3 Oberer Gastrointestinaltrakt

Herbert Koop

Symptome, die von der Speiseröhre und Organen des oberen Verdauungstrakts ausgehen oder ihnen zumindest zugeschrieben werden, sind in Klinik und Praxis häufig und stellen damit ein relevantes medizinisches Anliegen der Patienten, aber auch ein bedeutsames gesundheitspolitisches Feld dar.

Die heute häufigste organische Oberbaucherkrankung ist die gastroösophageale Refluxkrankheit, im allgemeinen Sprachgebrauch mit dem Symptom „Sodbrennen“ beschrieben. Sodbrennen und saures Aufstoßen sind in der Allgemeinbevölkerung häufig, werden aber nur dann als „Refluxkrankheit“ bezeichnet, wenn darunter ein belastigendes, die Lebensqualität beeinträchtigendes Beschwerdebild verstanden wird. Immerhin gibt in einer populationsbasierten Untersuchung rund ein Viertel der Menschen an, mindestens einmal wöchentlich unter Refluxsymptomen zu leiden, und schließlich finden sich bei jedem sechsten Erwachsenen Veränderungen einer Refluxösophagitis in der Speiseröhre, wenngleich die Zahl derjenigen Menschen, die deswegen den Arzt aufsuchen, klein ist. Die Refluxkrankheit hat aber über die belastigende Symptomatik hinaus noch eine andere Dimension, weil ein Teil der Patienten einen Schleimhautumbau in der Speiseröhre (Barrett-Ösophagus) entwickelt, der mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung der Speiseröhre verbunden ist. Zwar hat eine Klasse von Säurehemmern (Protonenpumpeninhibitoren, PPI) seit ca. 1990 die Behandlung vieler Patienten grundlegend verbessert, es bleibt aber eine Reihe von ungelösten Problemen.

Noch vor zwei bis drei Jahrzehnten dominierten unter den Oberbaucherkrankungen die Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi bzw. duodeni). Die Ulkuserkrankung hat aber in dieser Zeit einen fundamentalen Wandel vollzogen: Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* (H. p., H. pylori) als einem essenziellen Faktor für die Entstehung und die Chronizität des Ulkus hat zu einer effektiven Therapie geführt, die nachhaltig das Wiederaufflackern des Ulkus reduziert hat und damit neue Ulkusepisoden einschließlich deren Komplikationen, wie Blutung und Perforation, verhindern konnte. Parallel dazu hat aber der Konsum von Pharmaka, die ihrerseits Ulzera induzieren können, massiv zugenommen, und diese vermehrte Einnahme von Antirheumatika (und Azetylsalizylsäure) führte – trotz der Erfolge durch die *Helicobacter*-Eradikation – zu einer nur geringen Abnahme der Ulkuserkrankung, allerdings mit der Konsequenz, dass Ulkuspatienten heute 10 bis 20 Jahre älter sind (also > 60 Jahre), die Dominanz des männlichen Geschlechts nicht mehr besteht und Komplikationen wie eine Ulkusblutung nahezu unverändert über die Jahrzehnte geblieben ist. Erschwerend kommt hinzu, dass in den letzten Jahren Patienten vermehrt mit gerinnungshemmenden Substanzen behandelt werden (vor allem bei Herz- und Gefäßkrankheiten), und dies hat wesentlich zur gleichbleibenden Inzidenz von oberen gastrointestinalen Blutungen beigetragen. Mit den positiven Effekten der H.-pylori-Therapie bei Ulkus-

patienten ist neuerdings – und bisher wenig erforscht – das zunehmende Auftreten von nicht H.-pylori-, aber auch nicht Antirheumatika-assoziierten Ulzera in den Fokus getreten: Es ist weitgehend unbekannt, welchen Verlauf diese Subgruppe von Ulzera nimmt, wie häufig sie zu Komplikation führen und wie schnell sich neue Ulkusschübe entwickeln.

Nach wie vor stellt die große Zahl von Patienten mit einem Reizmagensyndrom (Synonym: funktionelle Dyspepsie) ein gleichermaßen medizinisch wie gesundheits-ökonomisch großes Problemfeld dar. Die Zahl der betroffenen Patienten ist erheblich, die Zahl der bisher gesicherten Therapiestrategien klein, sodass daraus eine relevante Beanspruchung des Gesundheitssystems vor allem im ambulanten Bereich resultiert. H. pylori spielt in diesem Patientenkollektiv eine untergeordnete Rolle, sodass von der H.-pylori-Therapie nur eine geringe Therapieverbesserung ausgehen kann. Zentralnervöse Mechanismen sind in der Symptomentstehung bzw. -modulation von Bedeutung, aber daraus abgeleitete Therapiestrategien bisher noch unbefriedigend. Neben einer symptomorientierten medikamentösen Therapie steht therapeutisch vor allem die Aufklärung der Patienten über die gute Prognose im Vordergrund.

Funktionsstörungen anderer Art können sich sowohl an der Speiseröhre als auch am Magen manifestieren, wobei die Transportfunktion der Hohlorgane betroffen ist. Dabei kann die motorische Aktivität des Ösophagus einerseits erhöht sein (diffuser Ösophagusspasmus, Nussknacker-Ösophagus), aber auch vermindert wie bei der Achalasie, bei der sich der Schließmuskel am Übergang zum Magen nicht oder nicht ausreichend öffnet. Oft dauert es Jahre, bis die Diagnose gestellt wird, und die Therapie erfährt derzeit eine Erweiterung durch eine endoskopische Behandlungsmethode (POEM) in Ergänzung zu etablierten Verfahren wie der pneumatischen Dilatation bzw. Operation (Myotomie). Am Magen ist der Verlust der Motorik (Gastroparese) ein häufiges Problem im Langzeitverlauf von Diabetikern.

Eine gleichermaßen Kinder wie Erwachsene betreffende Dünndarmerkrankung ist die Zöliakie (früher auch glutensensitive oder einheimische Sprue genannt). Es handelt sich um eine immunologisch vermittelte Schädigung durch das Getreideprotein Gluten. Screening-Untersuchungen zeigten ein Vorkommen der Erkrankung bei ca. 1 % der Bevölkerung, und das klinische Erscheinungsbild ist äußerst vielgestaltig und sehr variabel in der Intensität der Symptome. Die zentrale therapeutische Maßnahme ist die Elimination von Getreide bzw. deren Produkte aus der Nahrung („glutenfreie Diät“), und dies wird erfreulicherweise heute erleichtert durch eine zunehmende Verfügbarkeit und Kennzeichnung glutenfreier Lebensmittel. Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass glutenfreie Nahrungsmittel bei Patienten mit einer Weizenallergie bzw. einer Weizenunverträglichkeit („non-celiac gluten sensitivity“) zum Einsatz kommen.

3.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit

3.1.1 Medizinische Übersicht

Herbert Koop

Definition

Nach der Montréal-Klassifikation [1] ist eine Refluxkrankheit gekennzeichnet durch Symptome und/oder strukturelle Veränderungen hervorgerufen durch Reflux von Mageninhalt, verbunden mit einer Verschlechterung der Lebensqualität (Abb. 3.1).

Pathogenese

Die Ursache der Refluxkrankheit ist multifaktoriell, d. h. in der Regel sind mehrere Faktoren an der Schwächung der Refluxbarriere beteiligt. Der wichtigste Faktor ist die spontane, nicht mit einem Schluckakt einhergehende Erschlaffung des Schließmuskels im Übergang von Speiseröhre zum Magen [2]. Weitere Faktoren, wie Hiatushernie, gestörte Motorik der Speiseröhre, Übergewicht, erhöhter intraabdomineller Druck, gestörte Magenentleerung etc., kommen hinzu. Die durch Reflux induzierten Beschwerden werden komplex (auch zentral) moduliert; dadurch wird verständlich, dass keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Refluxes einerseits und der Intensität der Symptome andererseits besteht. Bei einem kleinen Teil (ca. 10 %) der Refluxkranken bildet sich in der unteren Speiseröhre eine metaplastische, besser säureresistente Schleimhaut (Barrett-Ösophagus), die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Malignoms (Adenokarzinom) einhergeht.

Diagnostik

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Erhebung einer subtilen Anamnese, bei der zum einen das gesamte Spektrum der Beschwerden (Abb. 3.1) sowohl an der Speiseröhre als auch extraösophageale Symptome erfasst werden müssen, jedoch sollte aufgrund einer möglichen Überlappung auch nach Beschwerden anderer (vor allem funktioneller) Erkrankungen gefahndet werden [3].

Im Zentrum der apparativen Diagnostik steht die Endoskopie, die das Vorhandensein struktureller Läsionen (Refluxösophagitis einschließlich ihrer Komplikationen wie Striktur, Ulkus, Blutung) aufdeckt und auch eine Abschätzung des Schweregrades erlaubt [3]. In ca. 60 % der Fälle finden sich aber keine Schleimhautdefekte (sog. nicht-erosive Refluxkrankheit, NERD), hier führt der Reflux nur zu entsprechenden Symptomen, ohne sichtbare Defekte an der Schleimhaut hervorzurufen. Daher wird bei Fehlen von Alarmsymptomen primär eine Therapie erfolgen und die Endoskopie zunächst zurückgestellt werden. Die Endoskopie hat große Bedeutung in der Diagnostik eines Barrett-Ösophagus, da dieser nur endoskopisch (und bioptisch) diagnostiziert werden kann. In der Erkennung von neoplastischen Veränderungen in der Barrett-Schleimhaut erhöhen zusätzlich angewandte Färbeverfahren (Chromo-

GERD ist eine Erkrankung, die sich entwickelt, wenn der Reflux von Mageninhalt belästigende Symptome und/oder Komplikationen verursacht

Abb. 3.1: Montréal-Klassifikation der Refluxkrankheit. Nach Vakil et al [1].

doskopie) die Aussagekraft [4]. Auch die Überwachung des Barrett-Ösophagus bzgl. des Auftretens neoplastischer Veränderungen erfolgt endoskopisch.

