

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Barrieren bei der Rekrutierung für ein neues endoskopisches  
Antirefluxverfahren: Analyse von Arzt- und Patientenfaktoren.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gernot Pinnow  
aus Berlin

Gutachter/in:    1. Prof. Dr. med. T. Rösch  
                         2. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Mönnikes  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Sauer

Datum der Promotion: 03.09.2010

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Übersicht	5
1.2. Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit	6
1.3. Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit	6
1.4. Pathophysiologie und Klinik der gastroösophagealen Refluxkrankheit	6
1.4.1. Anatomie des Ösophagus	7
1.4.2. Pathophysiologie	10
1.4.3. Symptome	10
1.4.4. Assoziierte Erkrankungen	11
1.4.5. Komplikationen	11
1.4.6. Risikofaktoren	11
1.5. Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit	12
1.6. Therapie der Refluxkrankheit	15
1.6.1. Allgemeine Maßnahmen	15
1.6.2. Medikamente	16
1.6.3. Chirurgische Verfahren	16
1.6.4. Endoskopische minimalinvasive Verfahren	17
1.6.4.1. Injektion- und Implantationsverfahren	17
1.6.4.2. Radiofrequenzablation	18
1.6.4.3. Nahtverfahren	18
1.7. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	21
<b>2. Methoden</b>	<b>21</b>
2.1. Patienten und Rekrutierung	21
2.1.1. Rekrutierung	21
2.1.2. Instrumentelle Untersuchung	22
2.1.3. Patienten	25
2.2. Literaturrecherche zu häufigen Ausschlusskriterien	28
2.3. Befragung von Ärzten	31

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1. Systematische Analyse der Rekrutierungsphase	34
3.1.1. Rekrutierung	34
3.1.2. Angaben zur Studienpopulation	36
3.1.3. Symptome, Symptombdauer und Therapieerfolg	37
3.1.4. Gründe für den Studienausschluss	40
3.1.5. Vergleich der Patienten unter Berücksichtigung der Rekrutierungsquelle	42
3.1.6. Erwartungen und Befürchtungen der Patienten	43
3.2. Bestimmung häufiger Ein- und Ausschlusskriterien	45
3.3. Auswertung der Ärzteumfrage	47
<b>4. Diskussion</b>	<b>52</b>
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2. Strenge Ein- und Ausschlusskriterien als Barriere für die Gewinnung von Patienten	53
4.3. Befürchtungen der Patienten	59
4.4. Skepsis in der Ärzteschaft als eine weitere Barriere	60
4.5. Perspektiven	62
4.6. Fazit	64
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>Danksagung</b>	<b>80</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>81</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>82</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Übersicht

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (engl gastroesophageal reflux disease - GERD) ist eine Erkrankung mit weltweit hoher Prävalenz. Es bestehen sowohl lebensbedrohliche Komplikationen als auch massive Beeinträchtigungen im Lebensumfeld des Erkrankten. Langfristig wirksame Therapien existieren momentan nur in Form einer dauerhaften medikamentösen Behandlung oder eines chirurgischen Eingriffes. Damit wird klar ersichtlich, dass der Entwicklung minimalinvasiver endoskopischer Therapieverfahren, die in der klinischen Praxis erfolgreich Anwendung finden könnten, anhaltend ein hoher Stellenwert beigemessen wird. In der letzten Dekade wurde eine Vielzahl von minimalinvasiven endoskopischen Therapieverfahren (endoscopic anti-reflux procedures=EARP) mit unterschiedlichen Wirkungsansätzen zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit entwickelt (Schwartz 2007). Der größte Teil dieser neuen Systeme konnte sich jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht durchsetzen und wurde entweder vom Markt zurückgezogen oder fanden keine breite Anwendung in der klinischen Praxis. Hierbei spielten einerseits ökonomische Gesichtspunkte eine Rolle, andererseits konnte durch die Anwendung der EARPs nur eine unzureichende Wirkung erzielt werden, und es traten bei einigen Verfahren schwere Komplikationen auf (Rothstein 2008, Madan 2006). Die aktuelle Generation der Endotherapien verfolgt das Ziel, die physiologische Antirefluxbarriere wieder herzustellen. Es wird angestrebt, eine künstliche gastroösophageale Klappe zu schaffen, die weitestgehend die Funktion der dysfunktionalen Antirefluxmechanismen übernimmt. Eines dieser Verfahren ist die transorale inzisionslose Fundoplikatio (TIF). Die TIF ist ein in den USA entwickeltes Verfahren. Sie wurde, neben einigen kleineren Studien, in einer internationalen Multicenterstudie evaluiert, die im Jahr 2008 abgeschlossen wurde (Cadière 2008). Offen bleibt jedoch, ob die Nachfrage nach solchen neuartigen endoskopischen Behandlungsmethoden den Erwartungen der Hersteller entsprechen wird (Hogan 2006).

## **1.2. Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Die Definition der GERD ist aufgrund der Komplexität der pathophysiologischen Veränderungen erschwert und deshalb von jeher einem Wandel unterworfen. So definierte z.B. DeVault 2005 die GERD folgendermaßen: Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist gekennzeichnet durch Beschwerden und Schleimhautschädigungen, welche durch den pathologischen Reflux von Magensäure in den Ösophagus verursacht werden. Dies kann jedoch aus folgenden Gründen nicht als allgemeine Definition der GERD anerkannt werden. Zum einen haben viele Menschen irgendwann in ihrem Leben Refluxsymptome ohne Krankheitswert. Zum anderen können Menschen mit einer geschädigten Ösophagusschleimhaut beschwerdefrei bleiben. Des Weiteren lässt der Nachweis pathologischer Befunde der Funktionsdiagnostik (z.B. Langzeit- pH-Metrie, Ösophagusmanometrie) nicht in jedem Falle auf das Vorhandensein typischer Refluxsymptome oder charakteristischer Schleimhautveränderungen schließen.

Die derzeit gültige Definition findet sich in der Montreal Klassifikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit, auf die sich eine internationale Expertenrunde geeinigt hat: „GERD ist ein Leiden, das entsteht, wenn der Rückfluss von Mageninhalt belästigende Symptome und/oder Komplikationen verursacht“ (Vakil 2007). In Anlehnung an diese Definition wird im Folgenden auf die obigen Aspekte näher eingegangen.

## **1.3. Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Die gastroösophageale Refluxkrankheit hat eine hohe Prävalenz. In Westeuropa und Nordamerika sind etwa 10-20% der Bevölkerung erkrankt. Einzelne Studien weisen einen wesentlich höheren Erkrankungsanteil auf. Zum Beispiel wurden in der schwedischen Bevölkerung Erkrankungshäufigkeiten von bis zu 40% ermittelt (Dent 2005, Frank 2000, Nocon 2006, Ronkainen 2005, Vakil 2006). Aktuelle Studien aus Südamerika kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So liegt die Prävalenz in Argentinien bei etwa 12%, in Brasilien bei etwa 7% (Chiocca 2005, Moraes-Filho 2005). In asiatischen Ländern war die Refluxkrankheit bis Mitte der neunziger Jahre eine wenig beachtete und damit wenig untersuchte Erkrankung, jedoch nimmt derzeit die Prävalenz zu (Ho 2008, Lim 2005). So werden aus ostasiatischen Ländern Erkrankungshäufigkeiten von

2,5% bis 8% berichtet, wobei Japan mit einer Prävalenz von 18% einen Spitzenplatz einnimmt (Fujiwara 2005, Kang 2007, Mishima 2005, Wong 2003).

## **1.4. Pathophysiologie und Klinik der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

### **1.4.1. Anatomie des Ösophagus**

Der Ösophagus ist ein ca. 25cm langer Muskelschlauch, der etwa auf Höhe des zehnten Brustwirbels in den Magen mündet. Die wichtigsten Funktionen des Ösophagus zur Gewährleistung des gerichteten Speisentransportes sind die tubuläre Motorik und die Ventilfunktion der Antirefluxmechanismen. Die Schleimhaut des Ösophagus wird von mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet. Am gastroösophagealen Übergang wird beim gesunden Menschen der übermäßige Rückfluss von Magensäure und Speiseresten in die Speiseröhre durch ein Zusammenspiel mehrerer Mechanismen verhindert. Diese Mechanismen werden in ihrer Gesamtheit als Antirefluxbarriere bezeichnet.

Die Bedeutung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) für die Antirefluxbarriere wurde im Laufe der Zeit sehr unterschiedlich beurteilt. Fest steht, dass es am gastroösophagealen Übergang eine Zone erhöhten Druckes gibt, welche den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre verhindert (Mittal 1997). Inwieweit dieser Druck durch einen einzelnen spezialisierten anatomischen Sphinkter erzeugt wird, ist umstritten. So konnte in einigen Studien ein abgegrenzter zirkulärer Sphinkter am gastroösophagealen Übergang nachgewiesen werden (Apaydin 2008), während andere Untersuchungen hierfür keine Anhaltspunkte fanden (Stein 1995, Liebermann-Meffert 1979). Als alternative Erklärung für die Druckerhöhung gilt ein ‚physiologischer‘ Sphinkter, der aus einem extrinsischen Anteil, den Zwerchfellschenkeln, und einem intrinsischen Anteil, zirkulären Muskelzügen des distalen Ösophagus und longitudinalen Muskelzügen aus der Magenwand, besteht. (Delattre 2000, Mittal 1997).

Die erste Studie, die das Vorhandensein eines Klappenmechanismus am gastroösophagealen Übergang nachweisen konnte, wurde an Leichen durchgeführt (Thor 1987). Aus heutiger Sicht wird die Gastroösophagealklappe als semizirkuläre Schleimhautfalte beschrieben, die durch einen physiologisch spitzen His-Winkel gebildet wird (siehe Abb 1). Das Vorhandensein eines gestörten Klappenmechanismus korreliert mit dem Auftreten von Reflux (Kim 2006). Eine besondere Bedeutung haben

dabei Veränderungen in der Zwerchfellanatomie, wie zum Beispiel Hiatushernien, insbesondere axiale Gleithernien. Bei einer Hiatushernie handelt es sich um einen Durchbruch von Teilen des Magens durch das Zwerchfell in das Mediastinum. Dadurch kann die Prominenz der Klappe vermindert werden, bei ausgeprägter Hiatushernie auch ganz aufgehoben werden. Der Antirefluxmechanismus ist dadurch wesentlich gestört,

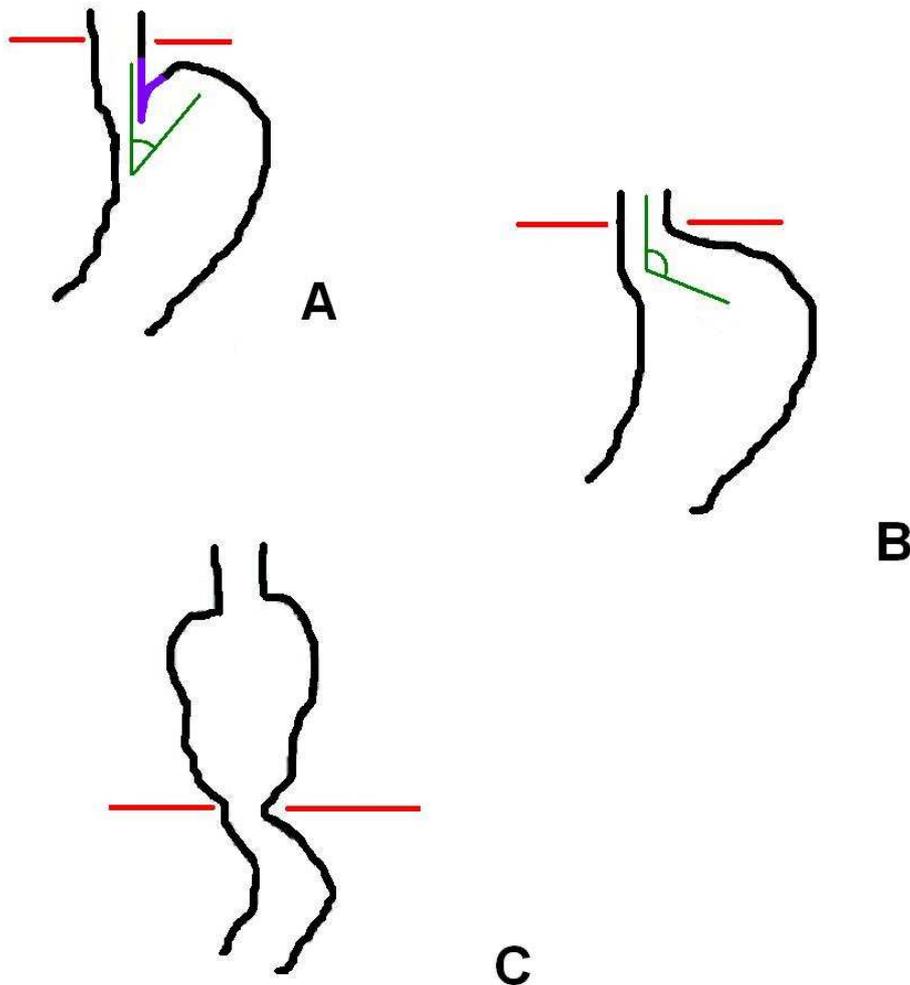


Abb. 1: Physiologische Lage und Lageanomalien des Magens

Rot dargestellt ist das Zwerchfell, schwarz der Magen, grün der HIS-Winkel, blau die Gastroösophagealklappe. A ist die anatomisch normale Lage des Magens mit spitzem His-Winkel und gastroösophagealer Klappe, B ist eine kardiofundale Fehlanlage mit stumpfem His-Winkel und verflachter Klappe, C ist eine axiale Gleithernie

so dass das Vorhandensein einer Hiatushernie, vor allem einer axialen Gleithernie, mit dem Auftreten von GERD assoziiert wird (GERDon 2004, Savas 2008). Das endoskopische Erscheinungsbild der Gastroösophagealklappe kann, entsprechend der morphologischen Veränderungen, mit Hilfe der Hill-Klassifikation in verschiedene Grade eingeteilt werden. Hierbei wird der Mageneingang mit dem retroflektierten Endoskop eingestellt und die Gastroösophagealklappe nach den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien makroskopisch beurteilt (Hill 1996).

Tabelle 1: Die Hill- Klassifikation der Gastroösophagealklappe

<b>Hill-Grad</b>	<b>Morphologie der Gastroösophagealklappe</b>
Grad I	Es besteht eine prominente Schleimhautfalte, welche das Endoskop fest umschlingt.
Grad II	Es besteht eine prominente Schleimhautfalte, welche das Endoskop umschlingt, jedoch öffnet und schließt sich der Verschluss in periodischen Abständen.
Grad III	Die Schleimhautfalte ist nicht prominent und umschlingt das Endoskop nicht fest.
Grad IV	Es gibt keine Schleimhautfalte, der Mageneingang ist weit geöffnet und das Plattenepithel des Ösophagus ist durch den Mageneingang sichtbar.

Bei Grad I und II handelt es sich um die physiologische Klappenmorphologie, Grade III und IV sind pathologische Veränderungen, die mit der Refluxkrankheit assoziiert werden (Hill 1996).

### 1.4.2. Pathophysiologie

Die chronische Säurebelastung des ösophagealen Plattenepithels führt zu charakteristischen Schleimhautveränderungen.

Bei Patienten ohne erosive Schleimhautveränderungen lässt sich mikroskopisch und elektronenmikroskopisch eine Vergrößerung der Zellzwischenräume des ösophagealen Plattenepithels nachweisen. Unter PPI- Therapie ist eine Rückbildung dieser Schleimhautveränderungen zu beobachten. Aus diesem Grunde werden sie als Korrelat der säurebedingten Schädigung der Ösophagusschleimhaut angesehen. (Orlando 2008)

Bei fortschreitender Säureexposition kann es zu erosiven Veränderungen kommen. Die erosive Ösophagitis wurde lange als morphologisches Korrelat für die gastroösophageale Refluxkrankheit angesehen, jedoch wurde mit Hilfe der Langzeit pH-Metrie eine hohe Prävalenz einer nicht erosiven Form der Refluxkrankheit (NERD) festgestellt, die eine nicht minder schwere Symptomatik auslösen kann. (Orlando 2008)

### 1.4.3. Symptome

Die typischen, die Refluxkrankheit definierenden Symptome sind das Sodbrennen (engl. heartburn) und die Regurgitation. Beim Sodbrennen handelt es sich um ein brennendes Gefühl, das vom Epigastrium hinter das Sternum, evtl. in den Pharynx aufsteigt. (Richter 2007). Die Regurgitation beinhaltet den Rückfluss von Säure oder Speiseresten in den Oropharynx oder in den Mund.

Die gastroösophageale Refluxkrankheit kann sich jedoch auch durch andere Beschwerden manifestieren. Zu diesen Symptomen gehören vermehrtes Aufstoßen, Schmerzen im Epigastrium sowie die Dysphagie (Bredenoord 2006, Vakil 2003). Diese Merkmale werden im Rahmen dieser Arbeit als atypische Symptome klassifiziert, wenn sie ohne Sodbrennen auftreten.

#### **1.4.4. Assoziierte Erkrankungen**

Im Weiteren wird auf einige extraösophageale Krankheiten eingegangen, deren Vorkommen mit dem Auftreten einer Refluxkrankheit assoziiert wird. Dazu zählen trockener Husten (Reizhusten) und Kehlkopfentzündung (Laryngitis), Asthma bronchiale (Refluxasthma) sowie säurebedingte Zahnerosionen. Weiterhin wird die Refluxkrankheit mit dem Auftreten von ideopathischer Lungenfibrose, rezidivierenden Mittelohrentzündungen, Rachenentzündung (Pharyngitis) und Entzündungen der Nasennebenhöhlen in Verbindung gebracht (Al-Sabbagh 1999, Heidelbaugh 2008). Das Auftreten derartiger Erkrankungen ohne das Auftreten klassischer Refluxbeschwerden wird ebenfalls als atypische Refluxsymptomatik angesehen.

