Endoskopie stets Biopsien aus dem Ösophagus zum Ausschluss anderer Formen einer Ösophagitis durchgeführt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Schleimhautbiopsien erlauben die Bewertung der mikroskopischen Anatomie. Eine makroskopisch normale ösophageale Mukosa kann eine nicht-erosive GÖRK oder Ösophagiden anderer Ätiologie, z.B. eine eosinophile Ösophagitis, nicht ausschließen.

**Statement 117: Bei Verdacht auf anatomische Anomalien kann eine Röntgenuntersuchung des Ösophagus und Magens indiziert sein.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Diese Untersuchung hilft, andere Ursachen für die bestehenden Symptome auszuschließen, die Diagnose einer GÖRK ist mit ihr nicht möglich.

**Statement 118: Der Pepsinnachweis in der bronchialen Lavageflüssigkeit zur Diagnose einer ösophagotrachealen Aspiration soll nicht erfolgen.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Bisher existieren keine kontrollierten Studien zur Evaluation dieser Methode zur Diagnostik bei V.a. GÖRK.

**Statement 119: Eine empirische Therapie mit PPI bei Verdacht auf eine Refluxkrankheit soll bei Säuglingen und Kleinkindern nicht erfolgen.**

**Starker Konsens**

Kommentar: Die Symptome einer GÖRK bei Säuglingen und Kleinkindern sind zu unspezifisch, um eine empirische Therapie mit PPI ohne Diagnostik zu rechtfertigen.

**Statement 120: Eine empirische Therapie sollte bei älteren Kindern und Jugendlichen (> 12 Jahre) analog zu dem Vorgehen bei Erwachsenen durchgeführt werden.**

**Starker Konsens**

**Statement 121: Bei Formula-ernährten Säuglingen mit Reflux soll bei V.a. eine Kuhmilchproteinallergie ein Therapieversuch mit extensiv hydrolysiertes Formulanahrung für 2-4 Wochen durchgeführt werden.**

**Starker Konsens**

Kommentar: Eine nicht IgE-vermittelte Kuhmilchproteinallergie kann eine Ursache für eine GÖRK bei Säuglingen sein. Bei Ansprechen auf eine Eliminationsdiät soll nach 4 Wochen eine Provokation mit kuhmilchproteinhaltiger Nahrung zum Beweis der Kausalität durchgeführt werden.

**Statement 122: Andicken der Formula-Nahrung bei Säuglingen kann zur Reduktion von sichtbaren Regurgitationen erfolgen. Dies führt jedoch nicht zur Verminderung der Anzahl der Refluxepisoden.**

**Starker Konsens**

Kommentar: In kontrollierten Studien mit angedickter Säuglingsnahrung konnte mit Hilfe der kombinierten pH-Impedanzmessung gezeigt werden, daß diese Nahrung die Zahl der sichtbaren Regurgitationen durch Reduktion der GÖR-Steighöhe, und nicht durch Reduktion der GÖR-Anzahl vermindert.

**Statement 123: Bei Säuglingen unter einem Jahr soll die Bauchlage und Rechtseitenlage nach Fütterung (obwohl positiver Effekt auf Reflux) aufgrund des erhöhten Risikos für einen plötzlichen Kindstod in diesen Schlafpositionen nicht erfolgen. Kinder > 1 Jahre können von der Bauchlagerung profitieren.**

**Starker Konsens**

Kommentar: Bei Kindern von Geburt bis zum Ende des ersten Lebensjahres wird aufgrund des erhöhten SIDS-Risikos einheitlich die Rückenlage während des Schlafes empfohlen.

Statement 124: **Bei refluxkranken Kindern jenseits des Säuglingsalters sollte keine spezielle Diät in der Therapie empfohlen werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Bei älteren Kindern und Jugendlichen existiert keine Evidenz für die Elimination eines spezifischen Nahrungsbestandteiles aus der Ernährung zur Therapie einer GÖRK.

Statement 125: **Die medikamentöse Therapie sollte bei Kindern mit pathologischem sauren GÖR mit einem PPI durchgeführt werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Zur Behandlung einer erosiven Ösophagitis oder von GÖRK Symptomen sind PPI den H2RA überlegen.

Statement 126: **Bei Kindern können höhere PPI-Dosen / kg Körpergewicht als bei Erwachsenen erforderlich sein.**

#### **Starker Konsens**

Statement 127: **H2-Blocker, Prokinetika, Antazida und mukosaprotektive Substanzen sollten bei Kindern in der medikamentösen Therapie der Refluxkrankheit nicht primär eingesetzt werden.**

#### **Starker Konsens**

Statement 128: **Bei Versagen der konservativen Therapie sollte der Patient vor möglicher Durchführung einer Antirefluxoperation einem Pädiatrischen Gastroenterologen vorgestellt und interdisziplinär weiter betreut werden.**

#### **Starker Konsens**

Kommentar: Antirefluxive Therapie kann in ausgewählten Situationen für die Kinder ein Vorteil sein. Zu den möglichen Indikationen gehören ein Versagen einer optimalen konservativen Therapie, eine Abhängigkeit von einer medikamentösen Dauertherapie, anhaltende Non-Compliance gegenüber der konservativen Therapie, oder rezidivierende pulmonale Aspirationen des Refluates. Die Indikationsstellung im Kindes- und Jugendalter erfordert einen Pädiatrischen Gastroenterologen.

#### **Literatur:**

Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. Y. Vandenplas, C. D. Rudolph, C. Di Lorenzo, E. Hassall, G. Liptak, L. Mazur, J. Sondheimer, A. Staiano, M. Thomson, G. Veereman, T. G. Wenzl. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009, 49: 498-547

**Erstellungsdatum:** 2005

**Überarbeitung von:** 05/2014

**Nächste Überprüfung geplant:** 05/2019

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 bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**