Für funktionsdiagnostische Untersuchungen eignet sich die Impedanz-pH-Metrie, die eine Differenzierung zwischen saurem und nicht-saurem Reflux ermöglicht und einen Bezug zu subjektiv empfundenen Refluxepisoden herstellt. Auf diese Weise wird ein differenzierterer Einblick in die pathophysiologischen Zusammenhänge ermöglicht. Die Impedanz-pH-Metrie wird in der Abklärung von therapieresistenten Symptomen eingesetzt [5] und ist vor allem in der präoperativen Diagnostik vor Anti-refluxeingriffen unverzichtbar [3].

Therapie

Entsprechend der Leitlinie [3] stellt eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) die Therapie der Wahl dar. Sie führen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Refluxösophagitis bei 80–95 % der Betroffenen innerhalb von sechs bis acht Wochen zur Heilung der entzündlichen Veränderungen (Abb. 3.2) und sind anderen Therapeutika klar überlegen.

Auch in der langfristigen Rezidivprophylaxe, die bei vielen Patienten erforderlich ist, stellen PPI das beherrschende Behandlungsprinzip dar, allerdings in reduzierter Dosierung und überwiegend als bedarfsadaptierte Therapie durchgeführt, in der Patienten die Einnahme aufgrund ihrer Symptome steuern. PPI sind in der Behandlung der NERD weniger gut wirksam, und ca. ein Drittel aller Refluxpatienten hat unter einer PPI-Behandlung residuelle Symptome [6,7] wie Sodbrennen oder Regurgitation.

Welche Therapiemaßnahmen sich für solche Patienten eignen, ist derzeit nicht gesichert [8]. Neuerdings wird wieder der Einsatz von Alginaten vor dem Hintergrund

Abb. 3.2: Darstellung der Wirksamkeit von Protonenpumpeninhibitoren bei verschiedenen Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit, entnommen randomisierten placebokontrollierten Studien. Nach Kahrilas et al [14].

der Ansammlung von postprandial neu gebildeter Säure in der Nähe des gastroösophagealen Übergangs („acid pocket“) diskutiert [9].

Unser Verständnis über zugrunde liegende Mechanismen für extraösophageale Manifestationen (Husten, Räuspern, Kratzen im Hals, Laryngitis) unterliegen derzeit einem gravierenden Wandel: PPI sind bei Fehlen von typischen Refluxsymptomen wie Sodbrennen und saurer Regurgitation nicht besser als Placebo [10], und neuere Befunde deuten auf eine gesteigerte Empfindlichkeit (Hypersensitivitätssyndrom) analog zu neuropathischen Schmerzen hin [11].

Eine chirurgische Behandlung der Refluxkrankheit ist bei einem kleinen Teil der Fälle nach vorheriger kritischer Selektion geeigneter Operationskandidaten indiziert. Im Rahmen der heute ausschließlich laparoskopisch durchgeführten Eingriffe wird die Refluxbarriere durch eine Funduplicatio (partiell oder komplett) wiederhergestellt. Neuere chirurgische Verfahren wie die elektrische Stimulation des Schließmuskels zwischen Speiseröhre und Magen sowie ein magnetischer Ring um den unteren Ösophagus müssen in Langzeitstudien ihre Effektivität noch belegen [11].

Überwachung

Untersuchungen an größeren Kollektiven mit einem Barrett-Ösophagus zeigen, dass kleine Barrett-Segmente mit einer Länge unter 1 cm keiner Überwachung bedürfen [12], und es wird versucht, darüber hinaus Risikofaktoren für die maligne Transformation zum Adenokarzinom (Abb. 3.3) zu identifizieren [13].

Neuere experimentelle Befunde [14] zu Faktoren, die bei einem Wiederauftreten von Barrett-Schleimhaut nach endoskopischer Therapie eine wichtige Rolle spielen, machen zukünftig klinische Studien zu dieser Fragestellung unverzichtbar.

Parameter	Punkte		Risiko maligner Transformation	Punkte	jährl. Progressionsrisiko
männliches Geschlecht	9 Punkte	→	hoch	> 20	2,1%
Raucher (Zigaretten)	5 Punkte				
Länge des Barrett-Ösophagus	1 Punkt/cm		mittel	11–20	0,73 %
bestätigte niedriggradige Neoplasie	11 Punkte		niedrig	≤ 10	0,13 %

Abb. 3.3: Modell der Abschätzung des Risikos einer malignen Transformation bei einem Patienten mit einem Barrett-Ösophagus in Abhängigkeit von Risikofaktoren (nach Parasa et al. [12]).

Offene Fragen

- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit unbefriedigender Symptomkontrolle unter PPI.
- Die Rolle funktionsdiagnostischer Untersuchungen (Impedanz-pH-Metrie) für die Therapiestrategie, insbesondere bei nicht-saurem Reflux.
- Neue Verfahren wie die Elektrostimulation des unteren Ösophagussphinkters oder operative Verfahren zur Stärkung der Refluxbarriere (Lynx), vor allem im Hinblick auf eine langfristige Wirksamkeit und methodenbezogene Risiken.
- Die Bedeutung und therapeutische Beeinflussung der „acid pocket“.
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien bei extraösophagealen Manifestationen (insbesondere, wenn typische ösophageale Symptome fehlen).
- Optimale Patientenselektion und Überwachungsstrategien bei einem Barrett-Ösophagus wegen des erhöhten Karzinomrisikos (vor allem die Frage, bei welchen Patienten eine regelmäßige Überwachung *nicht* notwendig ist).
- Identifikation von Risikofaktoren für ein Rezidiv von Barrett-Schleimhaut nach therapeutischer Intervention (endoskopische Resektion und thermische Ablation des Rest-Barrett-Ösophagus).

Literatur

- [1] 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. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101:1900-20.
- [2] Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36:1034-39.
- [3] Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):AWMF Register Nr. 021–013. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52:1299-346.
- [4] Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83:684-98.e7.
- [5] Patel DA, Sharda R, Choksi YA, et al. Model to select on-therapy test for patients with refractory esophageal or extraesophageal symptoms. *Gastroenterology*. 2018;155:1729-40.
- [6] El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32:720-37.
- [7] Labenz J, Labenz G, Stephan D, Willeke F. Unzureichende Symptomkontrolle unter Langzeittherapie mit PPI bei GERD – Fakt oder Fiktion? *MMW Fortschritte der Medizin*. 2016;158(4):7-11.
- [8] Labenz J, Koop H. Gastroösophageale Refluxkrankheit: Was tun, wenn PPI nicht ausreichend wirken, nicht vertragen werden oder nicht gewünscht werden? *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142:356–366.
- [9] Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KEL. The role of the acid pocket in gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50:111-9.
- [10] Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101:2646-54.
- [11] Koop H, Labenz J. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Update 2018. *Gastroenterol Up2date*. 2018;14:67-84.
- [12] Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia. *Gastroenterology*. 2018; 154:1282-9.
- [13] Zhang Q, Agoston AT, Pham TH, et al. Acidic bile salts induce epithelial to mesenchymal transition via VEGF signaling in non-neoplastic Barrett's cells. *Gastroenterology*. 2019; 156:130-44.
- [14] Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut*. 2012;61:1501-9.

3.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der Refluxkrankheit (gastroösophageale Refluxkrankheit; engl. gastroesophageal reflux disease, GERD) liegt je nach Studie zwischen 9 % und 51 % [1–5]. Projiziert man die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie aus Norwegen auf Deutschland [6], würden bei einer Prävalenz von ca. 40 % etwa 17,3 Millionen Männer und 16,1 Millionen Frauen in Deutschland an gastroösophagealen Refluxsymptomen leiden. Die Anzahl derer, die an schweren Symptomen leiden, läge insgesamt bei 5,4 Millionen Personen (2,7 Millionen Männern sowie 2,7 Millionen Frauen). Als jährliche Inzidenzrate konnte ein Wert von 3,07 % berechnet werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse vorbehaltlich der limitierten Anzahl der Studien, dass ca. 20–25 % der Bevölkerung an Symptomen einer Refluxkrankheit leiden. Eine Refluxösophagitis kann jedoch auch bestehen, ohne dass die Betroffenen Symptome haben. Nocon et al. beschreiben eine Zunahme der Prävalenz und auch der Symptomstärke bis zum 60. Lebensjahr (Abb. 3.4). Wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen nicht.