#### **1.4.5. Komplikationen**

Eine unbehandelte Refluxkrankheit kann eine Reihe von Komplikationen hervorrufen, die teilweise lebensbedrohlich sind. Die pathologische Säurebelastung der Ösophagusschleimhaut kann zu einer Entzündung führen, der erosiven Ösophagitis. Die Schädigung der Schleimhaut kann dabei so weit fortschreiten, dass sich ein Ösophagusulkus bildet. Diese Geschwüre können mit lebensgefährdenden Blutungen oder Perforationen einhergehen. Des Weiteren kann eine chronische Entzündung eine Verengung der Speiseröhre (Ösophagusstriktur) bewirken, die Dysphagien hervorrufen kann und durch Bougierung therapierbar ist (Becher 2008). Schließlich kann die chronische Reizung der Schleimhaut eine Epithelmetaplasie verursachen. Diese wird als Barrett-Epithel bzw. Endobrachyösophagus oder spezialisiertes intestinales metaplastisches Zylinderepithel bezeichnet. Auf dem Boden dieser Schleimhautveränderung kann sich in einigen wenigen Fällen ein Adenokarzinom der Speiseröhre entwickeln (Yousef F 2008).

#### **1.4.6. Risikofaktoren**

Die Funktionsfähigkeit der Antirefluxmechanismen ist an die physiologische Lage des gastroösophagealen Überganges gebunden, d.h. sie profitiert sowohl vom muskulären Verschluss durch die Zwerchellschenkel als auch vom Klappenmechanismus. Funktionelle oder morphologische Veränderungen in dieser anatomischen Region, am

häufigsten Hiatushernien, werden mit dem Auftreten von pathologischem Reflux assoziiert (Savas 2008).

Des Weiteren korreliert das Vorhandensein von Motilitätsstörungen des Ösophagus mit dem Auftreten von GERD. Zum Beispiel kann eine verminderte Peristaltik der Speiseröhre dazu führen, dass selbst physiologische Mengen von saurem Refluat nicht mehr ausreichend in den Magen zurücktransportiert werden. Daher werden Motilitätsstörungen als ein Mechanismus zur Entstehung von GERD diskutiert (Foroutan 2008).

Ein weiterer Risikofaktor ist das Übergewicht, da durch die zusätzliche Druckbelastung auf den Magen auch die Antirefluxbarriere stärker belastet wird (Fass 2008). Des Weiteren werden der Verzehr von fettigen, sauren und scharfen Speisen sowie der Genuss von Pfefferminz, Alkohol, kohlensäurehaltigen Getränken, Schokolade, Zigaretten, schwarzem Tee und Kaffee ebenfalls häufig als Ursache für die Auslösung oder Verstärkung von Refluxbeschwerden genannt (Boekema 1999, Kaltenbach 2006). Hierfür werden mehrere Mechanismen angenommen. Einige der genannten Lebens- und Genussmittel sollen ein pathologisches Verhalten bei der Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters verursachen oder die Magenentleerung verzögern, während andere die Säureproduktion im Magen anregen oder im direkten Kontakt die vorgeschädigte Schleimhaut reizen.

### **1.5. Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Die Verdachtsdiagnose Refluxkrankheit kann bei klassischer Symptomatik durch die Anamnese gestellt werden. Um die Schwere der Erkrankung insbesondere für Studienzwecke genauer zu beurteilen kann ein **Gastroesophageal-Reflux Disease-Health-Related-Quality-of-Life-Test** (GERD-HRQL) angewendet werden. Hierbei handelt es sich um einen standardisierten, validierten Test, mit welchem die Patienten die Belastung durch ihre Refluxbeschwerden in bestimmten Situationen sowie das Ausmaß von Einschränkungen, die sich durch ihre Beschwerden ergeben, mit einem Punktwert von eins bis fünf bewerten können. Mit der Summe der Punktwerte kann eine Einschätzung über die Schwere der Erkrankung und die Einschränkung der Lebensqualität gegeben werden (Velanovich 2007).

Zur Sicherung der Diagnose wird typischerweise eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt, um das Ausmaß der Schleimhautschädigung, d.h. einer

eventuellen Schleimhautentzündung und weiterer Läsionen, zu beurteilen. Hierzu existieren verschiedene Klassifikationssysteme. Die Los Angeles-Klassifikation unterteilt die Schleimhautläsionen nach Größe und Lage in verschiedene Grade. Die MUSE-Klassifikation beurteilt die Schwere der Befunde **Metaplasie**, **Ulkus**, **Strikturen** und **Erosion**. Bei der Klassifikation nach Savary und Miller erfolgt eine graduelle Unterscheidung nach dem Schweregrad der pathologischen Schleimhautbefunde, in Stadium IV unter Berücksichtigung möglicher Komplikationen (Rath 2004).

Bei endoskopischem Verdacht auf einen Barrettösophagus erfolgt die histologische Sicherung durch Schleimhautbiopsie. Weiterhin können mit der Endoskopie die Verschlussfähigkeit der Antirefluxbarriere und eine gegebenenfalls vorliegende Hiatushernie beurteilt werden.

Tabelle. 2 : Die Los-Angeles-Klassifikation zur Beurteilung der erosiven Ösophagitis

<b>LA-Grad</b>	<b>Ausmaß der Schleimhautläsionen</b>
A	Es existieren eine oder mehrere Schleimhautläsionen
B	Es existiert eine Läsion länger als 0,5cm, Läsionen überschreiten noch nicht zwei Schleimhautfalten
C	Es werden mehrere Schleimhautfalten von den Läsionen überschritten, aber es existieren noch keine zirkulären Defekte
D	Zirkuläre Defekte können nachgewiesen werden

Tabelle. 3: Die Savary-Miller-Klassifikation zur Beurteilung der erosiven Ösophagitis

<b>SM-Grad</b>	<b>Ausmaß der Ösophagitis</b>
I	Isolierte Epitheldefekte
II	Konfluierende Epitheldefekte
III	Zirkulär konfluierende Läsionen
IV	Spätkomplikation (Strikturen, Ulkus, Barrett-Syndrom)

Tabelle. 4: Die MUSE-Klassifikation zur Beurteilung der erosiven Ösophagitis

<b>Grad</b>	<b>(M)Metaplasie</b>	<b>(U)Ulkus</b>	<b>(S)Striktor</b>	<b>(E)Erosionen</b>
0	0	0	0	0
1	Ein Streifen	Übergangsulcus	>9mm Ø	1 Faltengruppe
2	≥ Zwei Streifen	Barrett-Ulkus	≤9mm Ø	≥2 Faltengruppe
3	Zirkulär	kombiniert	Barrett	Zirkulär

Pathologischer Säurereflux, auch bei Patienten ohne Ösophagitis wird mit Hilfe der Langzeit- pH- Metrie nachgewiesen. Hierbei werden eine pH- Sonde im distalen Ösophagus platziert und die pH- Werte über 24 beziehungsweise 48 Stunden hinweg gemessen. Refluxepisoden sind durch das Unterschreiten eines definierten pH-Wertes, in der Regel pH 4, definiert. Deren zeitlicher prozentualer Anteil an der Gesamtmesszeit ist das aussagekräftigste Kriterium für die Diagnosestellung der GERD (Jamieson 1992). Eine andere Methode zur Auswertung der pH-Metrie ist der DeMeester Score. Bei dieser Methode wird ebenfalls der prozentuale Anteil der Refluxepisoden an der Gesamtmesszeit errechnet. Zusätzlich wird hier zwischen liegender und aufrechter Position des Probanden differenziert. Weiterhin wird die Anzahl der Refluxepisoden insgesamt und die Anzahl der länger als fünf Minuten andauernden Refluxepisoden gezählt. Schließlich geht die Dauer der längsten Refluxepisode in die Berechnung des Scores mit ein. Aus diesen Angaben wird ein Gesamtpunktwert errechnet. Bei einem Punktwert >14,7 wird ein pathologischer Reflux diagnostiziert.

Mit der Röntgenuntersuchung des Ösophagus mit Kontrastmittelgabe (Bariumbreischluck) kann ein Reflux gelegentlich unmittelbar nachgewiesen werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, Strikturen, Hernien und Motilitätsstörungen direkt sichtbar zu machen.

Die Standardmethode zur Diagnose von Motilitätsstörungen ist die Ösophagusmanometrie. Bei dieser Untersuchung werden der Innendruck des Ösophagus beim Schluckakt mit einer nasal eingeführten Sonde auf unterschiedlichen Höhen und somit das Verhalten der peristaltischen Wellen, sowie der Druck des unteren Ösophagussphinkters gemessen und gespeichert. Aus dem Profil der

Druckverhältnisse können Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen der Speiseröhrenmotilität gezogen werden.

## **1.6. Therapieformen der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Die Therapie der Refluxkrankheit hat verschiedene Ansätze. Dazu gehören neben allgemeinen Veränderungen von Lebensgewohnheiten, die das Auftreten von Refluxbeschwerden begünstigen, Medikamente, die die Säurebelastung der Schleimhaut verringern sowie chirurgische und endoskopische Eingriffe, die eine Verbesserung oder Wiederherstellung der Funktion der Antirefluxbarriere zum Ziel haben.

### **1.6.1. Allgemeine Maßnahmen**

Allgemeine Maßnahmen zur Linderung der Refluxbeschwerden beinhalten mehr oder weniger starke Änderungen der Lebensgewohnheiten. Hierzu gehören eine Gewichtsnormalisierung, das Hochstellen des Kopfendes des Bettes beim Schlafen, das Vermeiden der Einnahme von Mahlzeiten vor dem Schlafengehen sowie der Verzicht auf Tabak, Alkohol, Pfefferminz, Schokolade und fettige, scharfe und saure Speisen. (Meining 2002) Zur Wirksamkeit der folgenden Maßnahmen zur Verringerung der Refluxsymptome und Säurebelastung der Speiseröhre liegen Untersuchungsergebnisse vor: Gewichtsabnahme, das Hochstellen des Kopfendes des Bettes sowie das Vermeiden von Mahlzeiten bis zu zwei Stunden vor dem Schlafengehen (Kaltenbach 2006, Piesman 2007). Die Empfehlung der weiteren oben angeführten Maßnahmen ist wissenschaftlich umstritten, da es keine gesicherten Erkenntnisse zu deren Wirksamkeit gibt. (Kaltenbach 2006, DeVault 2005, J Dent et al. 1999) Sie werden von den Behandlern der Patienten mit chronischen Refluxbeschwerden trotzdem häufig empfohlen (Meining 2002) sowie in Behandlungsrichtlinien aufgeführt (Tytgat 2007, DeVault 2005), da von den Refluxkranken häufig bestimmte Lebensmittel, insbesondere mit hohem Säuregehalt, als auslösend für akute Beschwerden genannt werden. Inwieweit die Einhaltung dieser Maßnahmen die Lebensqualität der Patienten tatsächlich verbessert bzw. sogar einschränkt bleibt durch weitere Untersuchungen zu klären.

### 1.6.2. Medikamente

Medikamente zur Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit zielen auf eine Verringerung der Säurebelastung des Ösophagus durch direkte Einflussnahme auf die Säureproduktion bzw. durch Protektion der Ösophagusschleimhaut ab. Die derzeit wirksamsten Medikamente in der Behandlung der GERD sind die Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Sie blockieren die  $H^+/K^+$ -ATPase, ein membranständiges Enzym in den Belegzellen des Magens, welches die Wasserstoffionen der Salzsäure in das Magenlumen sezerniert. Protonenpumpeninhibitoren sind in der Regel gut verträglich, können in Abhängigkeit von der Akutizität der Beschwerden intermittierend hoch dosiert werden und sind somit bei einem hohen Anteil der Fälle in der Lage, Refluxbeschwerden deutlich zu lindern oder komplett zu beseitigen. Weitere verwendete Medikamente sind  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika) und Antacida. Erstere blockieren den Histamin<sub>2</sub>-Rezeptor, welcher an der Regulation der Magensäureausschüttung beteiligt ist, während letztere einen Schutzfilm auf der Ösophagusschleimhaut bilden, welcher die Magensäure abpuffert. Obwohl diesen Medikamentenklassen eine geringere Wirksamkeit zugeschrieben wird als den PPIs, werden sie relativ häufig eingesetzt. Dies mag daran liegen, dass sie im Gegensatz zu PPIs nicht verschreibungspflichtig sind. Patienten, die wegen ihrer Beschwerden zunächst keinen Arzt konsultieren, können also auf diese Substanzklassen zurückgreifen. Nichtsdestoweniger ist die Einnahme von PPIs der Goldstandard in der medikamentösen Behandlung der Refluxkrankheit (Moayyedi 2006).

### 1.6.3. Chirurgische Verfahren

Das chirurgische Verfahren der Wahl zur Behandlung von GERD ist die Fundoplikation nach Nissen. Das Verfahren wurde erstmalig 1955 von Rudolf Nissen angewandt (Nissen 1956). Das Prinzip der Operation ist die Verstärkung der Antirefluxbarriere durch Verengung des Mageneingangs. Hierzu wird der Magenfundus um das distale Ösophagusende gewickelt und mit dem Rest des Magens vernäht. Diese Operation wurde 1991 zum ersten Mal laparoskopisch durchgeführt (Dallemane 1991). Dies hat sich inzwischen in vielen Zentren als Standardmethode etabliert. Die chirurgische Fundoplikation hat eine gute Erfolgsrate, jedoch können die Beschwerden bei einem

Teil der Patienten rezidivieren. Des Weiteren kann es durch eine zu starke operative Verengung des gastroösophagealen Überganges zu verschiedenen Komplikationen, z.B. Dysphagie oder Gas- Bloat- Syndrom, kommen. Außerdem kann die Manipulation an der Magenanatomie zu einem Dumping-Syndrom führen.

Eine Indikation für die Fundoplikation besteht vor allem bei Patienten, die eine langfristige medikamentöse Therapie ablehnen bzw. eine verminderte Compliance haben, bei einer Kontraindikation gegen die medikamentöse Therapie sowie bei Patienten mit großen Hiatushernien. Es hat sich gezeigt, dass ein gutes Ansprechen auf die konservative medikamentöse Therapie ein Indikator für den Erfolg eines chirurgischen Eingriffes ist (Morgenthal 2007).

#### **1.6.4. Endoskopische minimalinvasive Verfahren**

Die endoskopischen Antireflux-Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass sie komplett endoskopisch durchgeführt werden können und keine Inzisionen nötig sind. Sie lassen sich in Injektions- und Implantationsverfahren, Radiofrequenzablation und Nahtverfahren unterteilen.

##### **1.6.4.1. Injektions- und Implantationsverfahren**

###### **Enteryx**

Das Prinzip des Enteryx<sup>TM</sup>-Verfahrens (Boston Scientific) beinhaltet die Injektion einer Kunststoffverbindung in die distale Ösophaguswand. Das zunächst flüssige Ethylen-Vinyl-Alkohol-Polymer verfestigt sich in situ zu einer schwammartigen Substanz, welche die Verschlussfähigkeit des unteren Ösophagussphinkters verbessern soll. Das Verfahren wurde im April 2003 in den USA zugelassen. Die Behandlung erbrachte in klinischen und kontrollierten Studien zunächst gute subjektive Symptomverbesserungen (Devière 2005, Schumacher 2005) und teilweise auch eine objektive Verringerung der Säurebelastung (Johnson 2003), jedoch traten in einigen Fällen schwere Komplikationen und Todesfälle auf (Tintillier 2004, Wong 2005, Safety Alert from Boston Scientific) so dass das System im September 2005 vom Markt zurückgezogen wurde.

## **Gatekeeper**

Das Gatekeeper<sup>TM</sup>- Reflux- Repair- System (Medtronic, Inc.) ist ein weiteres Implantationsverfahren. Hier wurden mehrere Hydrogelimplantate in die Submukosa des distalen Ösophagus implantiert, um die untere Ösophagusöffnung zu verengen. Die Methode wurde zunächst in Europa zugelassen und erbrachte in einer europäischen Multicenterstudie auch gute Ergebnisse (Fockens 2004). Jedoch wurde das Verfahren noch vor der Zulassung in den USA wegen mangelnder Wirksamkeit vom Markt genommen.

### **1.6.4.2. Radiofrequenzablation**

#### **Stretta**

Das Stretta- Verfahren (Curon Medical Inc.) basiert auf endoluminaler Radiofrequenzablation des gastroösophagealen Überganges. Als Wirkungsmechanismus wird eine Verstärkung der Antirefluxbarriere oder eine Alteration der afferenten neuronalen Signale vermutet. Das Verfahren wurde im April 2000 von der Federal Drug Association (FDA) zugelassen. In klinischen Studien wurde durchgehend eine subjektive Besserung der Symptomatik beschrieben (Houston 2003, Richards 2003, Tam 2003, Triadafilopoulos 2002), jedoch konnte in einigen Studien, darunter die einzige durchgeführte sham-kontrollierte Studie, keine signifikante Verringerung der ösophagealen Säurebelastung nachgewiesen werden (Corley 2003, DiBiase 2002). Dies führte zunächst zu Spekulationen darüber, dass die Symptomverbesserung möglicherweise auf einer Zerstörung der sensiblen Nerven beruhen könnte. Dieses wurde in einer weiteren Studie untersucht, in deren Ergebnis festgestellt wurde, dass eine Symptombesserung nach Stretta-Therapie mit einer verringerten Säureexposition korrelierte, während Patienten, die keine Verringerung der Säurebelastung aufwiesen, auch nicht von der Therapie profitierten (Triadafilopoulos 2004). Durch den Bankrott der Herstellerfirma Curon Medical Inc. im November 2006 ist das Stretta- Verfahren nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

### **1.6.4.3. Nahtverfahren**

#### **Endoluminale Gastroplikation (ELGP)**

Die ELGP (Endocinch™, CR Bard inc.) ist ein endoskopisches Nahtverfahren und wurde im April 2000 zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit zugelassen. Bei diesem Verfahren werden zur Verengung des gastroösophagealen Überganges mittels einer intramukosalen Naht jeweils zwei künstliche Schleimhautfalten an der Cardia geschaffen und mit Fäden vernäht. Dieser Vorgang kann beim Lösen der Nähte gegebenenfalls mehrmals wiederholt werden. Bei diesem Therapieansatz wurde zunächst eine gute subjektive Symptombesserung erzielt, während eine signifikante Verringerung der Säurebelastung nicht zuverlässig nachgewiesen werden konnte (Montgomery 2006, Schwartz 2007). Es stellte sich jedoch in Studien, die über einen längeren Beobachtungszeitraum geführt wurden, heraus, dass sich die Nähte bei einem Großteil der behandelten Patienten wieder gelöst hatten, somit die Symptombesserung rückläufig war und damit die gewünschte Langzeiteffektivität der Behandlung nicht gegeben war (Abou-Rebyeh 2005, Schiefke 2005).