Die große Spannweite der deutschen Daten ist neben der unterschiedlichen Zusammensetzung der Stichprobe auch durch die unterschiedliche Diagnosesicherung beeinflusst: Studien mit Nachweis von radiologisch nachgewiesenem Reflux [7] sind ohne klinische Relevanz. Alle Studien sind, mit Ausnahme von Nocon et al. [5] regional begrenzt, zudem liegen die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Studien und insbesondere der Studien mit einem großen Studienkollektiv bis in das Ende der 1990er bzw. Anfang der 2000er Jahre zurück. Aufgrund der hohen Prävalenz der Re-

Abb. 3.4: Prävalenz pro 100.000 Einwohner der Refluxkrankheit je Altersgruppe und Symptomstärke (eigene Darstellung in Anlehnung an Nocon et al. (2006) [5]).

fluxkrankheit scheint eine Berücksichtigung der Erkrankung in den Fragebögen des Gesundheitssurveys vom Robert Koch Institut oder vom Sozioökonomischen Panel sinnvoll.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Auf Basis der Daten des statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2016 268 Todesfälle mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD K21) dokumentiert, die am ehesten Ausdruck einer Koinzidenz sind (Tab. 3.1).

Die ursächliche Todesursache ist bei diesen dokumentierten Fällen jedoch unklar, da eine reine Refluxkrankheit als Todesursache auszuschließen ist (Abb. 3.5).

Tab. 3.1: Gastroösophageale Refluxkrankheit (ICD K21).

Behandlungsfälle Krankenhaus	47.337
Krankenhausverweildauer	4,2 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	197.613
Sterbefälle	268
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	3070*
Zahl der Betroffenen in Deutschland	33,4 Millionen*
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	86.967
Arbeitsunfähigkeitstage	563.157
Fälle stationärer Rehabilitation	212
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	5
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	54,5 Jahre (m) 44,3 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *nach Ness-Jensen et al. (2012)

In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit sind für die Refluxkrankheit Daten des Bundesministeriums für Gesundheit verfügbar [9]. Für das Jahr 2016 waren insgesamt 86.967 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Refluxkrankheit zu verzeichnen. Männer waren mit 54,2% aller Fälle häufiger arbeitsunfähig gemeldet. Im Durchschnitt waren pro Fall Männer und Frauen 6,48 Tage arbeitsunfähig.

Für das Jahr 2017 wurden 47.337 stationäre Fälle aufgrund der gastroösophagealen Refluxkrankheit in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts

Abb. 3.5: Entwicklung der Sterbefälle mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD K21). (Eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt (2016) [8]).

dokumentiert, wobei etwa 55,8 % aller Fälle auf Personen unter 65 Jahren zurückzuführen sind [10]. Aufgrund von Sodbrennen wurden 292 Personen im Krankenhaus behandelt, von denen etwa 76 % unter 65 Jahre alt waren.

Die Anzahl der Rentenzugänge aufgrund der Refluxkrankheit ist sehr gering. In der Statistik des Rentenzugangs der Deutsche Rentenversicherung Bund werden für das Jahr 2015 fünf Rentenzugänge aufgrund der gastroösophagealen Refluxkrankheit angegeben [11].

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten sechs Kostenstudien zur Refluxkrankheit in Deutschland identifiziert werden. Zwei Studien wurden hiervon vor der Euro-Einführung 2002 durchgeführt, sodass diese beiden Studien Ergebnisse in Deutscher Mark (DM) dokumentieren [12–13]. Aufgrund der mangelnden Aktualität dieser beiden Studien werden die Ergebnisse im Folgenden nicht ausführlich beschrieben.

Auf Basis des National Health and Wellness Survey (NHWS) und dem UK Office of National Statistics wurden in einer Studie durchschnittliche Kosten der Refluxkrankheit für die Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien ermittelt [14]. Die Kosten wurden hierbei nur zusammenfassend in britischen Pfund (£) dargelegt und nicht aufgeteilt auf die einzelnen Länder. Die monatlichen direkten Kosten pro Patient liegen zwischen 84 £ und 152 £, die indirekten Kosten in Bezug auf Produktionsverlust der Erkrankten zwischen 867 £ und 1.414 £. Wurde eine Reflux-

Abb. 3.6: Verteilung der krankheitsbezogenen Kosten in % (eigene Darstellung in Anlehnung an Willich et al. (2006) [16]).

krankheit durch einen Arzt diagnostiziert, liegen die direkten und indirekten Kosten höher als bei erkrankten Personen, die eine Selbstdiagnose durchgeführt haben.

Auf Basis der ProGerd-Studie wurden die Daten von 2.078 Patienten aus drei Ländern (Deutschland, Österreich und Schweiz) analysiert, um die indirekten Kosten der Refluxkrankheit zu berechnen [15]. Bei unbehandelter Refluxkrankheit entstanden indirekte Kosten in Deutschland von 891 Mio. € bei einer Prävalenz von 10 % und 1,73 Mrd. € bei einer der Berechnung zugrundgelegten Prävalenzrate von 20 %. Dem gegenüber standen indirekte Kosten bei behandelter Refluxkrankheit von 446 Mio. € bei einer Prävalenz von 10 % und 891 Mio. € bei einer Prävalenzrate von 20 %.

Die Autoren Willich et al. analysierten ebenfalls auf Basis der ProGerd-Studie die direkten Kosten der Refluxkrankheit [16]. Hierfür standen die Daten von 5.273 Patienten zur Verfügung. Es konnten direkte Kosten von 342 € pro Patient pro Jahr berechnet werden. Indirekte Kosten wurden auf durchschnittlich 40 € pro Jahr pro Patient geschätzt. 64 % der Gesamtkosten fielen nach dieser Berechnung auf die Kosten für Medikation an, 19 % auf Krankenhauskosten, 10 % auf die Kosten durch Arbeitsausfall und 7 % auf Arztbesuche. Die Verteilung der Kosten ist in Abb. 3.6 dargestellt.

Weiterführend berechneten die Autoren Darba et al. auf Basis der zuvor genannten Studie Gesamtkosten für die Behandlung aller Refluxerkrankten in Deutschland von 4,811 Mrd. € bei einer zugrundgelegten Prävalenz von 18 % [17]. Zusätzlich wurden in dieser Studie Kosten für die Arbeitsunfähigkeit von allen Refluxerkrankten in Deutschland von 1,025 Mrd. € pro Jahr und Kosten für die Leistungsminderung aller Erkrankten von 3,468 Mrd. € pro Jahr ermittelt.

Aufgrund der Tatsache, dass die bei der Refluxkrankheit eingesetzten Medikamente (PPI) heute als Generika zur Verfügung stehen, kann inzwischen von deutlich niedrigeren Medikamentenkosten ausgegangen werden. Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Refluxkrankheit wurden durch einige Studien bereits eruiert. Die vorliegenden Studien besitzen jedoch keine ausreichende Aktualität, zudem fehlen große populationsbezogene Studien. Letztendlich bedarf die veränderte Situation bei den Medikamentenkosten einer aktualisierten Betrachtung.

Literatur

- [1] Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E, Holscher AH. Prevalence of dysphagia in patients with gastroesophageal reflux in Germany. *Dysphagia*. 2008;23:172-6.
- [2] Gao L, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32:296-302.
- [3] Hollenz M, Stolte M, Labenz J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2002;127:1007-12.
- [4] Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, Costa S, Malfertheiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC gastroenterology*. 2012;12:131.
- [5] Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany – results from a national survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:1601-5.
- [6] Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut*. 2012;61:1390-7.
- [7] Brackins-Romero J, Bruning B, Beyer HK. Incidence of gastroesophageal reflux in geriatric patients – a clinico-radiological study. *Röntgenpraxis*. 1984;37:167-70.
- [8] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019
- [9] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [10] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [11] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [12] Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:483-97.
- [13] Fuchs KH, Tigges H, Heimbucher J, Freys SM, Thiede A. How expensive is treatment of reflux disease? *Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. 1997;114:1170-2.
- [14] Toghiani S, Wahlqvist P, Johnson DA, Bolge SC, Liljas B. The burden of disrupting gastro-oesophageal reflux disease: a database study in US and European cohorts. *Clinical drug investigation*. 2010;30:167-78.
- [15] Leodolter A, Nocon M, Kulig M, et al. Gastro esophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study. *World journal of gastroenterology*. 2005;11:7148-51.
- [16] Willich SN, Nocon M, Kulig M, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:371-6.
- [17] Darba J, Kaskens L, Plans P, et al. Epidemiology and societal costs of gastroesophageal reflux disease and Barrett's syndrome in Germany, Italy and Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2011;11:225-32.

3.2 Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

3.2.1 Medizinische Übersicht

Wolfgang Fischbach

Definition

Die wichtigste Ursache für Geschwüre (Ulzera) des Magens und des Zwölffingerdarms ist eine bakterielle Besiedlung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *H. p.*). Für die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen dem Bakterium und der Ulkuskrankheit wurde 2005 der Nobelpreis an Robin Warren und Barry Marshall verliehen. Die Keimübertragung erfolgt von Mensch zu Mensch. In der Regel wird die Infektion schon im frühen Kindesalter innerhalb der Familie erworben. Infektionen oder Reinfektionen (nach Behandlung) im Erwachsenenalter sind selten. Die Häufigkeit der *H. pylori*-Infektion variiert mit der geographischen Verteilung (Entwicklungsländer > westliche Industrienationen), der ethnischen Zugehörigkeit (Migrationshintergrund > deutschstämmige Bevölkerung) und dem sozioökonomischen Status (niedrig > hoch).

Häufigste Ursache der gastroduodenalen Ulkuskrankheit (rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre) ist die *H. pylori*-Infektion. Die Einnahme von ASS (Azetylsalizylsäure) und bestimmter Schmerzmittel (NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika) stellt einen weiteren Risikofaktor dar.