#### **Endoscopic Sewing Device**

Die Wilson-Cook endoscopic suturing device (ESD) (Wilson-Cook Medical) ist ein endoskopisches Nahtverfahren, welches im Jahr 2002 eingeführt wurde. Das Prinzip ähnelt dem des Endocinch-Systems. Die Effektivität der Prozedur konnte in keinen großen Studien nachgewiesen werden (Schiefke 2005). Das Verfahren ist nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

#### **NDO Plicator**

Der NDO Plicator (NDO Surgical inc.) ist ein weiteres Nahtverfahren und wurde im April 2003 zugelassen. Das Prinzip ist die Schaffung einer Falte, welche den physiologischen Klappenmechanismus verstärken soll. Bei dem Plicator-Verfahren wird jedoch die Naht nicht wie bei früheren Nahtverfahren, wie der ELGP, nur durch die Schleimhaut geführt, sondern es wird die gesamte Magenwand einbezogen. Durch diese Vollwandnaht liegt

im Inneren der Plikation Serosa auf Serosa. Klinische Studien, darunter eine sham-kontrollierte Multicenterstudie (Rothstein) ergaben für die Plicator-Behandlung eine gute subjektive Wirksamkeit und eine objektive Verringerung der Säurebelastung (Pleskow 2005, Rothstein 2006). Aufgrund mangelnder Nachfrage meldete NDO Surgical im Juni 2008 Konkurs an, der Plicator ist nicht mehr auf dem Markt.

### **Transorale inzisionslose Fundoplikatio (TIF)**

Das TIF- Verfahren (Esophyx<sup>TM</sup>, EndoGastric Solutions) kam im Jahr 2007 auch unter dem Namen Endoluminale Fundoplikation (ELF) auf den Markt. Es ist ein Nahtverfahren, welches Kunststoff-Clips statt Fäden verwendet. Das Prinzip des Eingriffes ist eine Verstärkung der physiologischen Antirefluxbarriere mittels Vergrößerung beziehungsweise Wiederherstellung der Gastroösophagealklappe. Hierzu wird zunächst eine möglicherweise vorhandene kleinere Hiatushernie reponiert. Danach wird per Endoskop ein Stück Magenwand als Klappe am gastroösophagealen Übergang positioniert und dieses mit Kunststoffclips transmural fixiert. Diese Vollwandplikation soll, ähnlich wie bei dem Plicator-Verfahren, ein Verbleiben der Kunststoffclips und eine dauerhafte Haltbarkeit der Plikation gewährleisten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie wurde zunächst im Tierversuch an Hunden demonstriert, die generell eine schwach ausgebildete Gastroösophagealklappe besitzen (Kraemer 2006). Die ersten präklinischen Eingriffe an Menschen brachten ebenfalls gute Ergebnisse. Die geschaffenen Klappen behielten ihre Form bis zur Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten bei und wurden hinsichtlich ihrer Qualität mit denen der laparoskopischen Antirefluxchirurgie verglichen (Cadière 2006). Weiterhin zeigte sich in den ersten begrenzten klinischen Anwendungen und Studien, dass die Behandlung die Refluxsymptome subjektiv so weit lindern konnte, dass die Mehrzahl der behandelten Patienten nach dem Eingriff ihre PPI-Therapie absetzen konnte (Bouvy 2007, Cadière 2007, Yourd 2007). In der ersten großen Multicenterstudie von Cadière et al. 2008, der in Teilen auch diese Arbeit zu Grunde liegt, wurden zusätzlich zu den subjektiven Symptomverbesserungen auch objektive Therapieeffekte gezeigt. So hatten nach einem Follow-up von 12 Monaten 73% der Patienten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung ihres HRQL-Wertes, 81% konnten ihre PPI-Therapie beenden, bei 37% der Patienten normalisierte sich der ösophageale pH-Wert im distalen Ösophagus und bei 62% heilte die Ösophagitis aus. Im Laufe der Studie kam

es bei drei Patienten zu schweren Komplikationen. So wurde bei zwei Patienten beim Einführen des Gerätes der Ösophagus perforiert und bei einem Patienten kam es zu einer intraluminalen Blutung (Cadière 2008).

### **1.7. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wird der Prozess der Probandenrekrutierung für eine Phase II Studie des TIF-Verfahrens in der Klinik für Gastroenterologie des Virchow Klinikums der Medizinischen Fakultät der Charite Berlin untersucht. Es handelt sich hierbei um einen Beitrag zu einer internationalen Multicenterstudie über diese neue Behandlungsmethode.

Aufgrund der anfänglichen Schwierigkeit, eine ausreichend große Probandenzahl für die Studie einzuberufen, wurde eine systematische Analyse des Rekrutierungsprozesses durchgeführt. Das Ziel dieser Analyse war es, zum Einen mittels eines Fragebogens an die behandelnden Ärzte mögliche Barrieren zu identifizieren, die eine erfolgreiche Rekrutierung von geeigneten Probanden für Studien über neue endoskopische Antireflux-Verfahren erschweren können. Zum Anderen sollten mittels Literaturrecherchen und der Analyse von subjektiven Patientenangaben sowie Ergebnissen instrumenteller Untersuchungen weitere Hinweise darauf gefunden werden, warum die Schwierigkeit besteht, eine ausreichend große Patientenzahl für neue endoskopische Antireflux-Verfahren zu gewinnen.

Unser Anliegen war es, in Auswertung dieser Untersuchungen die Relevanz eines verbesserten Rekrutierungsverfahrens zu ermitteln bzw. eine vorläufige Einschätzung darüber zu geben, ob die dargestellten Verfahren derzeit überhaupt geeignet sind, Eingang in die klinische Praxis zu finden.

## **2. Methoden**

### **2.1. Patienten und Rekrutierung**

#### **2.1.1. Rekrutierung**

Das Ziel der Rekrutierung war es, im Rahmen einer Phase 2 Studie zur Anwendung des neuen endoluminalen Antireflux-Verfahrens TIF eine Gruppe von 25 Patienten mit manifester Refluxkrankheit zusammenzustellen, die für eine Behandlung mit dem neuen Therapieverfahren geeignet waren.

Zur Rekrutierung geeigneter Probanden wurden Zuweiser von gastroenterologischen Abteilungen von 23 Krankenhäusern sowie 52 niedergelassene Gastroenterologen und Internisten per Post oder per E-Mail kontaktiert. Den Zuweisern wurde Informationsmaterial über das TIF-Verfahren zur Verfügung gestellt und sie wurden gebeten, geeignete und interessierte Patienten für die Studie zu vermitteln. Da auf diesem Wege nur vereinzelt interessierte Patienten rekrutiert werden konnten, wurden im weiteren Verlauf Anzeigen in mehreren großen Tageszeitungen (Berliner Zeitung, Berliner Morgenpost, Tagesspiegel) geschaltet, in welchen die Patienten direkt angesprochen und zur Teilnahme an einer Studie aufgerufen wurden. Dieses Vorgehen erwies sich als erfolgreicher, und die angestrebte Interessentenzahl konnte für die Studie gewonnen werden.

Patienten, die Interesse anmeldeten, wurden zunächst telefonisch kontaktiert, um ein grundlegendes Interesse und eine mögliche Eignung für die Studie zu klären. Anschließend wurden die potentiellen Probanden zu einem persönlichen Gespräch eingeladen. Hier wurden sie zunächst umfassend über den Ablauf des TIF-Eingriffes, den derzeitigen Stand der klinischen Erprobung sowie über mögliche Komplikationen und Behandlungsalternativen informiert. Daraufhin wurden die Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Abb. 2) ausführlich zu Art, Dauer und Häufigkeit ihrer Beschwerden sowie dem Einsatz und der Wirksamkeit von Medikamenten und zu möglichen Ausschlusskriterien befragt. Weiterhin wurden die Patienten gebeten anzugeben, inwieweit sie sich bisher wegen dieser Beschwerden in ärztliche Behandlung begeben hatten. Schließlich sollten die Patienten noch ihre Erwartungen und eventuellen Befürchtungen hinsichtlich des TIF-Verfahrens mitteilen.

### **2.1.2. Instrumentelle Untersuchung**

Die durch die vorangegangenen Maßnahmen rekrutierte Patientengruppe wurde im nächsten Schritt instrumentellen Untersuchungen unterzogen, um weitere Ausschlusskriterien sicher zu identifizieren, zum Beispiel dem Patienten nicht bekannte krankhafte Veränderungen.

<b>Patient Code: Initialien-Geburtsdatum (TT/MM/JJ)</b>	□□-□□□□□□
<i>Geburtsdatum</i> (TTMM/JJJJ)	□□/□□□□□□
<i>Kontakt</i> (TTMM/JJJJ)	□□/□□□□□□
<i>Größe</i> (cm)	□□□□
<i>Gewicht</i> (kg)	□□□□
<i>BMI</i> (Kg/m <sup>2</sup> )	□□□□
<i>Geschlecht</i> (1=weiblich, 2=männlich)	<input type="checkbox"/>
 <b>Wie haben sie von der neuen Methode gegen Sodbrennen gehört?</b>	
(1=Zeitung, 2=Hausarzt, 3=Facharzt Praxis, 4=Facharzt KH Charite, 5=Facharzt anderes KH, 6=Fernsehen)	<input type="checkbox"/>
 <b>Was ist Ihr Hauptsymptom?</b>	
(1=Brennen hinter dem Brustbein, 2=Rückfluß von Speisen, 3=Brennen/schlechter Geschmack im Mund, 4=Schmerzen im Oberbauch, 5=Aufstoßen, 6=Anderes)	<input type="checkbox"/>
 <b>Was haben Sie sonst für Beschwerden, die Sie auf Reflux zurückführen?</b>	
(0=keine, 1=Asthma, 2=Husten, 3=Rauher Hals/Kehlkopfentzündung, 4=Andere)	<input type="checkbox"/>
<b>Wie lange bestehen Ihre Beschwerden? (Jahre)</b>	□□
 <b>Welche allgemeinen Maßnahmen haben Sie bisher vorgenommen?</b>	
(0=Keine, 1=Gewichtsabnahme (wenn ja wie viel), 2=Kopf-Hochlagerung, 3=Ernährungsumstellung, 4=Rauchen aufgegeben)	<input type="checkbox"/>
 <b>Nehmen Sie regelmäßig Medikamente für Ihr Sodbrennen?</b>	
(0=nein, 1=PPI, 2=H2-Blocker, 3=Antacida, 4=andere)	<input type="checkbox"/>
 <b>Frequenz der Medikamenteneinnahme?</b>	
(1=<1x/Woche, 2=mehrmals/Woche, 3=1xtäglich, 4=mehrmals täglich)	<input type="checkbox"/>
 <b>Seit wann nehmen sie Medikamente regelmäßig ein?</b>	
(Jahre)	□□
 <b>Wie stark ist die Besserung der Symptome bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme?</b>	
(Differenz im GERD-HRQL mit und ohne Medikamente) oder NA (nicht anwendbar)	□□
Vom Patienten geschätzte prozentuale Besserung (%)	□□□□

Abb. 2.1: Strukturierter Fragebogen für interessierte GERD- Patienten (1. Seite)

ELF-Studie

**Haben Sie schon Voruntersuchungen gehabt?**

(0=nein, 1=ÖGD, 2=Breischluck, 3=pH Metrie, 4=andere 5=multiple)

**Wenn ja, was haben diese gezeigt?**

---

**Erfüllen Sie eine oder mehrere der folgenden Ausschlußkriterien?**

(0=nein, 1=Barrett 2=Hiatushernie&gt;2cm, 3=Ulkus, 4=Motilitätsstörung, 5=andere ösophageale Pathologie, 6=Schwere Grunderkrankung, 7=Vorheriger Antibiotikaeingriff, 8=Antikoagulation, 9=Symptome &lt; 6 Monate, 10=Keine PPI-Abhängigkeit,

11=kein typisches Sodbrennen, 12=BMI&gt;35, 13=Alter&gt;80, 14=keine Besserung bei PPI, 15=pH-Metrie negativ, 16=Ösophagitis: LA&gt;C,

17=andere

**Wieviele Ärzte haben Sie schon wegen dieser Beschwerden konsultiert? (n)****Was sind Ihre Erwartungen bezüglich dieser neuen Methode?**

(0=nicht sicher, 1=Geringere Symptome/Medikamenteneinnahme 2=Völlige Symptom-/Medikamentenfreiheit, 3=geringere Ausfallszeit als bei der Chirurgie, 4=Bessere Ergebnisse als bei der Chirurgie, 5=Bessere Ergebnisse als bei medikamentöser Therapie, 6=Geringere Nebenwirkungen als bei der Chirurgie, 7=Modifikationen der Lebensgewohnheiten nicht mehr nötig, 8=Verhinderung von Barrett oder Speiseröhrenkrebs, 9=mehrere,

10=andere)

**Was sind Ihre Bedenken bezüglich dieser neuen Methode?**

(0=nicht sicher, 1=unzureichende Besserung mit Eingriff, 2=mögliche Nebenwirkungen, 3=viele Untersuchungen im Rahmen der Studie, 4=unklare Langzeiteffektivität, 5=andere)

**Sind Sie nach dem Vorgespräch noch weiterhin an dem Eingriff interessiert?**

(0=nein, 1=ja)

**Falls Sie sich gegen den ELF-Eingriff entschlossen haben, was war ausschlaggebend?**

(0=nicht anwendbar, 1=Information im Vorgespräch/eigene Bedenken, 2=Bedenken der Angehörigen, 3=Bedenken anderer Ärzte, 4=andere Gründe)

**Fragen oder Kommentare**

---

---

---

Abb. 2.2: Strukturierter Fragebogen für interessierte GERD-Patienten (2. Seite)

Zunächst wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Hierbei sollten pathologische Veränderungen der Ösophagusschleimhaut diagnostiziert werden, wie Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, Ulzera etc. Bei makroskopisch imponierender Ösophagitis erfolgte eine Klassifizierung nach der Los Angeles-Klassifikation (LA-Klassifikation). Bei verdächtigen Läsionen wurde eine histologische Untersuchung veranlasst. Des Weiteren erfolgte eine Beurteilung der Morphologie des gastroösophagealen Übergangs bezüglich des Zustandes der Gastroösophagealklappe und hinsichtlich des Vorhandenseins einer Ösophagusgleithernie

Das Ausmaß der ösophagealen Säurebelastung wurde durch eine 48-Stunden pH-Metrie mittels der Bravo™-Sonde (Medtronic) beurteilt. Hierbei handelt es sich um eine Alternative zur klassischen 24 Stunden pH-Metrie, die mittels einer nasal gelegten Sonde durchgeführt wird. Bei der Bravo-Sonde handelt es sich um einen Transmitter, der endoskopisch 6cm oberhalb des gastroösophagealen Übergangs angelegt wird und anschließend pH-Daten schnurlos über Radiowellen an einen externen Empfänger sendet (Hirano 2007). Da der Einsatz dieses Verfahrens für den Patienten durch den Verzicht auf eine Nasensonde weniger unangenehm ist, besteht ein deutlicher Vorteil im Einsatz der Bravo-Sonde gegenüber der klassischen Kathetermessung. Einerseits ist die Akzeptanz dieser Methode bei den Patienten wesentlich höher und andererseits kommt es zu einer deutlich geringeren Einschränkung der täglichen Verrichtungen, welche Refluxepisodes auslösen könnten, so dass eine mögliche Fehlerquelle ausgeschlossen werden kann (Hirano 2007).

Die Ösophagusmotilität wurde durch eine Manometrieuntersuchung und durch einen Ösophagusbreischluck mit Barium untersucht. Ein pathologischer Befund der Ösophagusmotilität war ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme.

### **2.1.3. Patienten**

#### **Einschlusskriterien**

Zur Teilnahme an der Studie wurden volljährige Patienten und Patientinnen unter 80 Jahren gesucht, bei denen eine GERD mit klassischem Beschwerdebild vorlag. Die Beschwerden sollten seit mindestens sechs Monaten bestehen und sie sollten durch regelmäßige Einnahme von PPIs behandelt und gelindert worden sein.

Die Symptombesserung unter PPI-Therapie wurde mit Hilfe des standardisierten, validierten GERD-HRQL-Tests bewertet. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der PPIs wurden die Patienten zunächst gebeten, den GERD-HRQL so auszufüllen, als seien ihre Beschwerden noch so stark wie vor Beginn Ihrer antisekretorischen Therapie. Danach sollten die Patienten die Stärke ihrer Beschwerden unter PPI-Einnahme bewerten. Der Vergleich der Punktwerte vor der Therapie und unter der Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung herangezogen: Ein HRQL- Wert von weniger als Zwölf unter PPI-Therapie verbunden mit einem HRQL-Wert von über 20 ohne medikamentöse Behandlung, beziehungsweise eine Differenz von zehn oder mehr Punkten zwischen den beiden HRQL- Werten, wurde als relevante Symptombesserung unter PPI-Therapie gewertet. Um eine zusätzliche Aussage zu erhalten und um die Patienten einschließen zu können, bei denen eine Anwendung des HRQL-Wertes nicht möglich war (z.B. bei inadäquatem Ausfüllen des HRQL- Fragebogens durch die Patienten), wurden diese um eine subjektive Bewertung gebeten, inwieweit eine Therapie mit PPIs eine Linderung der Beschwerden erbracht hatte. Das Ausmaß der Besserung sollten die Patienten in diesem Fall in Prozent Besserung angeben, wobei 100% Besserung ein komplettes Verschwinden der Symptome bedeutete und 0% gar keine Besserung. Die Einschlusskriterien, basierend auf der subjektiven Beurteilung der Patienten, sind folgendermaßen charakterisiert:

- Symptombesserung anhand der HRQL- Werte:  
 $HRQL < 12$  mit PPI und  $> 20$  ohne PPI und/ oder  
 $HRQL \text{ ohne PPI} - HRQL \text{ mit PPI} \geq 10$

- und/ oder subjektive Beurteilung einer Beschwerdeverbesserung von über 50%,

Ein weiteres Einschlusskriterium war ein pathologischer Säurereflux in der 48-Stunden pH-Metrie. Die Untersuchung erfolgte nach sieben bis zehntägiger PPI-Karenz. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten in mehr als 4,3% der Untersuchungszeit Refluxepisodes aufweisen, die mit einem pH-Wert kleiner als 4 definiert waren. In die Beurteilung der Studientauglichkeit ging ebenfalls der DeMeester-Score ein, bei dem als Einschlusskriterium ein Wert von über 14,7 festgelegt wurde.

Schließlich wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine normale Manometrie hatten und in der Röntgenuntersuchung mit Bariumbreischluck keine weiteren Hinweise auf Motilitätsstörungen des Ösophagus zeigten.

**Gastroösophagealer Reflux - Skala zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität  
(GERD-HRQL)**

- Skala:

- Keine Symptome=0;
- Symptome feststellbar, aber nicht störend=1;
- Symptome feststellbar und störend, aber nicht jeden Tag=2;
- Symptome jeden Tag störend=3;
- Symptome wirken sich auf die täglichen Aktivitäten aus=4;
- Symptome sind körperlich behindernd, kann die täglichen Aktivitäten nicht ausführen=5

- Fragen

- |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| - | 1.  | Wie stark ist Ihr Sodbrennen?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 2.  | Sodbrennen beim Liegen?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 3.  | Sodbrennen beim Stehen?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 4.  | Sodbrennen nach Mahlzeiten?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 5.  | Verändert Sodbrennen Ihre Ernährungsweise?                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 6.  | Wachen Sie wegen Sodbrennen auf?                                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 7.  | Fällt Ihnen das Schlucken schwer?                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 8.  | Haben Sie Schmerzen beim Schlucken?                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 9.  | Haben Sie ein blähendes oder gasartiges Gefühl?                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 10. | Wirkt sich die Einnahme von Medikamenten auf Ihr tägliches Leben aus? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| - | 11. | Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem gegenwärtigen Zustand?               |   |   |   |   |   |   |

Zufrieden \_\_\_ Neutral \_\_\_ Unzufrieden \_\_\_

*Abb. 3: Fragebogen zur Erfassung des GERD- HRQL- Scores*

Schließlich wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine normale Manometrie hatten und in der Röntgenuntersuchung mit Bariumbreischluck keine weiteren Hinweise auf Motilitätsstörungen des Ösophagus zeigten.

### **Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden pathologischen Veränderungen der Speiseröhre und des Magens:

- eine Hiatushernie größer als 2cm
- ein gesichertes spezialisiertes intestinales metaplastisches Zylinderepithel (Barrettösophagus)
- eine schwere Ösophagitis (Los Angeles Klassifikation D)
- Ösophagusvarizen
- maligne Tumoren des Magens und/ oder der Speiseröhre
- ein florides Magen- oder Speiseröhrenulkus
- Ösophagusstrikturen

Weitere allgemeine Ausschlusskriterien waren:

- eine gastrale oder ösophageale Motilitätsstörung
- eine antikoagulative Medikation oder eine Gerinnungsstörung
- schweres Übergewicht (Body mass index/BMI  $\geq 35$ )
- eine maligne Tumorerkrankung
- ein vorheriger chirurgischer oder endoskopischer Antireflux- Eingriff
- Patienten mit schweren Grunderkrankungen

Wenn die Patienten alle Einschlusskriterien erfüllten, keine Ausschlusskriterien hatten und nach ausführlicher Beratung ihre Zustimmung gaben, wurden sie in die Studie eingeschlossen.

## **2.2. Bestimmung häufiger Ein- und Ausschlusskriterien**

Zur retrospektiven Bewertung der verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien wurden diese systematisch mit den Ein- und Ausschlusskriterien anderer Studien mit ähnlicher Zielsetzung verglichen. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um qualitativ hochwertige, prospektiv angelegte Studien zur „Performance“ von

endoskopischen Antireflux-Verfahren zu identifizieren und die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien zu erfassen.

Zwei unabhängige Untersucher führten hierbei mit der Suchmaschine Pubmed mit den Suchbegriffen „Endoscopic antireflux procedures, endoscopic antireflux device and Stretta or endoscopic suturing device or ESD or endocinch or endoluminal gastroplication or ELGP or NDO or Plicator or Enteryx or Stretta or Gatekeeper“ eine Online- Recherche durch.

Die Suche wurde eingeschränkt, um nur englischsprachige, an Menschen durchgeführte klinische Studien und Reviews auszugeben. Um die Qualität zu gewährleisten, wurden nur prospektiv angelegte Studien aufgenommen. Retrospektive Studien, Abstracts, Fallberichte und Pilotstudien wurden ausgeschlossen. Zu diesem Zweck wurden die Studien nach dem „revised grading system for recommendations in evidence based guidelines“ evaluiert (Harbour 2001). Die Kriterien für die Einstufung einer Studie nach diesem System sind in Tabelle 4 dargestellt. Es fanden nur Studien mit einem Evidenzgrad von mindestens 2- Eingang in die Untersuchung.

Unter Zuhilfenahme der Abstracts wurden aus den von der Suchmaschine ausgegebenen Artikeln die Studien selektiert, welche für die Untersuchung geeignet erschienen. Daraufhin wurden die Arbeiten ausgewertet, um festzustellen, ob sie die Suchkriterien wirklich erfüllten.

Weiterhin wurden die Literaturverzeichnisse der ausgegebenen Reviews studiert und nach weiteren Veröffentlichungen durchsucht, die vermuten ließen, dass sie die Suchkriterien erfüllten. Diese Artikel wurden auf die gleiche Weise evaluiert wie die Primärtreffer. Die so ermittelten Artikel wurden studiert und die für die Patientenselektion verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien wurden tabellarisch erfasst. Diese ermittelten Ein- und Ausschlusskriterien wurden sortiert und tabellarisch den für die TIF- Studie verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien gegenübergestellt. Die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Kriterien in den untersuchten Studien wurde prozentual erfasst, um festzustellen, inwieweit die für die TIF-Studie gewählten Ein- und Ausschlusskriterien sich in der Mehrzahl der hochqualitativen EARP-Studien wiederfanden.

*Tabelle 4: Das "Revised grading system for recommendations in evidence based guidelines" zur Bewertung der untersuchten Studien*

<b>Punktwert</b>	<b>Evidenzgrad</b>
1++	Hochwertige Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko von Bias
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem geringen Risiko von Bias
1-	Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit einem hohen Risiko von Bias
2++	Hochwertige systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien oder hochwertige Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko von Bias, Confoundern oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die dargestellten Beziehungen kausal zusammenhängen
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko von Bias, Confoundern oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass die dargestellten Beziehungen kausal zusammenhängen
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko von Bias, Confoundern oder Zufall und einem signifikanten Risiko, dass die dargestellten Beziehungen nicht kausal zusammenhängen
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallreihen etc.
4	Expertenmeinungen

### 2.3. Befragung von Ärzten

Initial sollte die Rekrutierung der Probanden durch Überweisung von niedergelassenen und in Krankenhäusern tätigen Ärzten erreicht werden. Zu diesem Zweck erfolgte eine erste Kontaktierung und Information der in Frage kommenden Behandler. Der größte Teil der interessierten Patienten wurde jedoch durch Zeitungsannoncen und nicht durch die kontaktierten Ärzte auf die Studie aufmerksam. Um zu erfahren, warum die Rekrutierung über die niedergelassenen Ärzte und Zuweiser nur schleppend verlief und letztendlich nur sehr wenige potentielle Probanden auf diesem Wege für die Studie gewonnen werden konnten, wurden im Anschluss an die Rekrutierung die ursprünglich kontaktierten Ärzte erneut angeschrieben, um mögliche Gründe für die observierten Rekrutierungsprobleme zu identifizieren. Hierfür wurde ein selbst erstellter Multiple-Choice-Fragebogen verwendet.

Mit dem Fragebogen wurde von den Ärzten zunächst Auskunft über ihre Spezialisierung und ihre Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Refluxbeschwerden erbeten. Weiterhin sollten die Ärzte angeben, inwieweit sie Erfahrungen mit der chirurgischen Antirefluxbehandlung hatten und wie sie die Behandlungsergebnisse bei ihren Patienten einschätzen. Schließlich wurden die Ärzte gefragt, ob sie schon Erfahrungen mit endoskopischen Antireflux-Verfahren gesammelt haben, welche Verfahren dies waren, wie viele ihrer Patienten sie schon mit derartigen Verfahren behandelt haben, beziehungsweise behandelt haben lassen und wie sie den Therapieerfolg bei ihren Patienten einschätzen. Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die Teilnehmer der Umfrage gebeten anzugeben, inwiefern sie den zwei folgenden Aussagen zustimmen: „Neue Verfahren und Verbesserungen der Methodik werden wahrscheinlich zu besseren und haltbareren Ergebnissen führen als vorherige Antireflux-Verfahren.“ und „Aufgrund der derzeitigen Datenlage gibt es keine guten Indikationen für endoskopische Verfahren zur Behandlung von Sodbrennen.“

Im letzten Teil des Fragebogens gaben die Ärzte an, welche Kriterien endoskopische Antireflux-Verfahren erfüllen müssten, damit sie diese bei ihren Patienten zur Therapie der Refluxkrankheit einsetzen würden und schließlich, ob und unter welchen Umständen bei ihnen Interesse bestände, Patienten zu Studienzwecken zu überweisen. Die Ergebnisse der Befragung wurden tabellarisch erfasst und die prozentualen Häufigkeiten der Antworten in Diagrammen dargestellt.

## Was ist Ihre Meinung zu neuen endoskopischen Antireflux- Verfahren?

### In welchem Bereich arbeiten Sie?

Hausarzt  
 Gastroenterologe (niedergelassen)  
 Internist (niedergelassen)  
 HNO (niedergelassen)  
 Gastroenterologie (Krankenhaus)  
 Internist (Krankenhaus)

### Erfahrung mit Verfahren der Fundoplikatio

#### Wie viele Refluxpatienten sehen oder behandeln Sie im Jahr

1-20  
 21-50  
 51-100  
 101-150  
 >150

#### Wie viele Patienten überweisen Sie jährlich für chirurgische Antireflux- Verfahren?

Keine  
 1-5 Patienten  
 6-10 Patienten  
 >10 Patienten

#### Wie waren die Ergebnisse bei Ihren Patienten?

Sehr gut  
 Gut/mäßig gut  
 Neutral  
 Eher schlecht  
 Sehr schlecht

### Erfahrung mit endoskopischen Antireflux-Verfahren

#### Haben Sie bereits Patienten mit endoskopischen Antireflux-Verfahren behandelt, oder behandeln lassen?

Nein  
 Ja, selbst behandelt  
 Ja, zur Behandlung überwiesen

#### Wenn ja, um welche endoskopischen Antireflux- Verfahren handelte es sich?

Nahtverfahren (z.B. Endocinch)  
 Injektion (z.B. Enteryx)  
 Radiofrequenz (Stretta)

Abb. 4.1: Fragebogen für behandelnde Ärzte zur Einschätzung von EARPs (1. Seite)

**Wenn ja, wie viele Patienten überweisen Sie jährlich für endoskopische Antireflux-Verfahren?**

Keine

1-5 Patienten

6-10 Patienten

&gt;10 Patienten

**Wie waren die Ergebnisse bei Ihren Patienten?**

Sehr gut

Gut/ mäßig gut

Neutral

Eher schlecht

Sehr schlecht

**Beurteilung neuer endoskopischer Antireflux- Verfahren**

Bitte beurteilen Sie die folgenden Aussagen...

**Neue Verfahren und Verbesserungen der Methodik werden wahrscheinlich zu besseren und haltbareren Ergebnissen führen, als vorherige Antireflux- Verfahren.**

Stimme sehr zu

Stimme zu

Nicht sicher

Widerspreche

Widerspreche sehr

**Aufgrund der derzeitigen Datenlage gibt es keine guten Indikationen für endoskopische Verfahren zur Behandlung von Sodbrennen.**

Stimme sehr zu

Stimme zu

Nicht sicher

Widerspreche

Widerspreche sehr

**Welches Kriterium müsste erfüllt sein bevor Sie endoskopische Antireflux- Verfahren in IHRER täglichen Praxis nutzen würden?**

Nicht sicher

Nachweis der Symptomkontrolle in kontrollierten Studien

Nachweis der Effektivität durch objektive Endpunkte wie pH-Metrie in kontrollierten Studien

Nachweis einer Effektivität auch in nicht-kontrollierten Studien

Der Wunsch des Patienten nach informierter Aufklärung wäre ausreichend

**Haben Sie Interesse daran, uns Patienten für eine TIF-Behandlung zu vermitteln?**

Ja, ich würde gerne Patienten vermitteln

Ja, aber ich würde Patienten nur im Rahmen von Studien vermitteln

Eventuell, ich würde jedoch gerne zunächst noch mehr über die neue Methode erfahren

Nein, ich bin an der Vermittlung von Patienten nicht interessiert

*Abb. 4.2: Fragebogen für behandelnde Ärzte zur Einschätzung von EARPs (2. Seite)*

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Systematische Analyse der Rekrutierungsphase

#### 3.1.1. Rekrutierung

Die Rekrutierungsphase für die TIF-Studie dauerte 21 Wochen. In diesem Zeitraum wurden 163 potentielle Probanden identifiziert. Diese wurden entweder von niedergelassenen Ärzten oder Kliniken überwiesen bzw. meldeten sich auf eigene Initiative, nachdem sie durch Zeitungsannoncen auf die Studie aufmerksam gemacht wurden. Der Rekrutierungsprozeß ist im Einzelnen in Abbildung 5 dargestellt. Nach dem initialen telefonischen Kontakt waren 29 der 163 Patienten für den nachfolgenden Schritt, die ausführliche Befragung, nicht mehr zu erreichen. Daher bezieht sich die systematische Analyse auf die Studienpopulation der 134 Patienten, die telefonisch oder persönlich einer ausführlichen Befragung unterzogen wurden.

Der größte Teil der potentiellen Probanden (116/134; 87%) wurde durch eine der Zeitungsanzeigen auf die Studie aufmerksam. Nur ein kleiner Teil (18/134; 13%) wurde von den angeschriebenen Ärzten überwiesen, davon mehr als die Hälfte dieser Patienten von Mitarbeitern aus dem eigenen Institut.

Nach der ausführlichen Befragung und Beratung schieden 97 Patienten (72%) aufgrund der Ausschlusskriterien aus der Studie aus. Weitere 9 Patienten (7%) ohne Ausschlusskriterien hatten nach dem Interview und der detaillierten Schilderung des Eingriffs kein weiteres Interesse, an der Studie teilzunehmen. 28 Patienten (21%) wurden zu weiterführenden Untersuchungen in unsere Einrichtung eingeladen. Bei zehn von diesen Patienten wurden erst im Ergebnis der instrumentellen Untersuchungen Ausschlusskriterien festgestellt. Von den übrigen achtzehn Patienten, die für die Teilnahme an der Studie geeignet waren, hatten sich zum Studienbeginn fünf noch nicht für oder gegen die Teilnahme an der Studie entschieden. Letztendlich konnten 13 von ursprünglich 134 Patienten (10%) in die Studie eingeschlossen werden. Das angestrebte Ziel von 25 Patienten für die Studienteilnahme konnte somit im Rekrutierungszeitraum nicht erreicht werden.