Pathogenese

H. pylori führt zur Ausbildung einer chronischen Gastritis (Magenschleimhautentzündung). Auf diesem Boden können sich Magen- und Duodenalulzera, das Magenkarzinom, das gastrale MALT-Lymphom und die Dyspepsie (Reizmagen) als häufigste mit der *H. pylori*-Infektion assoziierte Erkrankungen entwickeln. Auch seltenere Erkrankungen, wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), der Morbus Ménétrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärten Eisenmangelanämien, werden mit *H. pylori* in Verbindung gebracht.

Diagnostik

Für die Diagnostik der *H. pylori*-Infektion stehen invasive und nicht-invasive Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung (Tab. 3.2). Alle invasiven Nachweisverfahren setzen die Durchführung einer Endoskopie voraus. Dabei werden für Kultur und Urease-Schnelltest je eine Gewebeprobe aus Antrum und Korpus und für die Histologie je zwei Biopsien aus diesen Bereichen von der großen und kleinen Kurvatur entnommen.

Tab. 3.2: Testverfahren zum Nachweis von *H. pylori*.

	Testverfahren	Sensitivität/Spezifität (%)	Besonderheiten
invasive Methoden	Kultur	70–90/100	Endoskopie erforderlich
	Histologie	80–98/90–98	Endoskopie erforderlich
	Urease-Schnelltest	90–95/90–95	Endoskopie erforderlich
	PCR	90–95/90–95	Endoskopie erforderlich
nicht-invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85–95/85–95	bei Erwachsenen nur zur Kontrolle des Eradikationserfolgs erstattungsfähig
	Stuhl-Antigentest mittels monoklonaler Antikörper	85–95/85–95	bei Erwachsenen nur zur Kontrolle des Eradikationserfolgs erstattungsfähig
	IgG-Antikörpernachweis in Serum, Speichel, Urin	70–90/70–90	für die klinische Diagnostik ungeeignet

Eine Untersuchung auf *H. pylori* sollte nur dann vorgenommen werden, wenn aus einem positiven Testergebnis auch die Konsequenz der Eradikationstherapie gezogen wird. Diese Frage ist somit vorab zu beantworten und setzt damit Kenntnisse von den Indikationen zur *H. pylori*-Eradikation voraus (Abb. 3.7).

Therapie

Die Abheilung von Ulzera in Magen und Zwölffingerdarm wird zwar sehr effizient und nebenwirkungsarm durch Gabe von sogenannten Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreicht, die die Salzsäureproduktion im Magen hemmen und den pH-Wert deutlich anheben. In nahezu der Hälfte der Fälle kommt es aber zu einem Ulkusrezidiv. Der besondere Vorteil der *H. pylori*-Eradikation ist dagegen die Heilung der Ulkuskrankheit, d. h. das Vermeiden von Rezidiven. Die Entscheidung über eine Behandlung der *H. pylori*-Besiedlung erfolgt heute individuell vor dem Hintergrund möglicher Risikofaktoren für eine primäre Clarithromycinresistenz. Solche sind eine Herkunft aus Süd- oder Osteuropa und eine frühere Behandlung mit Makrolidantibiotika. In Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycinresistenz erfolgt die Therapie gemäß Abb. 3.8.

Geeignete Therapieprotokolle sind in Tab. 3.3 dargestellt [1].

	starke Empfehlung soll	Empfehlung sollte	Empfehlung offen kann	keine Empfehlung nein
Peptisches Ulkus	X			
Malt-Lymphom des Magens	X			
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens			X	
funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)			X	
Test-and-treat				X
idiopatische thrombozytopenische Purpura (ITP)	X			
Morbus Menetrier		X		
lymphozytäre Gastritis		X		
ungeklärte (nach adäquater Abklärung) Eisenmangelanämie			X	
vor ASS-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	X			
obere gastrointestinale Blutung unter ASS	X			
vor NSAR-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	X			
obere gastrointestinale Blutung unter NSAR	X (plus PPI bei NSAR)			
Magenkarzinomprophylaxe (bei Risikopersonen)		X		
asymptomatische Gastritis		X		

Abb. 3.7: Indikationen zur H.-pylori-Eradikation.

Abb. 3.8: Therapiealgorithmus zur H.-pylori-Eradikation.

Tab. 3.3: Therapieprotokolle.

Name	Linie	Schema	Dosierung	Dauer
Standard-Tripeltherapie (italienisch)	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 250–500 mg Metronidazol 400–500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 bis 14 Tage****
Standard-Tripeltherapie (französisch)	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 bis 14 Tage****
Bismuthaltige Vierfachtherapie**	1°-Linie oder 2°-Linie nach Standard-TT	PPI** Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	1-0-1 3-3-3-3	10 Tage
Konkommittierende Vierfachtherapie	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg Metronidazol 400–500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 Tage
Fluorochinolon-Tripeltherapie	2°-Linie	PPI* Levofloxacin 500 mg Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg***	1-0-1 1 × 1 1-0-1 1-0-1	10 Tage

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

** Fixe Kombination (Pylera®) zugelassen in Kombination mit Omeprazol 20 mg, *** Bei Penicillin-unverträglichkeit Rifabutin 150 mg 1-0-1., **** Abweichend von der Leitlinie werden heutzutage für die Gabe der Standard-Tripeltherapien 14 Tage favorisiert.

Offene Fragen

Auf dem Boden einer *H.-pylori*-Infektion können sich die gastroduodenale Ulkuskrankheit und andere Folgekrankheiten entwickeln. Viele mit *H. pylori* infizierte Individuen bleiben indessen zeitlebens asymptomatisch. Damit es zur Ausbildung einer *H.-pylori*-assoziierten Erkrankung kommt, müssen demnach weitere Faktoren hinzukommen, die wir heute allenfalls ansatzweise kennen. Einer Interaktion zwischen dem Keim mit seinen unterschiedlichen Virulenzfaktoren und dem Wirt (potenzieller Patient) wird eine große Bedeutung zugemessen.

Die Diskussion der letzten Jahre war geprägt von dem möglichen Schaden einer *H.-pylori*-Infektion und der daraus abgeleiteten Empfehlung einer Keimeradikation. Erst in jüngster Zeit beschäftigt man sich mit Überlegungen, ob *H. pylori* nicht auch gute Seiten haben könnte und eine generelle Eradikation vielleicht sogar langfristig negative Folgen nach sich ziehen könnte.

Literatur

- [1] Fischbach W, Malfertheiner P, Lypen Jansen P, et al. S2k Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol.* 2016;54:327-63.

3.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Projiziert man die Ergebnisse einer Studie aus Dänemark auf die deutsche Bevölkerung [1], würden etwa 8,3 Millionen Männer und 8,1 Millionen Frauen in Deutschland an einer *H.-pylori*-Infektion leiden. Studien zur Prävalenz bei Erwachsenen zeigen allerdings eine große Spannweite der *H.-pylori*-Prävalenz, die von 19 % bis zu 51,9 % reicht.

Neun Studien zu *H.-pylori*-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland zeigen eine Prävalenz unter 29,9 % [2–10]. In fünf Studien wird eine Prävalenzrate zwischen 30 % und 39,9 % angegeben [11–15]. Darüber hinaus konnten weitere neun Studien identifiziert werden, in denen eine Prävalenzrate von einer *H.-pylori*-Infektion von mindestens 40 % angegeben wird [16–24]. Eine Prävalenz von knapp über 40 % wurde zusätzlich in sechs Studien eruiert [16–21]. Die höchsten *H.-pylori*-Infektionsraten werden mit 48 % bei Michel et al. [22] und mit 48,9 % bei Pfefferle et al. [23] dokumentiert. Schottker et al. [24] geben für ihre Studienpopulation sogar eine Infektionsrate von 51,9 % an. Hierbei besteht die Stichprobe allerdings ausschließlich aus Personen im Alter von über 50 Jahren.

Zusammenfassend ist über alle Studien erkennbar, dass ältere Personen eine höhere Prävalenz einer *H.-pylori*-Infektion aufweisen als jüngere Personen. Dies ist dem

Abb. 3.9: Prävalenz pro 100.000 Personen je Arbeitsgruppe von H.-pylori-Infektionen je Altersgruppe (eigene Darstellung in Anlehnung an Wex et al. (2011) [21]).

sogenannten Kohortenphänomen geschuldet, d. h. das Geburtsjahr bestimmt das Risiko, mit H. pylori infiziert worden zu sein, da die Infektion im Kindesalter erworben wird. Dies untermauern auch die Studien, die die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion bei Kindern in Deutschland untersuchen. Die Punktprevalenz liegt nahezu konstant in allen Studien unter 10 % [25]. Nur in wenigen Studien wird eine höhere H.-pylori-Prävalenz bei Kindern im Einschulalter von über 10 % beschrieben [26–28]. Auf eine Übertragbarkeit der Infektion weisen Studien hin, die feststellten, dass die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion bei Kindern signifikant durch den Infektionsstatus der Mutter beeinflusst wird.

Doch auch die Wohnungsbedingungen sowie die Nationalität haben einen Einfluss. Personen, die in osteuropäischen, kleinasiatischen und arabischen Ländern geboren wurden, weisen eine höhere Infektionsrate auf als Personen, die in Deutschland geboren wurden. Porsch-Ozcurumez et al. [10] gibt die Prävalenz getrennt für in Deutschland lebende Deutsche und in Deutschland lebende Türken an. Hier liegt die Prävalenz für Deutsche bei 13,1 % und für in Deutschland lebenden Türken bei 30,4 %.