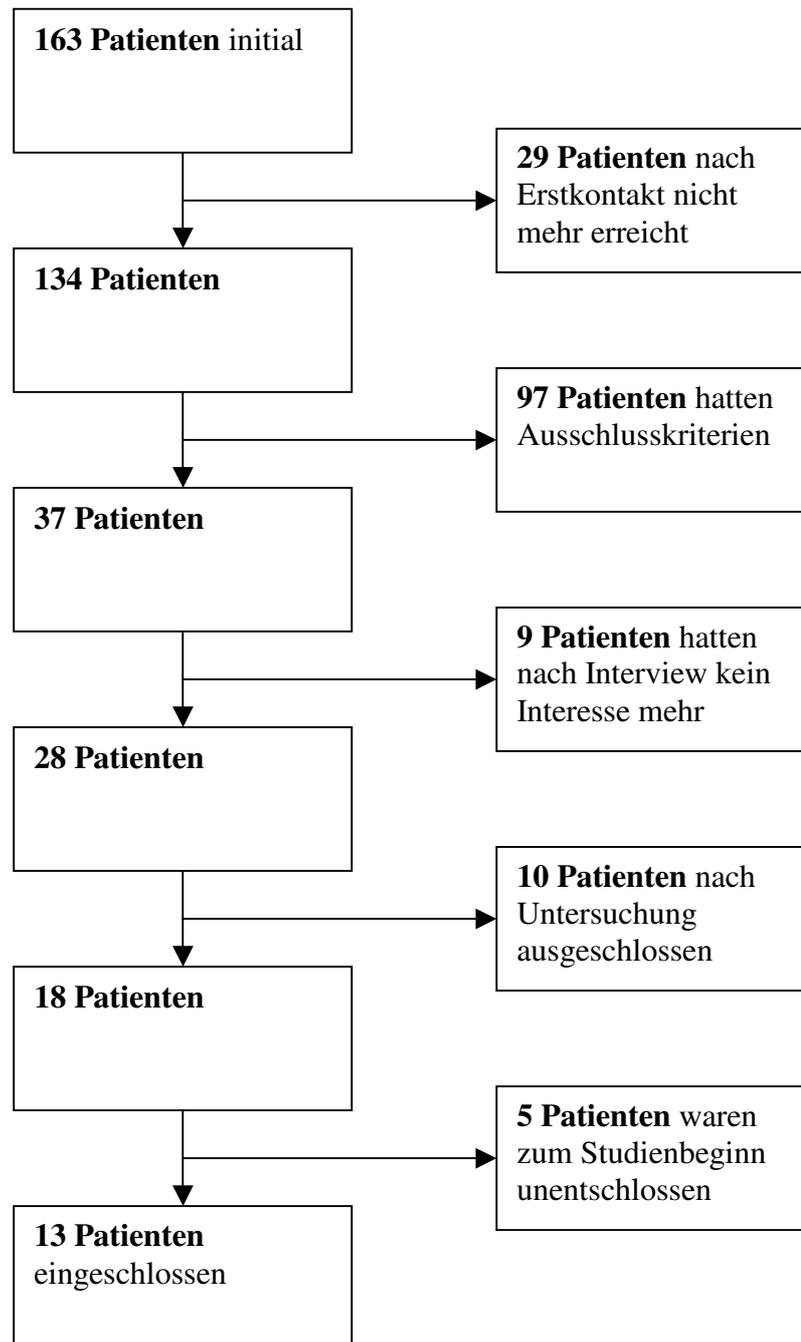
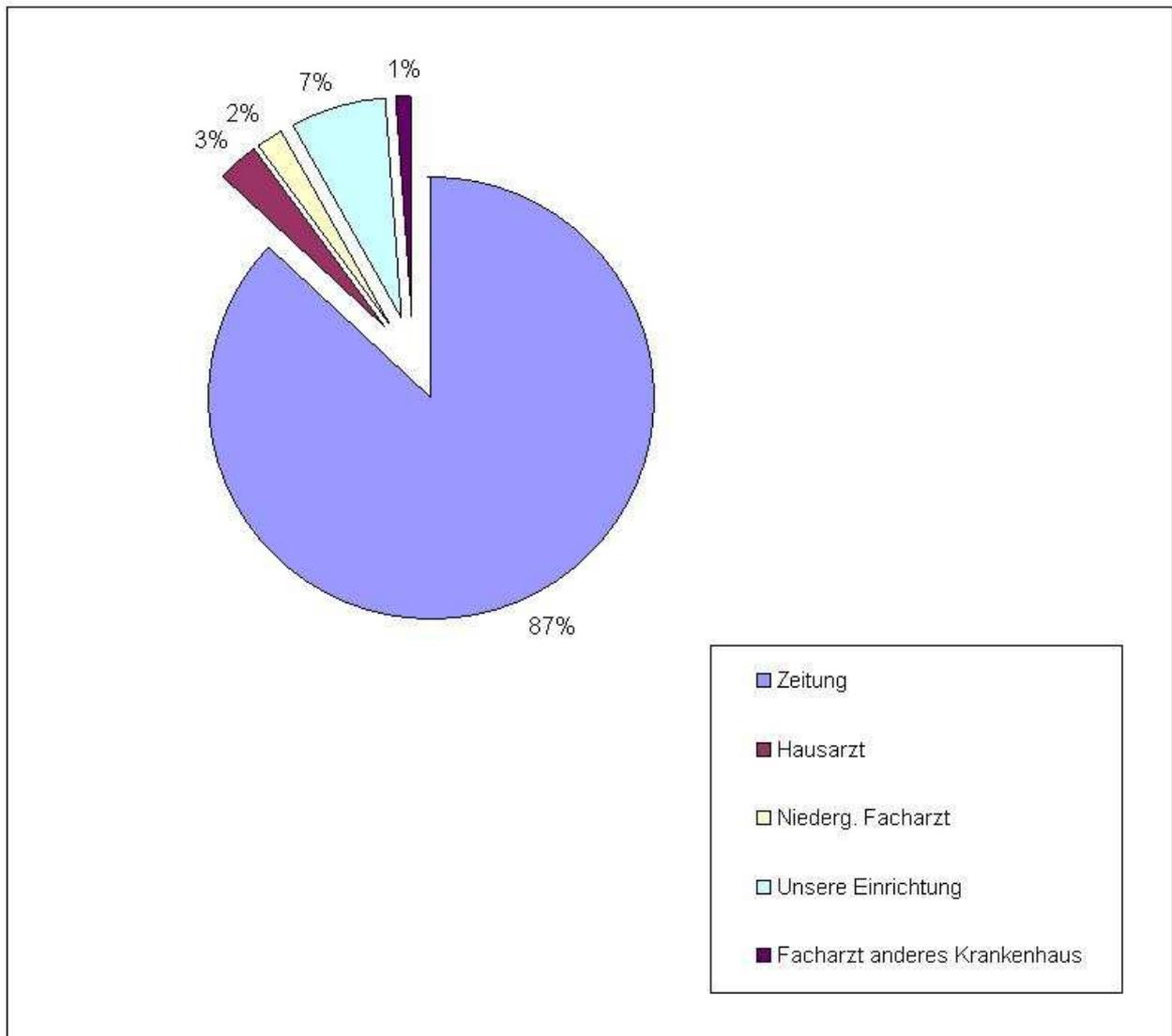


Abb 5: Flowchart zum Ablauf des Rekrutierungsprozesses



*Abb. 6: Übersicht über den Anteil der verschiedene Rekrutierungsquellen am vermittelten Patientenkollektiv*

### **3.1.2. Angaben zur Studienpopulation**

Es waren 41% der 134 befragten Patienten Frauen und 59% Männer. Die Befragten waren im Mittel 58 Jahre alt, wobei die jüngste Patientin 24 und der älteste Patient 83 Jahre alt waren.

Die Befragten waren im Schnitt leicht übergewichtig, so lag der durchschnittliche BMI der Befragten bei  $26,6\text{kg/m}^2$ . Hierbei gab es eine Spannweite von  $17,4\text{kg/m}^2$  bis  $47,8\text{kg/m}^2$ . Eine Adipositas vom Grad II, definiert durch einen BMI von  $35\text{kg/m}^2$  oder

mehr, die als Ausschlusskriterium aus der Studie festgelegt wurde, lag letztendlich nur bei vier Patienten (3%) vor.

Wegen ihrer Refluxsymptomatik hatten die Patienten durchschnittlich drei verschiedene Ärzte konsultiert. Die maximale Anzahl der besuchten Ärzte lag bei zehn, wobei es auch einen Patienten gab, der mit seinen Beschwerden bis dahin noch keinen Arzt aufgesucht hatte.

*Tabelle 5: Die Studienpopulation*

Frauen	55 (41%)
Männer	79 (59%)
Alter (Mittel, Spannweite)	58 Jahre (24- 83 Jahre)
BMI (Mittel, Spannweite)	26,64kg/m <sup>2</sup> (17,44- 47,84kg/m <sup>2</sup> )
Erkrankungsdauer (Mittel, Spannweite)	10 Jahre (3 Monate- 35 Jahre)
Dauer der Medikamenteneinnahme (Mittel, Spannweite)	5 Jahre ( keine- 20 Jahre)
konsultierte Ärzte (Mittel, Spannweite)	3 (0-10)
An Studienteilnahme interessiert	68/134 (51%)
Nicht an einer Studienteilnahme interessiert	62/134 (46%)

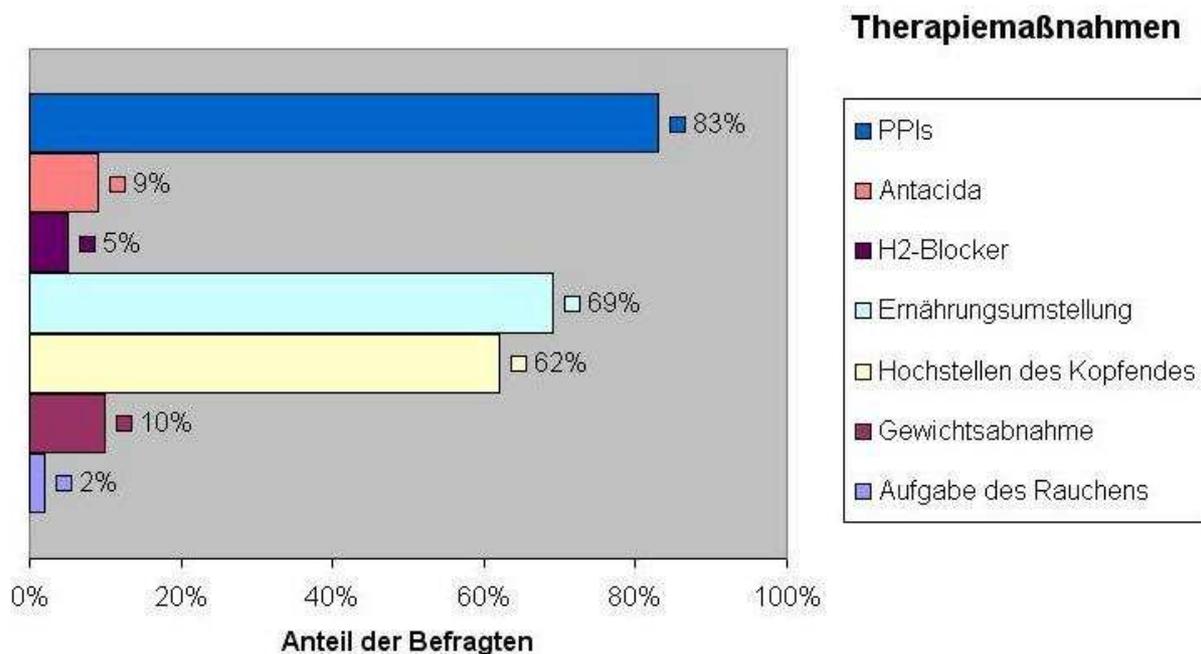
Die meisten Befragten (97%) gaben an, schon einmal auf eine Refluxsymptomatik hin instrumentell untersucht worden zu sein. Bei allen diesen Patienten wurde schon mindestens eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt, 13% hatten eine pH-Metrie und 12% eine Röntgenuntersuchung mittels Barium- Breischluck. Bei 22% dieser Patienten wurden zur Diagnostik verschiedene Untersuchungsmethoden kombiniert.

### **3.1.3. Symptome, Symptombdauer und Therapieerfolg**

Die Mehrzahl der befragten Patienten (82%) gab als Hauptsymptom einer klassischen Refluxsymptomatik Sodbrennen, ein brennendes Gefühl hinter dem Brustbein, an.



Eine Umstellung der Lebensgewohnheiten zur Linderung der Refluxbeschwerden hatte bei 84% der Patienten schon im Vorfeld Anwendung gefunden. Die häufigsten Maßnahmen waren die Umstellung der Ernährung (69%) und das Hochstellen des Kopfendes des Bettes beim Schlafen (62%). Zehn Prozent der Befragten gaben an, an Gewicht abgenommen zu haben, und drei Patienten (2%) gaben das Rauchen auf. Sieben Prozent der Patienten nahmen keine Medikamente gegen ihre Beschwerden ein. Von den restlichen Befragten nahm der überwiegende Teil (83%) ausschließlich PPIs ein, gefolgt von Antacida (9%) und H2-Blockern (5%). Eine Kombination verschiedener Medikamentenklassen erfolgte nur bei einem geringen Teil der Probanden (3%).



*Abb. 8: Medikamentöse Therapie und Umstellung von Lebensgewohnheiten in der Studienpopulation*

Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgte die Verordnung einmal täglich (63%) oder als Bedarfsmedikation mehrere Tage pro Woche, aber nicht täglich (18%). Eine mehrmals tägliche Medikation benötigte nur ein geringer Teil der Patienten (11%). Lediglich acht Prozent der Patienten nahmen Ihre Medikation weniger als einmal pro Woche ein.

#### **3.1.4. Gründe für Studienausschluss**

Die Kriterien, die zum Ausschluss von Patienten aus der Studie geführt haben, sind in Abbildung 9 dargestellt. Es wurden 107 Patienten (80%) wegen des Vorliegens von Ausschlusskriterien nicht zur Studie zugelassen. Von diesen Patienten hatten 42 (39%) mehr als ein Ausschlusskriterium. Bei 12 Patienten (9%) wurden drei verschiedene Ausschlusskriterien festgestellt.

Das häufigste Ausschlusskriterium war mit 45 Patienten (33,6%) mangelndes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit PPIs, 27 Patienten (20%) wurden gar nicht erst mit PPIs behandelt. Vierundzwanzig Patienten (18%) schieden wegen des Fehlens typischer Refluxsymptome aus der Studie aus. Eine Hiatushernie größer als 2cm fand sich bei 23 Patienten (17%), ein Barrett-Ösophagus bei 7 (5%) und andere Erkrankungen der Speiseröhre bei vier Patienten (3%). Eine schwere Grunderkrankung führte bei 6 Patienten (4,5%) zum Ausschluss aus der Studie, ein vorheriger Anti-Reflux-Eingriff bei 5 Patienten (4%) und Koagulopathien beziehungsweise eine Antikoagulation bei 4 Patienten (3%).

Pathologische Befunde in der Manometrie und eine normale pH-Metrie hatten insgesamt 6 Patienten (4,5%). Bezogen auf die zehn Patienten, die erst nach weiterführender Diagnostik im Rahmen der Studie unter die Ausschlusskriterien fielen, lag dieser Anteil jedoch bei 40%. Letztendlich hatten noch 4 Patienten (3%) einen BMI von 35 oder mehr, 2 Patienten (1,5%) waren älter als 80 Jahre und bei weiteren 2 Patienten (1,5%) bestand die Symptomatik noch nicht länger als ein halbes Jahr.

In Abbildung 10 ist weiterhin dargestellt, bei wie vielen Patienten die jeweiligen Kriterien das einzige Ausschlusskriterium waren und bei diesen Patienten somit direkt zum Ausschluss aus der Studie geführt haben.

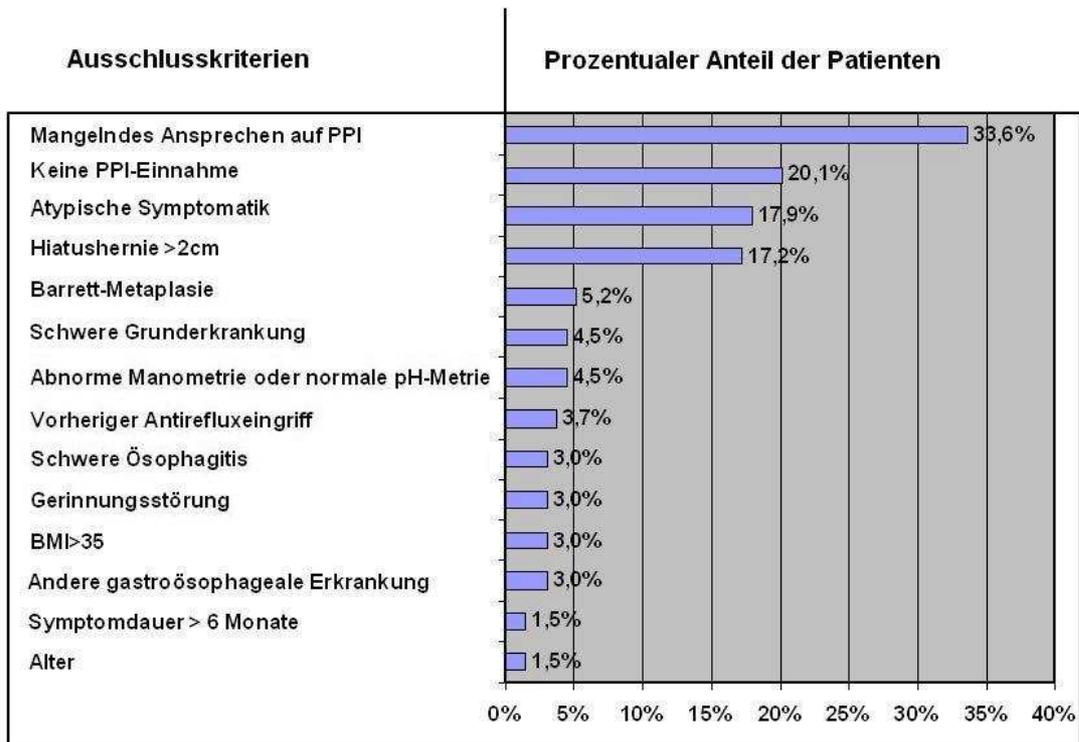


Abb. 9: Verteilung der prozentualen Häufigkeiten von Ausschlusskriterien in der Studienpopulation

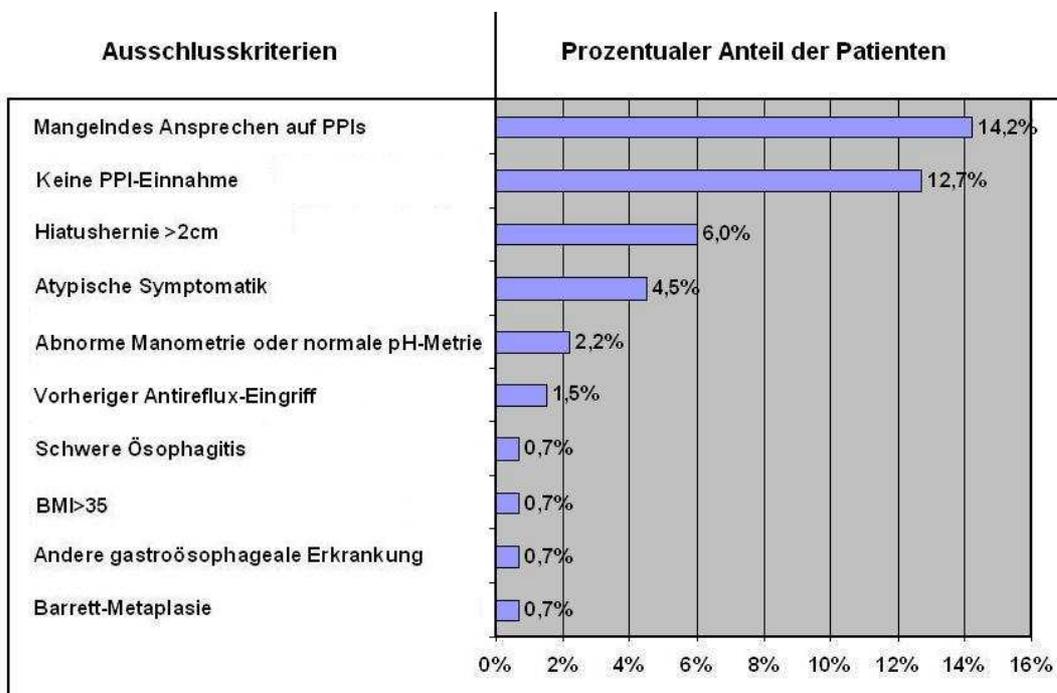


Abb.10: prozentuale Häufigkeiten des Ausschlusses von Patienten durch ein einziges Ausschlusskriterium

### 3.1.5. Vergleich der Patienten unter Berücksichtigung der Rekrutierungsquelle

Da ein großer Teil der Patienten nicht von Ärzten für die Studie überwiesen wurde, sondern sich auf eine Zeitungsannonce hin selbständig für eine Teilnahme an der Studie gemeldet hatte, besteht der Verdacht auf einen Selektionsbias. Aus diesem Grund haben wir die beiden Patientenpopulationen hinsichtlich einiger relevanter Charakteristika miteinander verglichen (Tabelle 6). Die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven waren jedoch gering. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in der durch Ärzte überwiesenen Patientengruppe wurde hier kein p-Wert angegeben.