Dieses Phänomen lässt sich auch bei Kindern beobachten. Bode et al. geben an, dass die Prävalenz von Kindern deutscher Nationalität bei der Einschulung 3,2 % beträgt während bei Kindern anderer Nationalitäten 29,6 % beobachtet werden [29]. Die Prävalenz von türkischstämmigen Kleinkindern wurde in den Studien von Rothenbacher et al. in den Jahren 2000 [25] und 2004 [30] untersucht. Demnach haben 4 % der türkischstämmigen Kleinkinder bis zum Alter von 25 Monaten eine H.-pylori-Infektion [30]. Bei einjährigen türkischstämmigen Kleinkindern beträgt die Prävalenz 8,9 %, bei zweijährigen 36,4 % und bei vierjährigen 31,9 % [31]. In der Studie von Bode et al. wird ebenfalls eine deutliche höhere Prävalenz von türkischstämmigen Kindern in der vierten Klasse (37,9 %) im Vergleich zu deutschen Schülern (13,9 %) beschrieben [32]. Abb. 3.9 verdeutlicht diese altersabhängige Prävalenz.

Die große Varianz der Studienergebnisse verdeutlicht, dass die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion stark von der Zusammensetzung der Stichprobe abhängt. Da Kinder und junge Erwachsene heute nur noch in geringem Maße mit H. pylori infiziert sind, wird in Zukunft die Zahl der H.-pylori-Träger kontinuierlich abnehmen, eine Entwicklung, die durch die Eradikationstherapie von H. pylori noch beschleunigt werden könnte.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Eine H.-pylori-Infektion allein scheint keinen relevanten Einfluss auf Sterberate oder Rate der Arbeitsunfähigkeit zu haben. Anders ist dies für die Karzinomen und Lymphomen des Magens und besonders für die Ulkuserkrankung, für die eine H.-pylori-Infektion eine zentrale Rolle spielen kann. Da in den verfügbaren Statistiken nicht verlässlich unterschieden werden kann, ob eine Ulkuserkrankung H.-pylori-induziert ist oder nicht, wird hier die Gesamtheit der Fallzahlen ausgewiesen.

Mit einem Ulkus (hierzu zählen Magengeschwür (ICD K25: Ulcus ventriculi), Zwölffinger-darmgeschwür (ICD K26: Ulcus duodeni), Geschwür im operierten Magen (ICD K27: Ulcus pepticum) und Geschwür im Leerdarm (ICD K28: Ulcus jejuni)) sind in Deutschland im Jahr 2016 2.411 Personen gestorben (Tab. 3.4).

Die Anzahl an dokumentierten Sterbefällen aufgrund der beschriebenen Indikationen ist insgesamt rückläufig [33]. Für das Jahr 2016 wurden darüber hinaus 30.086 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund eines Ulkus verzeichnet. Auch diese Anzahl ist rückläufig. Diese Entwicklung geht einher mit der Einführung der H.-pylori-Eradikationstherapie, die sicher als eine der großen Erfolgsgeschichten der Gastroenterologie zu bezeichnen ist. Die mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit beträgt ca. 12 Tage [34]. Die Anzahl an Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund eines Ulkus ist sehr gering, sodass hierauf nicht gesondert verwiesen wird [35].

Tab. 3.4: Ulcus ventriculi (ICD K25), Ulcus duodeni (ICD K26), Ulcus pepticum (ICD K27), Ulcus pepticum jejuni (ICD K28), Gastritis und Duodenitis (ICD K29).

ICD-Code	K25	K26	K27	K28	K29
Behandlungsfälle Krankenhaus	37.241	25.804	307	1.700	141.107
Krankenhausverweildauer	7,5 Tage	8,2 Tage	8,4 Tage	8,2 Tage	4,0 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	281.116	212.693	2.579	14.017	560.063
Sterbefälle	1.339	949	97	26	392
Zahl der Betroffenen in Deutschland*	8,3 Millionen Männer 8,1 Millionen Frauen				

Tab. 3.4: (fortgesetzt) Ulcus ventriculi (ICD K25), Ulcus duodeni (ICD K26), Ulcus pepticum (ICD K27), Ulcus pepticum jejuni (ICD K28), Gastritis und Duodenitis (ICD K29).

ICD-Code	K25	K26	K27	K28	K29
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	17.312	9.847	2.212	715	562.607
Arbeitsunfähigkeitstage	218.365	108.738	18.487	7.668	3.237.895
Fälle stationärer Rehabilitation	281	171	16	26	191
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	11	5	0	0	6
Durchschnittliches Berentungsalter (2015)	58 Jahre (m) 58,6 Jahre (w)	56,2 Jahre (m) 49 Jahre (w)	50 Jahre (m)	–	51,5 Jahre (m) 53,2 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *Dahlerup et al. (2011)

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten Krankheitskostenstudien für *H. pylori* und Ulkuskrankheit identifiziert werden. Auch das statistische Bundesamt gibt keine Krankheitskostenberechnung hierfür an. Folglich ist hier noch hoher Forschungsbedarf an Krankheitskostenstudien für Deutschland zu sehen. Dabei ist die besondere Herausforderung in der fehlenden Kodierung der Erkrankung zu berücksichtigen. Die *H.-pylori*-Infektion ist häufig mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert, aber nicht direkt mit einer ICD versehen. Deshalb würde sich hier eine Primärdatenerhebung in Krankenhäusern und Arztpraxen anbieten, bei der über einen längeren Zeitraum hinweg der Ressourcenverbrauch bei den Patienten erhoben wird.

Literatur

- [1] Dahlerup S, Andersen RC, Nielsen BSW, et al. First-time urea breath tests performed at home by 36.629 patients: a study of *Helicobacter pylori* prevalence in primary care. *Helicobacter*. 2011;16:468-74.
- [2] Weyermann M, Brenner H, Adler G, et al. *Helicobacter pylori* infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189:526-31.
- [3] Rothenbacher D, Weyermann M, Bode G, et al. Role of Lewis A and Lewis B blood group antigens in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004;9:324-29.

- [4] Weyermann M, Rothenbacher D, Gayer L, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192:548-53.
- [5] Stettin D, Waldmann A, Wolters M, et al. Infection with *Helicobacter pylori*--outcome of a cross-sectional investigation. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2007;132:2677-82.
- [6] Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Annals of epidemiology*. 2006;16:516-20.
- [7] Brenner H, Bode G, Adler G, et al. Alcohol as a gastric disinfectant? The complex relationship between alcohol consumption and current *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology*. 2001;12:209-14.
- [8] Bode G, Rothenbacher D, Brenner H. *Helicobacter pylori* colonization and diarrhoeal illness: results of a population-based cross-sectional study in adults. *European journal of epidemiology*. 2001;17:823-7.
- [9] Lichterfeld M, Lorenz C, Nischalke HD, et al. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in HIV patients with AIDS defining diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2002;40:11-4.
- [10] Porsch-Ozcurumez M, Doppl W, Hardt PD et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *The Turkish journal of pediatrics*. 2003;45:203-8.
- [11] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9.
- [12] Bode G, Hoffmeister A, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Characteristics of differences in *Helicobacter pylori* serology and 13C-urea breath-testing in an asymptomatic sample of blood donors. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2001;61:603-8.
- [13] Bartels F, Hahn H, Stolte M, Schmidt-Wilcke HA. Quality of diagnostic procedures and frequency of endoscopically defined diseases of the upper gastrointestinal tract. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2003;41:311-8.
- [14] Schilling D, Messerer P, Ott MG, et al. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Med Klin*. 2002;97:6-11.
- [15] Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: a population-based study among 1806 adults in Germany. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96:1014-8.
- [16] Seher C, Thierfelder W, Dortsch R. *Helicobacter pylori* – prevalence in the German population. *Gesundheitswesen*. 2000;62(11):598-603.
- [17] Konturek PC, Rienecker H, Hahn EG, Raithel M. *Helicobacter pylori* as a protective factor against food allergy. *Medical science monitor. International medical journal of experimental and clinical research*. 2008;14:CR452-8.
- [18] Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *American journal of epidemiology*. 2012;175:441-50.
- [19] Kuepper-Nybelen J, Thefeld W, Rothenbacher D, Brenner H. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21:57-64.
- [20] Zumkeller N, Brenner H, Chang-Claude J, et al. *Helicobacter pylori* infection, interleukin-1 gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer: evidence from a case-control study in Germany. *European journal of cancer*. 2007;43:1283-9.
- [21] Wex T, Venerito M, Kreutzer J, et al. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18:2109-12.

- [22] Michel A, Pawlita M, Boeing H, Gissmann L, Waterboer T. *Helicobacter pylori* antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut pathogens*. 2014;6:10.
- [23] Pfefferle PI, Kramer A. *Helicobacter pylori*-infection status and childhood living conditions are associated with signs of allergic diseases in an occupational population. *European journal of epidemiology*. 2008;23:635-40.
- [24] Schottker B, Adamu MA, Weck MN, Muller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2012;220:569-74.
- [25] Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, Brenner H. Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182:1446-9.
- [26] Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ, et al. *Helicobacter pylori* colonisation and eczema. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61:638-40.
- [27] Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *International journal of epidemiology*. 2002;31:632-7.
- [28] Brenner H, Bode G, Adler G, Rothenbacher D. Does maternal smoking hinder mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection? *Epidemiology*. 2000;11:71-5.
- [29] Bode G, Marchildon P, Peacock J, Brenner H, Rothenbacher D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: comparison of a salivary immunoglobulin G antibody test with the ¹³C-urea breath test. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:493-5.
- [30] Rothenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H. Evidence of a rapid decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of a high risk group living in Germany. *European journal of pediatrics*. 2004;163:339-40.
- [31] Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *The Journal of pediatrics*. 2000;136:744-8.
- [32] Bode G, Piechotowski I, Rothenbacher D, Brenner H. *Helicobacter pylori*-specific immune responses of children: implications for future vaccination strategy. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:1126-8.
- [33] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [34] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [35] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.

3.3 Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

3.3.1 Medizinische Übersicht

Joachim Labenz

Definition

Im internationalen Sprachgebrauch ist der Begriff funktionelle Dyspepsie (FD) gebräuchlich, der sich in Deutschland nie durchgesetzt hat. Gebräuchlich ist synonym „Reizmagen“ (RM), besser wäre sogar „Reizmagensyndrom“ (RMS), da es sich in den meisten Fällen um mehrere Symptome handelt. Der oftmals von Patienten und auch Ärzten verwandte Begriff „Gastritis“, sollte dagegen allein der Histologie vorbehalten bleiben.

Ein RMS ist gemäß der Rom-IV-Kriterien charakterisiert durch eines (oder mehrere) der folgenden, belastenden (= Einfluss auf alltägliche Aktivitäten) Symptome

- postprandiales Völlegefühl,
- vorzeitige Sättigung,
- epigastrische Schmerzen,
- epigastrisches Brennen

die nach einer routinemäßigen klinischen Abklärung einschließlich Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nicht hinreichend erklärbar sind [1]. Die Symptome müssen seit mindestens drei Monaten vorliegen mit einem Symptombeginn, der sechs Monate oder länger zurückliegt. Es werden die beiden Untergruppen „postprandiales Distress-Syndrom“ (PDS: postprandial distress syndrome) mit ausschließlich mahlzeiteninduzierter Symptomatik, die mindestens an drei Tagen pro Woche auftreten, und „epigastrisches Schmerzsyndrom“ (EPS: epigastric pain syndrome), das jederzeit auftreten kann und zumindest an einem Tag pro Woche vorhanden sein sollte. Andere Symptome, wie Aufstoßen, Blähgefühl, Übelkeit und auch Sodbrennen, können ko-existent sein. Erbrechen gehört nicht typischerweise zum RMS. Auszuschließen sind auch typische biliäre Symptome (Kolik) und Symptome, die nach Defäkation oder Flatulenz sistieren.

In einem internationalen Konsensus wurde zwischen *Helicobacter-pylori*-assoziierter Dyspepsie und funktioneller Dyspepsie unterschieden [2]. Demnach sollte bei allen Patienten mit den diagnostischen Kriterien des RMS und *H.-pylori*-Nachweis eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Sistieren die Symptome anhaltend (6–12 Monate), so handelt es sich um eine *H.-pylori*-assoziierte Dyspepsie, bei einem symptomatischen Rezidiv um ein RMS.

Pathogenese

Die Pathogenese und Pathophysiologie der RMS ist komplex und auch nicht abschließend geklärt. Motilität (Magenentleerung und -dehnbarkeit), Hypersensitivität des Magens und Duodenums (mechanische und chemische Stimuli), gastroösopha-

gealer Reflux, geringgradige Immunaktivierung und Störungen der Permeabilität im Duodenum sowie Nahrungsmittelallergene sind mögliche pathogenetisch relevante Faktoren [1,3]. Eine eindeutige Beziehung zu Symptomen ist aber häufig nicht etabliert, auch finden sich diese Störungen nicht selten bei Menschen ohne RMS. Psychosoziale Faktoren können über das zentrale Nervensystem die Symptome der RMS modulieren.

Akute gastrointestinale Infektionen führen bei knapp 10 % der Patienten zu einer Dyspepsie, die über mehr als sechs Monate anhalten kann [4]. Die Magenentleerung ist bei 25–35 % verzögert. Abzugrenzen ist hier das Krankheitsbild der idiopathischen Gastroparese, bei der zumeist Erbrechen und Appetitstörungen als Symptome hinzukommen [1,5].

Diagnostik

Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung stehen am Anfang jeder Diagnostik (Abb. 3.10). Dabei ist insbesondere auch auf Begleitsymptome, Alarmsymptome (z. B. ungewollte Gewichtsabnahme, Blutungshinweise) und mögliche Trigger der Symptome zu achten. Darüber hinaus werden eine Basislabordiagnostik (z. B. BSG oder CRP, Blutbild, Kreatinin, GPT, gamma-GT, Lipase, TSH basal) und eine Sonographie des Abdomens empfohlen. Bei Alarmsymptomen, Einnahme potenziell schleimhautschädigender Medikamente (z. B. ASS, NSAR) und Alter über 45 Jahre bei Erstmanifestation ist eine Endoskopie des oberen Verdauungstrakts mit Entnahme von Biopsien aus Magen zur H.-pylori- und Gastritis-Diagnostik und evtl. auch aus dem Duodenum indiziert. Ist eine initiale Endoskopie nicht erforderlich, kann eine symptomatische Behandlung erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt kann die Diagnose RMS aber per Definition noch nicht gestellt werden. Die im anglo-amerikanischen Bereich übliche „Test and Treat“-Strategie, d. h. ein nicht-invasiver, im Regelfall serologischer Test auf H. pylori gefolgt von einer H.-pylori-Eradikation der Testpositiven, wird in Deutschland nicht empfohlen, da (1.) der zuverlässige Nachweis einer *aktiven* Infektion Voraussetzung für eine Eradikationstherapie ist und (2.) aufgrund der niedrigen Wahrscheinlichkeit einer H.-pylori-Infektion bei Personen < 45 Jahre das Risiko eines falsch-positiven (serologischen) Tests inakzeptabel hoch ist mit der möglichen Konsequenz einer fehlindizierten Antibiotikatherapie [6].

Therapie

Am Anfang werden Allgemeinmaßnahmen empfohlen (Abb. 3.11). Hierzu zählen Aufklärung über die Harmlosigkeit der Erkrankung, Anpassung von Lifestyle (z. B. Stressreduktion, Rauchstopp und Alkoholkarenz) und Ernährung (z. B. viele kleine, eher fettarme Mahlzeiten, Meiden von unverträglicher Kost und Kaffee). Wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit dieser Empfehlungen existieren nicht.

Bei Nachweis einer H.-pylori-Infektion *sollte* eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei einem von 14 behandelten Patienten ist mit einer anhaltenden

Abb. 3.10: Vom Symptom zur Diagnose: Algorithmus zur Diagnose des Reizmagensyndroms [nach 1,2].

Beseitigung der Dyspepsie-Symptome zu rechnen [1,2,6,7]. Gemäß der aktuellen Deutschen Leitlinie *soll* der Erfolg der Eradikationstherapie mittels ^{13}C -Harnstoff-Atemtest oder monoklonalem Stuhl-Antigen-Test überprüft werden.

Beim RMS ist in Studien der Placeboeffekt oftmals hoch. Wirksame Medikamente zeigen zumeist einen therapeutischen Gewinn von 10–20 % über Placebo. Gesichert ist die Wirksamkeit von Säuresekreptionshemmern (PPI, H_2 -Rezeptorantagonisten), wobei sich dieser Effekt im Wesentlichen auf das EPS beschränkt [1]. Beim PDS sind Prokinetika (wahrscheinlich) wirksam, ein Publikations-Bias ist aber nicht auszuschließen, und die Substanz, die in erster Linie untersucht wurde (Cisaprid) ist nicht mehr verfügbar. Daten zur Wirksamkeit aus kontrollierten Studien gibt es auch für die Phytopharmaka STW-5 und Menthacarin (Pfefferminzöl + Kümmelöl), das prokinetische Wirkung besitzt, und Sulpirid, das sowohl zentralnervös als auch prokinetisch wirkt [1,8,9]. Acotiamid und Itoprid sind weitere prokinetisch wirksame Pharmaka, die in kontrollierten Studien Wirksamkeit gezeigt haben.

Abb. 3.11: Therapeutischer Algorithmus Reizmagensyndrom nach [1].

Antidepressiva werden bei Therapieversagern eingesetzt. Trizyklische Antidepressiva haben eine gesicherte Wirksamkeit, Sertotonin-Wiederaufnahmehemmer dagegen nicht [8,10]. Es gibt Hinweise, dass Antidepressiva insbesondere bei psychischer Komorbidität einen Effekt auf die Dyspepsie-Symptome haben. Unterstützende Daten gibt es auch für eine Psychotherapie, die insbesondere bei Therapiere-sistenz in Betracht gezogen werden sollte [1,8,9].

Offene Fragen

- Kriterien für die Prädiktion des Erfolgs einer H.-pylori-Eradikation beim Reizma-gen.
- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten, die auf eine empi-rische Standardtherapie nicht ansprechen.
- Das medikamentöse Langzeitmanagement.
- Die Rolle funktionsdiagnostischer Untersuchungen (Magenentleerung, Barostat) für die Therapiestrategie.
- Aufwandsadäquate Vergütung der Funktionsdiagnostik als Voraussetzung einer flächendeckenden Verfügbarkeit in der ambulanten Versorgung.
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien beim Reizmagensyndrom mit seinen Subtypen.

Literatur

- [1] Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.
- [3] Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:467-79.
- [4] Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:177-88.
- [5] Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia. *Gut*. 2014;63:1972-8.
- [6] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54:327-63.
- [7] Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection—when to eradicate, how to diagnose and treat. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:429-36.
- [8] Camillieri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:187-94.
- [9] Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:222-32.
- [10] Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-20.