Tab 6. Vergleich der Patienten hinsichtlich ihrer Rekrutierungsquelle.

Charakteristika	Rekrutierung durch Zeitungsanzeige (n=116)	Rekrutierung durch Ärzte (n=18)
Alter (Mittelwert;Spannbreite)	58 Jahre; 24-83 Jahre	55 Jahre 31-63 Jahre
Geschlecht	40% weiblich 60% männlich	50% weiblich 50% männlich
BMI (Mittelwert;Spannbreite)	26,6 m/kg <sup>2</sup> ; 17,4-47,8 kg/m <sup>2</sup>	28,1 m/kg <sup>2</sup> ; 19,5-36,2 kg/m <sup>2</sup>
PPI-Einnahme	78% der Patienten	78% der Patienten
Dauer der Erkrankung	11 Jahre; 0-40 Jahre	9 Jahre; 1-30 Jahre
Hauptsymptome	Sodbrennen (83%) Regurgitation (20%) Brennen oder schlechter Geschmack im Mund (10%)	Sodbrennen (83%) Regurgitation (17%) Epigastr.Schmerzen (17%) Aufstoßen (17%)
Anzahl besuchter Ärzte (Mittelwert;Spannbreite)	3; 0-10	4;1-10
Die häufigsten Ausschlusskriterien	Mit PPIs mangelnde Symptombesserung (32%) Hiatushernie >2cm (16%) Keine PPI-Einnahme (20%) Atypische Symptomatik (18%)	Mit PPIs mangelnde Symptombesserung (44%) Hiatushernie >2cm (22%) Keine PPI-Einnahme (22%) Atypische Symptomatik (17%)
Geeignete Patienten	22% (26/116)	6% (1/18)
Eingeschlossene Pat.	13	0

### 3.1.6. Erwartungen und Befürchtungen der Patienten

Ein Fragenkomplex befasste sich mit den Erwartungen der Patienten an das neue Therapiekonzept. Weiterhin wurden Befürchtungen hinsichtlich des minimalinvasiven endoskopischen Eingriffes erfragt und gegebenenfalls, welche diese sind.

Fünf Befragte (4%) gaben an, keine besonderen Erwartungen an die neue Therapie zu stellen und bis auf einen dieser Patienten meldete keiner Interesse an einer Studienteilnahme an. Diese Patienten schienen eher daran interessiert zu sein mehr über die neue Methode zu erfahren. Die Mehrzahl der Befragten (61%) erwartete von der Therapie eine komplette Befreiung von ihren Symptomen und ihrer Medikation, jedoch hatte die Hälfte dieser Patienten nach dem Aufklärungsgespräch kein Interesse, an der Studie teilzunehmen. Dreiundzwanzig Prozent der Patienten verbanden mit dem Eingriff zumindest eine Hoffnung auf Linderung ihrer Beschwerden bzw. eine geringere Abhängigkeit von ihren Medikamenten. Etwa sechs Prozent der Befragten erwarteten, dass der Eingriff sie vor pathologischen Schleimhautveränderungen im Sinne eines Barrett-Epithels beziehungsweise vor der Entwicklung eines Speiseröhrenkarzinoms schützen würde. Einige Patienten sahen das Therapieverfahren als Alternative zur operativen Fundoplikatio und erwarteten, sich schneller von dem Eingriff zu erholen (4%), ein besseres Behandlungsergebnis zu erhalten (2%) oder weniger Nebenwirkungen zu haben (2%). Fünf Prozent der Patienten erhofften sich, dass der Eingriff ihre Beschwerden stärker lindert als die medikamentöse Therapie und vier Prozent gingen davon aus, nach dem Eingriff ihre Lebensgewohnheiten nicht mehr anpassen zu müssen.

Gut die Hälfte der Befragten (56%) gab an, keine Sorgen oder Befürchtungen hinsichtlich des Eingriffes zu haben. Die häufigsten Befürchtungen waren die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen oder Komplikationen (21%) sowie die Sorge, dass der Eingriff keine oder nur eine unzureichende Linderung der Symptome bewirkt (16%). Fünf Prozent befürchteten, im Rahmen der Studie einer großen Zahl von Untersuchungen ausgesetzt zu sein und vier Prozent der Patienten hatten Zweifel an der Langzeitwirksamkeit des Eingriffes.

Insgesamt gaben 51% der Patienten (68/134) am Ende der Befragung an, an einer Studienteilnahme interessiert zu sein. Neunundfünfzig Prozent (40/68) dieser Patienten

*Tabelle 7: Erwartungen und Befürchtungen der Patienten hinsichtlich des TIF-Eingriffs (n=134)*

<b>Erwartungen an den TIF-Eingriff</b>	<b>Prozent der Befragten</b>
Völlige Symptom- Medikamentenfreiheit	61.4 %
Geringere Symptome/Medikamenteneinnahme	22.8 %
Verhinderung von Barrett oder Speiseröhrenkrebs	5.5 %
Besser Ergebnisse als bei medikamentöser Therapie	4.7 %
Modifikation der Lebensgewohnheiten nicht mehr nötig	3.9 %
Alternative zum chirurgischen Eingriff wegen	
Geringerer Ausfallzeit	3.9 %
Geringeren Nebenwirkungen	2.4%
Besseren Ergebnissen	2.4%
<b>Mögliche Bedenken zum TIF-Eingriff</b>	
keine	56 %
mögliche Nebenwirkungen	20.6 %
unzureichende Besserung trotz Eingriff	15.9 %
viele Untersuchungen im Rahmen der Studie	4.8 %
unklare Langzeiteffektivität	4 %
<b>Gründe für den Verzicht auf eine Studienteilnahme (n=58)</b>	
Information im Vorgespräch/ eigene Bedenken	98%
Bedenken der Angehörigen	2%
Bedenken anderer Ärzte	12%

erfüllten die Einschlusskriterien nicht, oder sie hatten ein oder mehrere Ausschlusskriterien. Von den 62 Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung über den Eingriff kein Interesse an einer Studienteilnahme hatten, waren 53 (85%) nicht für eine Studienteilnahme geeignet. Von den 62 Patienten äußerten sich 58 (88%), was sie zu dieser Entscheidung bewegt hatte. Im Vorgespräch erhaltene Informationen beziehungsweise eigene Bedenken gaben 55 (98%) dieser Patienten als Grund für einen Verzicht auf eine Studienteilnahme an. Bedenken anderer Ärzte bewegten sieben Patienten (12%), Bedenken von Angehörigen einen Patienten (2%) dazu, auf eine Studienteilnahme zu verzichten. Bei vier Patienten (3%) lagen keine Angaben über das Interesse an einer Studienteilnahme vor, alle vier hatten Ausschlusskriterien.

### **3.2. Literaturrecherche häufiger Ein- und Ausschlusskriterien für EARPs**

Die Literaturrecherche mit der Suchmaschine Pubmed wurde im Mai 2008 durchgeführt. Es wurden zunächst 14 Studien identifiziert, welche den Einschlusskriterien entsprachen. Nach Studium der Literaturverzeichnisse der ausgegebenen Reviews wurden 15 weitere Studien und damit insgesamt 29 Studien in die Analyse aufgenommen (Abou Rebyeh 2005, Arts 2005, Cadière 2008, Chadalavada 2004, Chen 2005, Cipoletta 2005, Corley 2003, Devière 2006, DiBaise 2002, Domagk 2006, Filipi 2001, Fockens 2004, Houston 2003, Johnson 2003, Liu 2004, Lutfi 2005, Mahmood 2003, Montgomery 2006, Noar 2007, Pleskow 2005, Reymunde 2007, Richards 2001, Rothstein 2006, Schiefke 2005, Schumacher 2005, Schwartz 2007, Tam 2003, Torquati 2004, Triadafilopoulos 2001). Es fanden sich elf Studien zum Strettaverfahren, zehn Studien untersuchten die EGLP, drei Studien befassten sich mit Enteryx und eine Studie verglich die Performance von EGLP mit der von Enteryx. Weiterhin fanden sich zwei Studien zum NDO Plicator und jeweils eine Studie zum Gatekeeper-Eingriff und zur TIF. Bei den identifizierten Studien handelte es sich größtenteils um prospektiv angelegte klinische Studien ohne Kontrollarm (83%). Fünf Studien (17%) waren randomisierte sham- kontrollierte Studien.

Ausschlusskriterien, die in mehr als der Hälfte der untersuchten EARP-Studien vorkamen waren normale pH-Metrie (97%), abnorme Motilität (86%), große Hiatushernie (86%), Barrett-Ösophagus (83%), andere ösophageale Erkrankungen (72%), mangelnde PPI- Einnahme/ Wirksamkeit (69%), atypische Symptomatik (69%) und schwere Grunderkrankungen (57%). In weniger als der Hälfte der Studien tauchten

folgende Ausschlusskriterien auf: Früherer Antireflux- Eingriff (48%), schwere Ösophagitis (45%), zu hohes Alter (35%), starkes Übergewicht (28%), eine verstärkte

*Tabelle 8: Vergleich der Ein-und Ausschlusskriterien der Phase 2 TIF-Studie mit denen von früheren EARP-Studien.*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Phase 2 TIF Studie:</b>	<b>Frühere Studien: Kriterien/Spannbreite (% der Studien)</b>
<b>Alter</b>	18 -80 Jahre	>18 Jahre, range 18-78 <b>(35%)</b>
<b>Typische Symptomatik</b>	Auftreten von Sodbrennen	Auftreten von Sodbrennen und/oder Regurgitation <b>(69%)</b>
<b>PPI Einnahme/Wirksamkeit</b>	GERD-HRQL-Score von < 12 mit PPIs, und > 20 ohne PPIs oder Differenz von mind. 10 zwischen beiden Werten	Verschiedene Definitionen <b>(69%)</b>
<b>Erkrankungsdauer</b>	≥6 Monate	>6 Monate bis >2 Jahre <b>(24%)</b>
<b>pH-Metrie</b>	pH <4 für mehr als 4.3% der Testdauer und DeMeester-score > 14.7 nach PPI Karenz	pH < 4 für mehr als 4-5.2% der Testdauer <b>(97%)</b>
<b>Normale Manometrie</b>	ja	ja <b>(86%)</b>
<b>Ausschlusskriterien</b>		
<b>Barrettösophagus</b>	Gesichert durch 4-Quadrantenbiopsie	Gesichert durch Biopsie <b>(83%)</b>
<b>Ösophageale Erkrankungen</b>	Strikatur, Ulcus, Infektion, Karzinom, Varizen etc.	Ja (verschiedene) <b>(72%)</b>
<b>Schwere Ösophagitis</b>	≥ L.A. Grade D	L.A. Grade C-D oder Savary Miller >2-3 <b>(45%)</b>
<b>Große Hiatushernie</b>	>2cm	>2cm bis >5cm <b>(86%)</b>
<b>Blutungsneigung</b>	Durch Koagulopathie oder Antikoagulation	Durch Koagulopathie oder Antikoagulation <b>(28%)</b>
<b>Schwere Begleiterkrankung*</b>	ja	ja <b>(57%)</b>
<b>Früherer Antireflux-Eingriff</b>	ja	ja <b>(48%)</b>
<b>BMI</b>	≥35	≥35-40 <b>(28%)</b>

(\*z.B.: Zirrhose, ASA Score >2-3, Immunsuppression, schwere Herz-Lungenerkrankung, Krebsleiden)

Blutungsneigung (28%) und zu kurze Erkrankungsdauer (24%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

### 3.3. Auswertung der Ärzteumfrage

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens präsentiert, der die Einstellungen und Erfahrungen von niedergelassenen Ärzten und Klinikärzten zu endoskopischen Antireflux-Verfahren näher beleuchten soll. In dem Fragebogen beantworteten die Ärzte Fragen zu ihren Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit GERD, Erfahrungen mit chirurgischer Fundoplikation und endoskopischen Antireflux-Verfahren sowie zu ihrer Einschätzung letzterer.

Die Mehrzahl der angeschriebenen Ärzte, 46 von 73 (63%), nahm kooperativ an der Befragung teil. Von den kontaktierten niedergelassenen Ärzten antworteten 32 von 50 (64%), von den kontaktierten Zuweisern aus Krankenhäusern sendeten 14 von 23 (61%) den ausgefüllten Fragebogen zurück.

Neunzig Prozent der niedergelassenen Fachärzte waren Gastroenterologen, zehn Prozent waren Internisten ohne gastroenterologische Spezialisierung. Bei den Klinikärzten lag der Anteil der Gastroenterologen bei 92% und der Internisten ohne Subspezialisierung bei 8%. Die Mehrzahl der Ärzte (72%) behandelte mehr als 100 Refluxpatienten pro Jahr. Der Anteil lag bei den Klinikärzten bei 36 % und bei den Niedergelassenen bei 88 %. Dreizehn Prozent der Ärzte behandelten zwischen 51 und 100 Patienten im Jahr (Klinikärzte 29%, Niedergelassene 6%) und 15 % behandelten fünfzig oder weniger Patienten jährlich (36% der Krankenhausärzte, 6% der Praxisärzte).

Fünfzehn Prozent der Ärzte gaben an, keine Patienten für chirurgische Fundoplikatio zu überweisen (21% der Kliniker, 13% der Niedergelassenen). Siebzig Prozent überwiesen einen bis fünf Patienten pro Jahr (79% der Kliniker, 66% der Niedergelassenen). Bis zu zehn Patienten jährlich überwiesen elf Prozent (16% der Niedergelassenen) und mehr als zehn Patienten im Jahr wurden von vier Prozent der Ärzte (6% der Niedergelassenen) überwiesen. Von den zweiundvierzig Ärzten, die Patienten für chirurgische Fundoplikatios überwiesen haben, meldeten 69% gute oder sehr gute Ergebnisse (62% der Klinikärzte und 7% der Niedergelassenen). Über mittelmäßige und schlechte Ergebnisse wurden von 14,3% und 16,7% der Ärzte berichtet.

*Tab 9: Erfahrungen der befragten Ärzte bei der Behandlung der GERD*

**Spezialisierung****Arbeitsbereich**

Gastroenterologe (niedergelassen)	63%
Internist (niedergelassen)	7%
Gastroenterologe (Krankenhaus)	28%
Internist (Krankenhaus)	2%

**Erfahrung mit chirurgischer Fundoplikation****Anzahl behandelter Patienten jährlich**

1-20	4%
21-50	11%
51-100	13%
101-150	13%
>150	59%

**Anzahl der für Antirefluxchirurgie überwiesenen Patienten jährlich**

Keine	15%
1-5	70%
6-10	11%
>10	4%

**Beurteilung der Ergebnisse (n=42)**

Sehr gut	7%
Gut/mäßig gut	62%
Neutral	14%
Eher schlecht	17%
Sehr schlecht	0%

**Erfahrung mit endoskopischen Antireflux-Verfahren****„Haben Sie bereits Patienten mit endoskopischen Antireflux-Verfahren behandelt, oder behandeln lassen?“**

Nein	74%
Ja, selbst behandelt	9%
Ja, zur Behandlung überwiesen	17%

**Welche Verfahren wurden angewendet? (n=11)**

Nahtverfahren	73%
Injektions-, Implantationsverfahren	36%
Radiofrequenzablation	9%

**Anzahl der jährlich für EARPs überwiesenen Patienten (n=12)**

Keine	67%
1-5 Patienten	33%
6-10 Patienten	0%
>10 Patienten	0%

**Ergebnisse bei diesen Patienten (n=9)**

Sehr gut	11%
Gut/mäßig gut	22%
Neutral	22%
Eher schlecht	33%
Sehr schlecht	11%

Über Erfahrung mit endoskopischen Antireflux-Verfahren verfügten 26% der Ärzte (34% der Kliniker, 22% der Niedergelassenen). Drei Klinikärzte und ein niedergelassener Arzt (9%) hatten derartige Eingriffe schon selbst durchgeführt. Von den Ärzten, die Angaben über die verwendeten Verfahren machten (n=11) hatte die Mehrzahl Erfahrung mit Nahtverfahren, insbesondere Endocinch (73%). Mit Injektionsverfahren wie Enteryx hatten schon 36 Prozent der Ärzte, die bereits EARPs benutzt haben, gearbeitet. Ein Arzt (9%) hatte Patienten für eine Radiofrequenztherapie wie Stretta überwiesen. Von den zwölf Ärzten mit EARP- Erfahrung wendeten nur vier Ärzte (33%) EARPs auch weiterhin an. Keiner von ihnen behandelte oder überwies mehr als fünf Patienten pro Jahr. Neun von zwölf Ärzten mit EARP- Erfahrung machten Angaben über die Behandlungsergebnisse bei ihren Patienten. Ein Arzt (11%) hatte bei seinen Patienten sehr gute Ergebnisse. Gute Ergebnisse wurden von zwei Ärzten (22%), mitgeteilt und zwei weitere Ärzte (22%) hatten mittelmäßige Ergebnisse. Schlechte Ergebnisse berichteten drei Ärzte (33%) und ein Arzt (11%) beurteilte den Behandlungserfolg als sehr schlecht.