3.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Ein Anhalt zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz ergibt sich aus den Ergebnissen einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute, die im Auftrag der DGVS durchgeführt wurde. Hier liegt die Inzidenz von funktioneller Dyspepsie pro 100.000 Versicherte im Jahr 2015 bei 46 und damit leicht niedriger als in den drei Jahren davor [1]. Die Zahl der prävalenten Fälle lag im Jahr 2015 bei 304 pro 100.000 Versicherte (0,3%) und somit im Bereich der berichteten prävalenten Fälle der letzten

Abb. 3.12: Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Einwohner des Reizmagens 2012 bis 2015 (eigene Darstellung, Rohdaten entnommen aus [1]).

Jahre (Abb. 3.12). Die Zahl der stationären Fälle lag bei 1.872 im Jahr 2017 (Abb. 3.13, Tab. 3.5).

Abb. 3.13: Stationäre Fälle der funktionellen Dyspepsie (ICD K30) je Altersklasse im Jahr 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt (2019) [2]).

Tab. 3.5: Reizmagen (ICD K30).

ICD-Code	K30
Behandlungsfälle Krankenhaus	1.872
Krankenhausverweildauer	3,3 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	6.121
Sterbefälle	3
Prävalenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	304*
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	22.373
Arbeitsunfähigkeitstage	111.616
Fälle stationärer Rehabilitation	23

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017);
* Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute 2015

Die Schwierigkeit in der Abschätzung von Inzidenz und Prävalenz des Reizmagens liegt im Fehlen von geeigneten Instrumenten wie standardisierten Fragebögen, die zuverlässig die Diagnose Reizmagen erfassen. Zwar liegen aus Deutschland vier Studien vor, in denen die Prävalenz von dyspeptischen Symptomen in verschiedenen Kollektiven erhoben wurde [3–7], es handelt sich hier aber ausnahmslos um Patienten mit nicht vordiagnostizierter Dyspepsie, d. h. hier sind auch Patienten eingeschlossen, die eine organisch bedingte Ursache ihrer Oberbauchbeschwerden (Ulkus, Refluxkrankheit etc.) hatten. Zudem galten in den Studien sehr unterschiedlich Kriterien für das Vorliegen einer Dyspepsie. Da eine strukturierte diagnostische Abklärung in keinem dieser Kollektive erfolgte, kann diesen Studien eine verlässliche Abschätzung des Anteils der Patienten mit funktioneller Dyspepsie nicht entnommen werden. Für eine wissenschaftlich fundierte Analyse müssen die Definitionen der Rom-Klassifikationen berücksichtigt werden [8].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die funktionelle Dyspepsie (ICD K30) ist keine zum Tode führende Erkrankung. Insofern sind Angaben zur Letalität [9] Ausdruck einer Koinzidenz.

In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit ist das verfügbare Datenmaterial ebenfalls nicht ausreichend. Zwar sind für die funktionelle Dyspepsie (ICD K30) Daten des Bundesministeriums für Gesundheit verfügbar [10], jedoch dürften betroffene Patienten auch unter anderen ICD-10-Codes (z. B. Gastritis) verschlüsselt worden sein. Nach der genannten Statistik waren für das Jahr 2016 insgesamt 22.373 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund einer funktionellen Dyspepsie zu verzeichnen, wobei der Anteil von Arbeitsunfähigkeitsfällen von Frauen ca. 56 % betrug.

Alle Fälle zusammen ergaben 111.616 Tage Arbeitsunfähigkeit mit einer durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit pro Fall von 4,99 Tagen. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund funktioneller Dyspepsie dürfte aber aufgrund der beschriebenen Herausforderungen bei der Kodierungspraxis erheblich unterschätzt worden sein, ohne dass dies durch Zahlen zu belegen ist.

Für das Jahr 2017 wurden 1.872 stationäre Fälle aufgrund einer funktionellen Dyspepsie in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts dokumentiert, wobei etwa die Hälfte dieser Fälle auf Personen über 50 Jahren zurückzuführen ist [2]. Abb. 3.13 verdeutlicht die Verteilung der stationären Fälle für das Jahr 2017 je Altersklasse. Hierbei muss von einer Unterschätzung ausgegangen werden, da es sich erstens um eine Ausschlussdiagnose handelt bei deren Kodierung zweitens (gegenüber anderen Diagnosen) mit Erlösabschlägen gerechnet werden muss. Über die Anzahl an Rentenzugänge, die aufgrund einer funktionellen Dyspepsie auftreten, liegen keine Daten vor.

Krankheitskosten

Eine valide Kostenschätzung ist aufgrund der o.g. Probleme für Deutschland nicht möglich. Alleine die hohe Prävalenz von 0,3 % der Bevölkerung lassen detaillierte Untersuchungen der entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft als Ganzes als überaus sinnvoll erscheinen. Folglich ist hier noch hoher Forschungsbedarf an Krankheitskostenstudien für Deutschland zu sehen.

Literatur

- [1] Health Risk Institute (HRI). GKV-Routinedatenanalyse (unveröffentlicht).
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [3] Kurth T, Holtmann G, Neufang-Huber J, Gerken G, Diener H. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2006;26(5):506-510. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01076.
- [4] Schilling D, Messerer P, Ott MG, et al. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Med Klin (Munich)*. 2002;97(1):6-11.
- [5] Zober A, Schilling D, Ott MG, et al. *Helicobacter pylori* infection: prevalence and clinical relevance in a large company. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 1998;40(7):586-94.
- [6] Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Dyspepsia in consultants and non-consultants: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1994;10(6):917-24.
- [7] Haag S, Andrews JM, Gapasin J, et al. A 13-nation population survey of upper gastrointestinal symptoms: prevalence of symptoms and socioeconomic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(6):722-9. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04564.x.
- [8] Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- [9] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [10] Bundesministerium für Gesundheit Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.

3.4 Zöliakie

3.4.1 Medizinische Übersicht

Andreas Stallmach

Definition

Die Zöliakie ist eine häufig auftretende (Prävalenz: ca. 0,8–1%), lebenslange Erkrankung. Sie ist Folge einer fehlgerichteten Immunantwort gegen Gluten und verwandten Proteinen, die in Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel und anderen Getreidesorten vorkommen. Die Immunreaktionen führen zu entzündlichen Veränderungen im Dünndarm und potenziell zu systemischen Komplikationen und anderen Autoimmunerkrankungen.

Pathogenese

Die Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung, die bei genetisch suzeptiblen Personen auftritt [1]. Charakteristisch für Zöliakiepatienten ist:

- die Auslösung der Erkrankung durch die alkohollösliche Fraktion der Weizenproteine Gluten/Gliadin
- die genetische Prädisposition mit Expression der HLA-Antigene DQ2 und/oder DQ8 (> 95 % der Zöliakiepatienten)
- das Auftreten spezifischer Autoantikörper gegen das körpereigene Enzym Gewebs-transglutaminase („Tissue transglutaminase“, TG)

Mit der Nahrung werden normalerweise pro Tag ca. 10–20 g Gluten zugeführt, die unvollständig verdaut werden. Glutenfragmente werden in den Dünndarm aufgenommen, diese binden an HLA-DQ2/DQ8-Epitope auf antigenpräsentierenden Zellen. Die TG bewirkt durch die Deamidierung von Glutenresten eine verstärkte Immunogenität; es resultiert eine verbesserte Passfähigkeit der Peptide an die HLA-Epitope. Aus der Antigenpräsentation folgt eine proinflammatorische T-Zell-Antwort, die zur Entzündung

Abb. 3.14: Schematische Darstellung der Pathogenese der Zöliakie.

dung mit Zottenatrophie führt. Weiterhin werden auch B-Zellen stimuliert, die unter anderem IgA-TG-Antikörper produzieren (Abb. 3.14).

Da selbst eineiige Zwillinge in nur ca. 50 % konkordant für die Zöliakie sind, müssen noch andere, mutmaßlich Umweltfaktoren (z. B. Infektionen, Medikamente, Mikrobiota [2]) in der Pathogenese von Bedeutung sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild der Zöliakie kann sehr unterschiedlich sein, was die Definition typischer Symptome erschwert [3]. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder – in diesem Zusammenhang wird auch vom „Chamäleon der Gastroenterologie“ gesprochen – wird die Diagnose einer Zöliakie häufig (zu) spät gestellt. Bei 70–80 % der Betroffenen ist die Erkrankung immer noch unerkannt. Insgesamt sind differenzialdiagnostische Überlegungen breit und eine Zöliakie ist häufig auszuschließen. Die klassische Zöliakie als Gluten-induzierte Enteropathie manifestiert sich als Malabsorption mit Gewichtsverlust, Steatorrhö und Eiweißmangelödemen beim Kleinkind. Heute hat sich das Erscheinungsbild der Zöliakie jedoch verändert; die meisten Betroffenen mit Zöliakie leiden unter abdominalen Beschwerden, wie Dyspepsie, Flatulenz oder Wechsel der Stuhlgewohnheiten mit Obstipation, oder extraintestinalen Symptomen, wie Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Depressionen. Gelegentlich sind aber auch nur laborchemische Veränderungen, z. B. Transaminasenerhöhungen oder eine Eisenmangelanämie die einzigen Indikatoren. Betroffene mit „subklinischer Zöliakie“, d. h. Betroffene mit Zöliakie-spezifischer Serologie und typischen histologischen Veränderungen, weisen auch bei sorgfältigen Untersuchungen nur sehr geringe Auffälligkeiten auf. Personen mit subklinischen Formen werden meist im Rahmen von Screeningprogrammen, bei der Testung Verwandter 1. Grades oder bei gezielter Suche nach möglichen Ursachen von Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus Typ I, Thyreoiditis, Autoimmunhepatitis, Dermatitis herpetiformis Duhring) identifiziert.