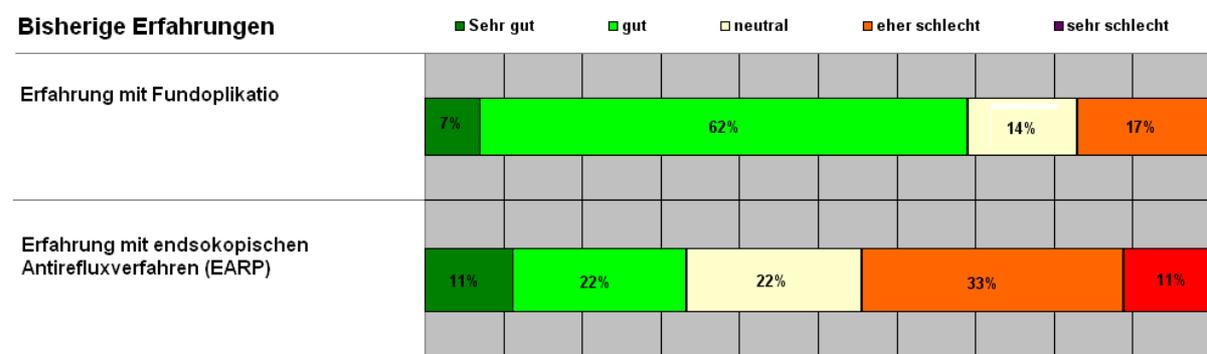


Abb. 11: Vergleich der Ergebnisse von chirurgischen und endoskopischen Therapieformen der GERD bei den befragten Ärzten

Im Schlussteil des Fragebogens wurden die Ärzte gebeten, die folgenden Aussagen zu bewerten: „Neue Techniken und Verbesserung der Methoden werden wahrscheinlich in Zukunft zu besseren Behandlungsergebnissen führen als derzeitige Antireflux-Verfahren.“ Und „Derzeit gibt es keine guten Indikationen für den Einsatz endoskopischer Antireflux-Verfahren“. Der ersten Aussage stimmten dreißig Prozent der befragten Ärzte zu (5% stimmten sehr zu, 25% stimmten zu) und zwei Drittel der

Ärzte (66%) waren sich nicht sicher. Fünf Prozent der Ärzte glaubten nicht, dass die erste Aussage zutrifft. Die große Mehrzahl der Ärzte (82%) war der Ansicht, dass es derzeit keine gute Indikation für den Einsatz endoskopische Antireflux-Verfahren gibt (18% stimmten sehr zu, 64% stimmten zu). Dreizehn Prozent waren unentschlossen und vier Prozent widersprachen.

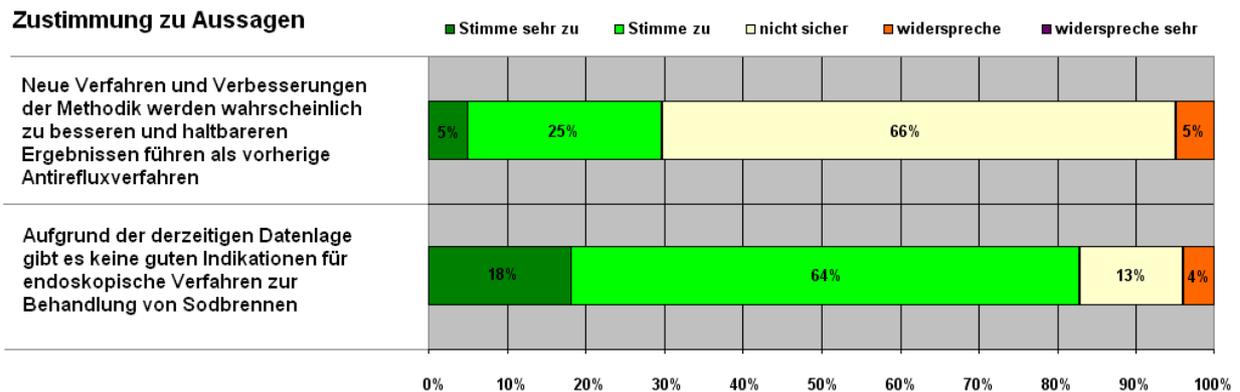
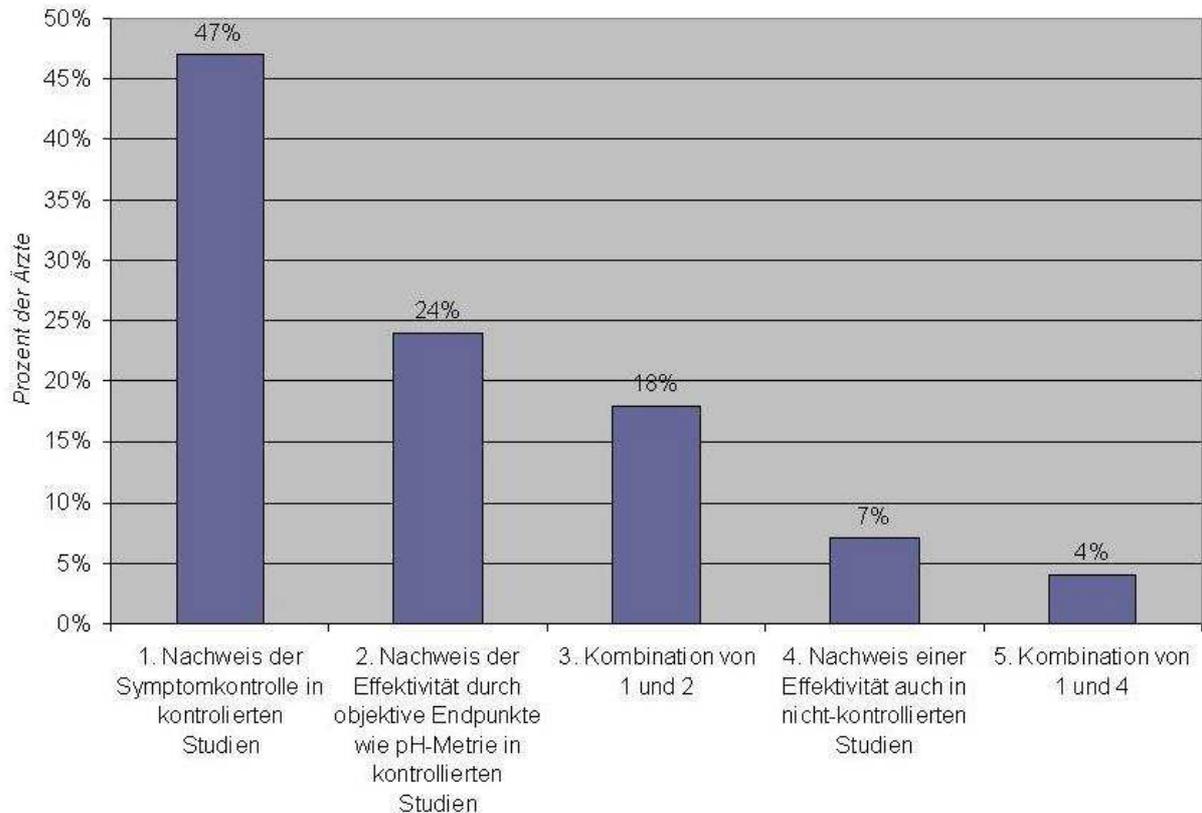


Abb. 12: Einschätzung der befragten Ärzte zur derzeitigen und zukünftigen Anwendung von EARPs

Weiterhin wurden die Ärzte gefragt, welche Voraussetzungen endoskopische Antireflux-Verfahren ihrer Meinung nach erfüllen müssten, um in ihrer Praxis angewendet zu werden und ob sie Patienten für die TIF- Studien überweisen würden. Die große Mehrheit der Ärzte (93%) war der Ansicht, dass neue endoskopische Antireflux-Verfahren ihre Wirksamkeit in kontrollierten Studien unter Beweis stellen müssten. Knapp die Hälfte dieser Ärzte (47%) vertrat die Meinung, dass der Nachweis einer subjektiven Symptomverbesserung hinreichend sei. Für die andere Hälfte der Behandler erschien die alleinige Symptomverbesserung als nicht ausreichend. Etwa ein Viertel der Ärzte (24%) verwies auf eine Objektivierung des Therapieerfolges, wie z.B. eine Normalisierung in der pH-Metrie, ein Fünftel (18%) erwartete sowohl eine subjektive als auch eine objektive Verbesserung des Krankheitsbildes. Nur 7% der Ärzte wären bereit, auch Verfahren einzusetzen, die sich lediglich in nicht kontrollierten Studien bewähren. In jedem Falle hielten sich die behandelnden Ärzte die Option einer Entscheidung gegen die Überweisung ihrer Patienten zur Anwendung eines Antireflux-Verfahrens, ggf. im Rahmen einer Studie, offen. Die alleinige Zustimmung des Patienten zur Behandlung war für keinen der befragten Ärzte ausreichend.

**Welches Kriterium müsste erfüllt sein, bevor Sie endoskopische Antireflux- Verfahren in Ihrer täglichen Praxis nutzen würden?**



*Abb. 13: Kriterien für die praktische Anwendung von EARPs*

Über ihr Interesse zur Überweisung von Patienten für eine TIF-Behandlung machten 43 Ärzte (93%) Angaben. Grundsätzlich kein Interesse an der Vermittlung von Patienten hatten 19% dieser Ärzte. Ein grundsätzliches Interesse an der Vermittlung von Patienten für eine TIF-Behandlung hatten 14% der Ärzte. Im Rahmen einer Studie würden grundsätzlich 23% dieser Ärzte Patienten vermitteln wollen. Wenn ihnen ausführlichere Informationen über das Verfahren zukämen wären schließlich 44% der Ärzte bereit, Patienten zu überweisen.

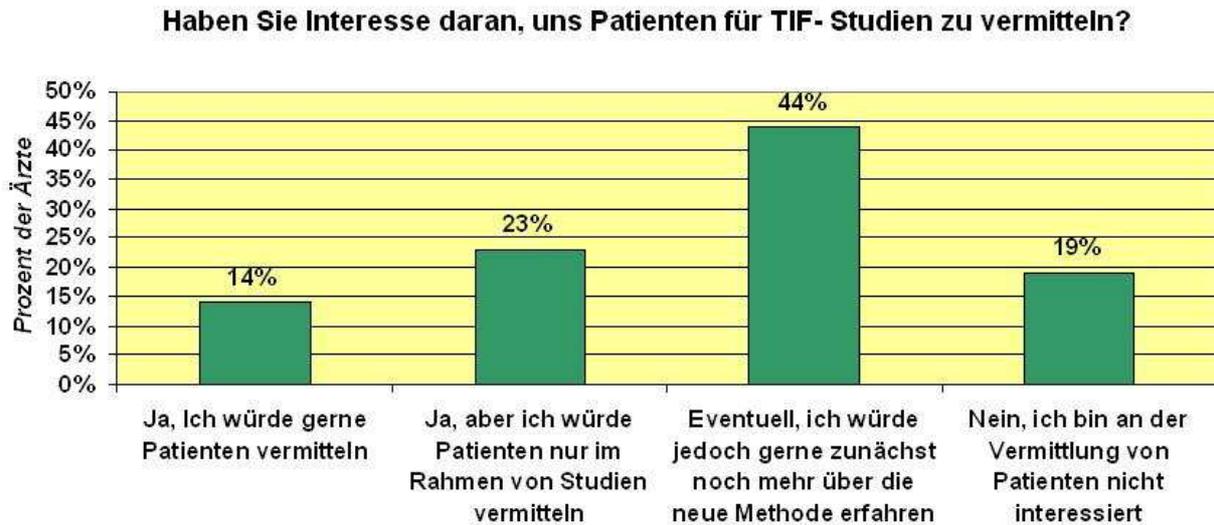


Abb. 14: Interesse der befragten Ärzte an einer Vermittlung von Patienten

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Behandlungsmöglichkeiten der gastroösophagealen Refluxkrankheit wurden in den letzten Jahren um eine Vielzahl endoskopischer Antireflux-Verfahren erweitert. Der Großteil dieser Verfahren ist trotz anfänglich guter therapeutischer Ergebnisse wegen mangelnder Langzeitwirksamkeit oder schweren Komplikationen wieder vom Markt genommen worden. Im Rahmen einer Multicenterstudie zur Evaluierung des neuen endoskopischen Antireflux-Verfahrens TIF war auffällig, dass sich die Rekrutierung einer ausreichend großen Gruppe von Probanden für die Studie als schwierig gestaltete. Diese Arbeit zeigt, dass es verschiedene Barrieren für eine erfolgreiche Rekrutierung von Patienten für das neue TIF Verfahren gibt, die sich möglicherweise auch potentiell auf andere neue endoskopische Antireflux-Verfahren übertragen lassen. Die von uns ermittelten Hauptgründe für den schleppenden Rekrutierungsverlauf waren zum einen die mangelnde Bereitschaft seitens der Ärzte, geeignete Patienten für die Teilnahme an der Studie zu vermitteln. Zum anderen führten die strengen Ein-, und Ausschlusskriterien zu einer starken Dezimierung der zunächst rekrutierten Patientengruppe. Weiterhin lehnte ein knappes Drittel der grundsätzlich für den Eingriff geeigneten Patienten die Teilnahme an der Studie ab, nachdem sie ausführlich über das Verfahren und alternative Behandlungsformen informiert wurden.

## **4.2. Strenge Ein- und Ausschlusskriterien als Barriere für die Gewinnung von Patienten**

Die Verwendung strenger Ein- und Ausschlusskriterien in Studien für EARPs geht auf Erfahrungen mit der chirurgischen Nissen-Fundoplikation zurück. So stellte sich in verschiedenen Studien heraus, dass bei Patienten mit atypischer Symptomatik, mangelndem Ansprechen auf PPIs, schwerer Fettleibigkeit und einer Reihe weiterer, im Folgenden näher ausgeführten Kriterien, schlechtere Ergebnisse bei der chirurgischen Nissen-Fundoplikation erreicht wurden als bei Patienten ohne diese Merkmale (Morgenthal 2007, Power 2004). In nachfolgenden Studien zu endoskopischen Antireflux-Verfahren, welche vom Therapieansatz der Nissen- Fundoplikation ähneln, wurden daraufhin strenge Ein- und Ausschlusskriterien formuliert, um die Patientengruppe zu selektieren, die am ehesten von dem Eingriff profitieren würde. Die in dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche zur den in EARP-Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zeichnet ein Bild von dem für die Anwendung von endoskopischen Antireflux-Verfahren optimalen Patienten.

Dieser Patient sollte in gutem gesundheitlichen Zustand sein und eine typische Refluxsymptomatik aufweisen, die sich unter PPI-Therapie bessert. Es sollten weiterhin keine großen Hiatushernien und pathologischen Veränderungen des Ösophagus, wie unter anderem Barrettepithel, Motilitätsstörungen, Strikturen oder Ulzera vorliegen und der pathologische Säurereflux sollte in der Langzeit-pH-Metrie nachgewiesen werden.

Die Patienten, welche in die TIF-Studie eingeschlossen wurden, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, mussten weitere Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Diese zusätzlichen Ein- und Ausschlusskriterien fanden in der Mehrzahl der untersuchten EARP-Studien jedoch keine Berücksichtigung. Inwieweit dies den geringen Anteil an geeigneten Probanden für die TIF- Studie am gesamten Patientenkollektiv erklären kann, soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

Obwohl die Unterteilung in Ein- und Ausschlusskriterien bei der Patientenselektion sinnvoll ist, werden diese in dieser Diskussion gemeinsam behandelt. Da im Folgenden die Gründe für den Ausschluss von Patienten näher beleuchtet werden und jedes nicht erfüllte Einschlusskriterium gleichzeitig als ein Ausschlusskriterium betrachtet werden kann, ist dies hier zweckmäßig.

### Keine PPI- Einnahme/keine Symptombesserung unter PPI- Einnahme

Es wurden mehr als die Hälfte der Patienten aus der TIF-Studie ausgeschlossen, weil eine PPI- Einnahme keine Symptomverbesserung bewirkte, beziehungsweise weil die Patienten noch nie PPIs eingenommen hatten. Die Besserung der Refluxsymptomatik unter der Einnahme von PPIs war in 69% der untersuchten EARP-Studien ein Einschlusskriterium. In Studien zur chirurgischen Fundoplikation hatte sich gezeigt, dass bei Patienten, deren Beschwerden sich unter PPI-Therapie nicht besserten, schlechtere Therapieerfolge erzielt worden waren (Campos 1999, Morgenthal 2007, Power 2003). Da eine hochdosierte PPI-Einnahme die Magensäureproduktion auf ein Minimum senkt, ist davon auszugehen, dass für die Beschwerden dieser Patienten andere Ursachen als ein pathologischer saurer Reflux vorlagen. Diskutiert wird auch, dass bei diesen Patienten durch PPIs keine ausreichende Säuresuppression erreicht werden konnte, da eine schwerere Form der GERD vorlag (Morgenthal 2007).

Durch die Anwendung dieses wesentlichen Ausschlusskriteriums wurden mehr als die Hälfte der potentiellen Probanden von der Studie ausgeschlossen.