Wichtigste Maßnahme ist die Bestimmung von IgA-Transglutaminase-Antikörpern bei Verdacht auf eine Zöliakie und bei Personen mit potenzieller Zöliakie (z. B. Verwandte 1. Grades). Parallel erfolgt die Bestimmung des Gesamt-IgAs, da bis zu 5 % der Zöliakiepatienten einen IgA-Mangel haben. Bei positiven Antikörpern ist eine Endoskopie mit Quadrantenbiopsien aus der Pars descendes duodeni und ein bis zwei weitere Proben aus dem Bulbus (insgesamt mind. 4–6 Biopsien) durchzuführen. Es finden sich meist charakteristische Marsh-III-Läsionen bzw. seltener Marsh-II-Läsionen mit Kryptenhyperplasie, mehr als 25 intraepithelialen Lymphozyten (IEL)/100 Enterozyten bei fehlender Zottenatrophie [4]. Eine Marsh-I-Läsion (alleinige Vermehrung der IEL auf ≥ 25) reicht nicht aus (positiver Vorhersagewert um 15 %, Abb. 3.15).

Wichtig ist, dass keine glutenfreie Ernährung bereits vor serologischen Untersuchungen und Entnahme der Biopsien begonnen wurde.

Abb. 3.15: Schematische Darstellung der histologischen Veränderungen nach Marsh/Oberhuber [5].

Die Zöliakie muss von anderen, durch glutenhaltige Getreide ausgelösten, entzündlichen Erkrankungen, der Weizen-Allergie und der Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizen(Gluten)-Hypersensitivität abgegrenzt werden [3].

Therapie

Zentral in der Therapie der Zöliakie ist die komplette lebenslange glutenfreie Diät (GFD); diese ist schwierig und nicht immer wirksam. Alternative, unterstützende pharmakologische Therapien werden dringend benötigt und sind derzeit in Entwicklung [6]. Therapieziele sind die Besserung der gastrointestinalen und extraintestinalen Beschwerden, die Risikoreduktion für einen Nährstoffmangel (z. B. Anämie, Osteopenie, bei Kindern vermindertes Wachstum und verzögerte Pubertät) und die Protektion vor Langzeitkomplikationen (insbesondere Malignomen). Ob asymptomatische Erwachsene mit Zöliakie von einer GFD profitieren, wird kontrovers diskutiert. Auf jeden Fall müssen diese über potenzielle negative Auswirkungen einer unbehandelten Zöliakie auf ihre Gesundheit aufgeklärt werden.

Bei Auftreten bzw. Wiederauftreten von Symptomen nach einer GFD (Diarrhö, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Müdigkeit) sollte an das Vorliegen einer Komplikation einer Zöliakie (refraktäre Zöliakie, Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL), ulzerative Jejunitis, Adenokarzinom des Dünndarms) gedacht werden [7].

Offene Fragen

- Prävention der Zöliakie bei Kindern von Zöliakiepatienten.
- Diät bei asymptomatischer Zöliakie.
- Therapeutische Alternativen für die glutenfreie Diät.
- Prädiktoren für Entwicklung von Malignomen, insbesondere dem Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphom.
- Adäquate Therapie der refraktären Zöliakie Typ I und II.

Literatur

- [1] Schuppan D, Zimmer KP. Diagnostik und Therapie der Zöliakie. Deutsches Ärzteblatt international. 2013;110:835-46.
- [2] Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. Gastroenterology. 2016;151(4):670-83. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.041.
- [3] Felber J, Aust D, Baas S, et al. S2k-Leitlinie Zöliakie. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG e. V.) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. Z Gastroenterol. 2014;52:711-43.
- [4] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. European journal of gastroenterology & hepatology. 1999;11:1185-94.
- [5] Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M; Study Group of Gastroenterological Pathology of the German Society of Pathology. Empfehlungen zur Zöliakie/Sprue-Diagnostik. Arbeitsgemeinschaft für Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Z Gastroenterol. 2001;39(2):157-66
- [6] Schuppan D. Zöliakie. Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2016;59:827-35.
- [7] Schumann M, Daum S, Preiss JC, et al. Seltenen Erkrankungen auf der Spur – das Register für Refraktäre Sprue. Z Gastroenterol. 2015;53:136.

3.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Eine der aktuellsten Studien zur Prävalenz der Zöliakie in Deutschland stammt aus dem Jahr 2013. Mittels einer populationsbezogenen Erhebung im Raum Leutkirch (Allgäu) wurde mittels eines Antikörpertests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie eine Prävalenz von 1:270 an 2.157 erwachsenen Teilnehmern eruiert. Die Prävalenz für Männer war mit 1:518 niedriger als bei Frauen (1:224) [1]. In einer weiteren aktuellen Studie aus dem Jahr 2017 wurde die Prävalenz für Kinder mit Diabetes ermittelt. Bei diesen Diabetespatienten aus Deutschland und Österreich wurde eine Prävalenz von 3,2 % ermittelt [2]. Zu deutlich höheren Werten kommen Henker et al. in einer Studie aus dem Jahr 2002, die ebenfalls auf der Basis eines Antikörpertests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie eine Prävalenz der asymptomatischen Zöliakie für Kinder von 1:500 und für Erwachsene von 1:540 berechnet [3]. Mustalahti et al. verglichen in ihrer 2010 publizierten Studie Daten von Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1989–1990 mit Daten von Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1999–2001 [4]. Aus dem Datensatz von 1990 konnten für Patienten mit einem IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (TTG) eine Prävalenz von 1,4 % ermittelt werden. Mit einem aktuelleren Datensatz aus dem Jahr 2001 wurde für diese Gruppe eine Prävalenz von 0,5 % ermittelt. Darüber hinaus wurde in einer bundesweiten Studie mit über

17.000 Kindern mittels Antikörpersuchtest eine Prävalenz der Zöliakie von 0,9 % erhoben. Hiervon waren 0,8 % der Kinder bis dato nicht diagnostiziert, wiesen aber geringere Körpergröße und -gewicht auf [5].

Die ermittelte Prävalenz in den vorliegenden Studien variiert. Da es sich bei den vorliegenden Stichproben meist um Studien mit wenigen tausend Teilnehmern handelt, kann eine unterschiedliche Zusammensetzungen der Stichproben die ermittelte Prävalenz beeinflussen. Durch aktuellere sowie populationsbasierte Inzidenz- und Prävalenzstudien könnte epidemiologische Kennzahlen der Zöliakie in Deutschland besser dokumentiert werden. Vor allem besteht Forschungsbedarf für den Graubereich zwischen wirklicher Zöliakie und anderen Formen der Glutenunverträglichkeit.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die Zöliakie ist keine unmittelbar zum Tode führende Erkrankung. In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit sind für die Zöliakie (ICD K90.0) keine gesonderten Daten verfügbar. Lediglich für die Gesamtgruppe Intestinale Malabsorptionen (ICD K90) sind für das Jahr 2016 4.516 Fälle dokumentiert, wobei pro Fall eine durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit von 7,26 Tagen vorlag (Tab. 3.6) [6].

Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle für intestinale Malabsorptionen hat in den letzten Jahren zugenommen.

Auch für die Rentenzugänge lassen sich lediglich Daten für die Gesamtgruppe der intestinalen Malabsorptionen aus der Statistik des Rentenzugangs von der Deutschen Rentenversicherung Bund auswerten [7]. Hierbei wurden aufgrund von intestinalen Malabsorptionen im Jahr 2015 vier Rentenzugänge dokumentiert. Dabei hat sich die Anzahl der Rentenzugänge pro Jahr in den letzten Jahren kaum verändert. Für alle intestinalen Malabsorptionen werden nach Angaben des statistischen Bundesamts 4.168 stationäre Fälle für das Jahr 2017 dokumentiert, wobei 45 % dieser Fälle durch unter 20-jährige Personen verursacht wurde [8].

Tab. 3.6: Intestinale Malabsorptionen (ICD K90).

Behandlungsfälle Krankenhaus	4.168
Krankenhausverweildauer	4,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	20.139
Sterbefälle	28
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	4.516
Arbeitsunfähigkeitstage	7,26
Fälle stationärer Rehabilitation	387
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	4
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	59,50 Jahre (m) 49,00 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017)

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten Krankheitskostenstudien für die Zöliakie identifiziert werden. Auch das statistische Bundesamt gibt keine Krankheitskostenberechnung für diese Erkrankung an. Folglich besteht hier noch Forschungsbedarf an gesundheitsökonomischen Studien für Deutschland.

Literatur

- [1] Kratzer W, Kibele M, Akinli A, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology*. 2013;19:2612-20.
- [2] Craig ME, Prinz N, Boyle C. Prevalence of celiac disease in 52.721 youth with Type 1 Diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40:1034-40.
- [3] Henker J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W. Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2002;127:1511-5.
- [4] Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*. 2010;42:587-95.
- [5] Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, et al. Zöliakieprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2015;112:553-60.
- [6] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [7] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [8] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.