### Atypische Symptomatik

Patienten, die sich mit einer atypischen Symptomatik präsentierten, wurden ebenfalls in 69% der EARP- Studien ausgeschlossen. Der Anteil dieser Patienten betrug in der TIF-Studie 18%. Auch dieses Kriterium wurde in Studien zur Fundoplikation mit einem Versagen der Therapie assoziiert (Campos 1999, Morgenthal 2007). Erklärt wird dies zum einen mit der Tatsache, dass atypische Symptome nicht GERD-spezifisch sind und daher die Diagnose GERD beim Fehlen typischer Symptome eventuell falsch gestellt wurde. Zum anderen lassen sich persistierender Husten, Asthma und Laryngitis postoperativ durch chronische Schädigungen der Atemwege erklären, die selbst nach einer erfolgreichen Verminderung der Säurebelastung nicht regredient sind (Campos 1999, Morgenthal 2007). Morgenthal weist weiterhin darauf hin, dass die Fundoplikation bei Patienten, die eine atypische Symptomatik aufweisen, die sich jedoch unter PPI-Einnahme bessert, eine höhere Erfolgsrate hat.

Da dieses Ausschlusskriterium in dieser Studie strikt angewendet wurde, könnten Patienten aus der Studie ausgeschlossen worden sein, die teilweise von der Behandlung hätten profitieren können. Tatsächlich wurden 6 Patienten mit PPI-sensitiver atypischer Symptomatik ohne sonstige Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen, von denen jedoch nach der Aufklärung über den Eingriff nur noch

einer Interesse an einer Studienteilnahme hatte. Die stringente Anwendung dieses Ausschlusskriteriums sollte überdacht werden, insbesondere sollte ein Zusammenhang mit dem Erfolg einer PPI- Therapie bei atypischer Symptomatik berücksichtigt werden.

#### Große Hiatushernie

Große Hiatushernien waren in der überwiegenden Mehrheit aller EARP-Studien (86%) ein Ausschlussgrund und führten in der TIF-Studie bei 17% der Patienten zum Studienausschluss. Mithilfe des TIF-Eingriffes ist es möglich, kleinere Hiatushernien zu reponieren. Dies ist eine Innovation im Vergleich zu vorherigen EARPS und könnte bei zumindest bei kleinen Hernien zu besseren Ergebnissen führen. Bei größeren, durch den endoskopischen Eingriff nicht reponierbaren Hernien, besteht das Risiko, dass der Eingriff nicht den gewünschten Erfolg bringt, da trotz der initialen Wiederherstellung der physiologischen Lage und Anatomie des gastroösophagealen Überganges die neu gebildete Klappe durch einen weiten Zwerchfellhiatus herniieren kann und dies zur übermäßigen mechanischen Beanspruchung und Auflösung der Naht führen kann. (Cadière 2008) Damit ist davon auszugehen, dass auch auf dieses häufige Ausschlusskriterium nicht verzichtet werden kann. Unklar bleibt jedoch inwieweit die hier als grenzwertig festgelegte Herniengröße von 2 cm erweiterbar ist, ohne den Therapieerfolg zu gefährden.

#### Pathologische Manometrie/ normale pH-Metrie

Abnorme Werte in der 48 Stunden pH-Metrie (86%) und normale Befunde in der Ösophagusmanometrie (97%) waren in den meisten EARP- Studien ein Einschlusskriterium. Dieses Kriterium erfüllten in der vorliegenden TIF- Studie nur 4,5% der Patienten (1,5% und 3%) nicht.

Der Ausschluss von Patienten mit normaler Säurebelastung des distalen Ösophagus geht ein weiteres Mal auf die Erfahrungen der Antirefluxchirurgie zurück. So zeigten sowohl die von Campos 1999 als auch die von O'Boyle 2003 durchgeführten Studien, dass eine präoperative abnorme pH-Metrie mit einem signifikant besseren Behandlungserfolg einhergeht. Die Begründung für den Ausschluss entspricht dem von Patienten ohne typische Refluxbeschwerden. Man geht davon aus, dass bei diesen Patienten die Ursache der Beschwerden nicht der pathologische Säurereflux ist. Allerdings gab es in der TIF- Studie einige Patienten, die trotz normaler pH-Metrie eine klassische Symptomatik und GERD-typische Schleimhautveränderungen aufwiesen.

Diese „falsch negativen“ Resultate ließen sich durch die Varianz der pH-Werte während einer 24 oder 48 Stunden Periode oder durch säurefreien Reflux erklären (Ahlawat 2006). In solchen Fällen mag eine pH-Metrie über einen längeren Zeitraum indiziert sein, um im Einzelfall einen Antireflux-Eingriff zu rechtfertigen. Zusätzlich könnte in Einzelfällen die Impedanzmessung zum Nachweis von nicht-saurem Reflux Anwendung finden.

Der Nachweis von Motilitätsstörungen, d.h. einer gestörten Ösophagusperistaltik und/oder ein Hyper- oder Hypotonus des unteren Ösophagussphinkters, kann das Vorhandensein von Refluxbeschwerden begründen. Ein zusätzlicher Verlust der physiologischen Klappenarchitektur ist damit zwar nicht ausgeschlossen, jedoch sollte in diesem Fall zunächst eine Behandlung der Motilitätsstörung erfolgen. Die medizinische Indikation für einen TIF- Eingriff ist hier primär nicht gegeben, kann jedoch im weiteren Verlauf erneut geprüft werden. Geringgradige Motilitätsstörungen wie z.B. abgeschwächte Peristaltik (Grande 1991) können auch sekundär bei GERD auftreten. Inwieweit solche Kriterien als primär oder sekundär zu werten sind muss im Einzelfall entschieden werden.

#### Barrett-Ösophagus/ andere ösophageale Erkrankung

Weitere in EARP-Studien häufig verwendete Ausschlusskriterien sind das Barrett-Epithel (83%), die schwere Ösophagitis (45%) und weitere Erkrankungen des Ösophagus wie Ulzera, Strikturen, Varizen, Infektionen, Malignome etc. (72%). Derartige Erkrankungen fanden sich bei 5,2% (Barrett- Ösophagus), 1,5% (schwere Ösophagitis) und 3% (weitere Erkrankungen) der Patienten der TIF-Studie. Der Ausschluss dieser Kriterien liegt in der Gefahr von Komplikationen (z.B. Blutungen, Perforationen) im Rahmen einer endoskopischen Manipulation und im Fall einer Barrett-Metaplasie in einer möglichen Erschwerung von Kontrolluntersuchungen begründet. Auch hier sollte zunächst die Therapie der Grunderkrankung erfolgen. Nach erfolgreicher Behandlung kann die Prüfung der Indikation für ein endoskopisches Antireflux-Verfahren erneut erfolgen.

#### Vorheriger Antireflux- Eingriff

Patienten, bei denen bereits ein chirurgischer oder endoskopischer Antireflux- Eingriff durchgeführt wurde, wurden in etwa der Hälfte der EARP- Studien ausgeschlossen.

Dieses Kriterium wurde in die vorliegende Studie übernommen. Es traf auf knapp 4% der Patienten zu. Das Risiko, dass durch eine vorherige Manipulation am gastroösophagealen Übergang das Ergebnis des TIF-Eingriffes verfälschen könnte, wurde im Rahmen dieser klinischen Studie somit nicht eingegangen.

### Starkes Übergewicht

Ein starkes Übergewicht, definiert durch einen BMI von 35 oder mehr ist in nur 28% der EARP-Studien ein Grund für einen Studienausschluss. In der TIF-Studie erreichten jedoch nur 3% der Patienten diesen Wert. Starkes Übergewicht als Ausschlusskriterium wurde in die TIF-Studie als wesentlich übernommen, da es als eine Ursache für die Erhöhung des intrabdominellen und damit des intragastralen Druckes angesehen wird. Damit belastet ein starkes Übergewicht die Antirefluxbarriere (Fass 2008). Man könnte vermuten, dass eine künstlich wiederhergestellte Antirefluxbarriere diesem erhöhten Druck nachgibt. Die Ergebnisse der chirurgischen Fundoplikatio zeigen jedoch, dass die Behandlungserfolge bei schwer übergewichtigen Patienten mit denen Normalgewichtiger vergleichbar sind (Anvari 2006). Inwieweit endoskopische Verfahren eine ähnlich robuste Antirefluxbarriere modellieren können, bleibt bisher unklar. Es hat sich in früheren EARP- Studien gezeigt, dass sich endoskopisch gesetzte Plikationen zum großen Teil wieder lösen (Abou Rebyeh 2005). Obwohl beim TIF-Verfahren, im Gegensatz zu früheren intramukosalen Nahtverfahren, die Plikationen transmural gesetzt werden, ging man hier trotzdem nicht das Risiko ein, dass die neue Gastroösophagealklappe der zusätzlichen Belastung nicht standhält, so dass starkes Übergewicht als Ausschlusskriterium beibehalten wurde. Dieses Kriterium mag in Ländern mit einem durchschnittlich höheren BMI in der Bevölkerung, wie z.B. den Vereinigten Staaten von Amerika (Kilmer 2008) eine größere Relevanz haben.

### Schwere Grunderkrankung

Mehr als die Hälfte der EARP-Studien schloss Patienten mit schweren Begleiterkrankungen aus. In der unserem Patientenkollektiv hatten knapp 5% der Patienten solch ein schweres Erkrankungsbild. Obwohl der TIF-Eingriff minimalinvasiv durchgeführt wird, werden die Patienten in eine Vollnarkose versetzt. Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen haben bei Eingriffen unter Vollnarkose eine erhöhte Morbidität und Mortalität (Wolters 1996). Dieses Risiko wurde im Rahmen dieser klinischen Studie nicht eingegangen.

Gerinnungsstörung, zu hohes Alter, zu geringe Erkrankungsdauer

Weitere Ausschlusskriterien, wie gestörte Gerinnung, zu hohes Alter und zu kurze Erkrankungsdauer kamen in 28%, 35% und 24% der Studien vor. Diese Kriterien kamen im untersuchten Patientengut zu 3%, 1,5% und 1,5% vor.

Obwohl der TIF- Eingriff ein ausschließlich endoskopisches minimalinvasives Verfahren ohne Inzisionen ist, handelt es sich um ein invasives Vorgehen mit der Gefahr von Blutungen, so dass Patienten mit Koagulopathien oder antikoagulativer Medikation ausgeschlossen werden müssen. In der TIF-Studie war dieses Kriterium als Rekrutierungsbarriere jedoch nicht relevant, da die 4 Patienten mit einer gestörten Gerinnung noch weitere Ausschlusskriterien aufwiesen. Unklar bleibt, ob das Alter per se ein Ausschlusskriterium sein sollte, da das „biologische Alter“ des Patienten und bestehende Komorbiditäten wahrscheinlich eher ausschlaggebend sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der TIF-Studie strengere Ein- und Ausschlusskriterien angewendet wurden, als in früheren EARP-Studien. Jedoch wurden die Ein- und Ausschlusskriterien, die in der TIF-Studie bei den meisten Patienten den Ausschluss begründeten, auch in der Mehrzahl anderer EARP-Studien angewandt. Zusätzliche Ausschlusskriterien der TIF-Studie lagen nur bei einer Minderheit der Patienten vor. Die Anwendung zu strenger Ein- und Ausschlusskriterien allein kann den geringen Erfolg bei der Rekrutierung von geeigneten Probanden jedoch nicht hinreichend erklären.

Dennoch war die Mehrzahl der Patienten, die sich für die Studie meldeten, nicht dafür geeignet. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass der Großteil der Patienten nicht von Ärzten vermittelt wurde, sondern sich von selbst auf eine Zeitungsannonce hin für die Teilnahme an der Studie meldete. Dies lässt vermuten, dass ein Selektionsbias vorliegen könnte. Patienten, die z.B. aufgrund eines atypischen Krankheitsbildes nicht auf PPIs ansprechen, könnten einen größeren Anreiz haben, neue Therapieverfahren auszuprobieren, als Patienten, deren Symptome mit Medikamenten oder einem chirurgischen Eingriff gut therapierbar sind. Solche Patienten sollten durch eine Filterfunktion informierter überweisender Kollegen jedoch eher nicht einer endoskopischen Antirefluxtherapie zugeführt werden. Überraschenderweise zeigte sich jedoch in der detaillierten Analyse, dass die von Ärzten und die durch Zeitungsanzeigen rekrutierten Patienten sich hinsichtlich PPI-Einnahme, PPI- sensitiver Beschwerden und ihrer Hauptsymptome nicht wesentlich

unterschieden, und dass die Kriterien, die bei den meisten Patienten zum Ausschluss aus der Studie führten, bei den von Ärzten vermittelten Patienten sogar häufiger vorkamen. Der Einfluss eines Selektionsbias lässt sich somit nicht eindeutig nachweisen.

Weiterhin lässt sich eine Umgehung der klassischen Filterungsmechanismen durch die Patienten möglicherweise auf die klinische Praxis übertragen. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten war mit ihren Beschwerden schon bei mehreren Ärzten vorstellig, ohne dass ihnen zu ihrer Zufriedenheit geholfen wurde. Daher ist es denkbar, dass die zunehmend direkte Bewerbung der Patienten und potentiellen Kunden durch die Hersteller von Medizinprodukten, diese veranlassen, sich ohne vorherige Konsultation ihrer Behandler direkt an den Spezialisten zu wenden, um sich über die neuesten innovativen Behandlungsmöglichkeiten zu informieren.

### **4.3. Skepsis bei den Patienten**

Obwohl mehr als 80% der Patienten erwarteten, dass der TIF-Eingriff eine komplette oder teilweise Befreiung von den Refluxbeschwerden bewirken könnte, waren nach der ausführlichen Aufklärung über den Eingriff nur etwa die Hälfte der Patienten bereit, an der Studie teilzunehmen. Etwa die Hälfte der Patienten verweigerte eine Studienteilnahme. Von diesen Patienten hatten zwar mehr als 80% Ausschlusskriterien, jedoch wurden insgesamt 9 grundsätzlich für die Studie geeignete Patienten aufgrund eines mangelnden Interesses nicht eingeschlossen. Es hatten 44% der Patienten Bedenken hinsichtlich des Eingriffes. Die häufigsten angegebenen Befürchtungen waren Nebenwirkungen des Eingriffes (20% der Patienten) und eine mangelnde Besserung der Beschwerden nach dem Eingriff (16% der Patienten). Derartige Bedenken gaben 98% der Patienten an, die auf eine Studienteilnahme verzichteten. Eine Einflussnahme anderer Ärzte auf die Entscheidung des Patienten gegen eine Teilnahme an der Studie lag bei 12% dieser Patienten vor. Die häufigste Begründung für den Entschluss für oder gegen eine Studienteilnahme war die ausführliche Aufklärung über Risiken und unsichere Erfolgsgarantien bei einem neuen Therapieverfahren. Die Bereitschaft der Patienten sich einem neuen EARP zu unterziehen ist sicherlich von der Art der Informationsvermittlung abhängig und die erfolgreiche Rekrutierung hängt hier u.a. von der Schilderung möglicher Risiken und Benefits ab. Es erscheint daher wesentlich, dass Ärzte, die solche Verfahren anbieten

eine detaillierte Kenntnis der verwendeten Verfahren, Ein- und Ausschlusskriterien und zu erwartenden Erfolgschancen besitzen und diese im Rahmen der informierten Aufklärung auch an ihre Patienten vermitteln. Erneut besteht hier die Gefahr, dass eine kritische Diskussion der Vor- und Nachteile solcher Verfahren durch die direkte Bewerbung von Patienten durch die Industrie beeinflusst wird.

#### **4.4. Skepsis in der Ärzteschaft als eine weitere Barriere**

Die Tatsache, dass nur ein geringer Teil der rekrutierten Patienten (6%) von nicht aus dem eigenen Institut stammenden Ärzten vermittelt wurde, gab Anlass zu der Vermutung, dass in der Ärzteschaft eine grundlegende Skepsis gegenüber endoskopischen Antirefluxverfahren herrscht. Zur Klärung dieser Frage wurden die Ärzte, die primär eine schriftliche Information zur TIF-Studie mit Bitte um Zuweisung geeigneter Patienten erhalten hatten, nochmals kontaktiert. Mittels einer Multiple-Choice-Umfrage wurden sie um nähere Auskünfte gebeten.

Die allgemeine Beteiligung an der Umfrage war für eine solche Umfrage relativ hoch. Es nahmen 46 von 73 (63%) der kontaktierten Ärzte an der Umfrage teil. Der Großteil dieser Ärzte (85%) hatte schon Erfahrung mit der chirurgischen Fundoplikation, mit mehrheitlich zufriedenstellenden Ergebnissen (69%). Mit EARPs hatten hingegen nur 26% der befragten Ärzte bisher Kontakt, größtenteils Teil mit Nahtverfahren, wie der EGLP. Diese Ärzte berichteten in der Mehrzahl über schlechte (44%) oder mittelmäßige (22%) Ergebnisse. Nur vier Ärzte (9%) gaben an, derzeit EARPs in die Behandlungsstrategie ihrer Refluxkranken miteinzubeziehen, allerdings nur bei wenigen Patienten.

Die Tatsache, dass nur ein Viertel der Ärzte bisher EARPs in der Behandlung ihrer Refluxpatienten eingesetzt hat, ist ein Indiz dafür, dass sich die endoskopischen Antireflux-Verfahren im untersuchten Kollektiv noch nicht als ernsthafte Behandlungsalternative durchgesetzt haben. Die Gründe dafür sind sicher vielfältig und gewiss nicht ausschließlich auf die persönliche Erfahrung mit häufig nicht so günstigen therapeutischen Ergebnisse zurückzuführen. Zudem ist zu bemerken, dass die wenigen Ärzte, die mit EARPs Erfahrung hatten, diese nur in einem sehr begrenzten Umfang eingesetzt hatten, dieses wiederum mit schlechten Ergebnissen begründend.

Ein weiterer Grund für die mangelnde Akzeptanz der EARPs ergab sich aus folgender Stellungnahme: „Aufgrund der derzeitigen Datenlage gibt es keine guten Indikationen

für endoskopische Verfahren zur Behandlung von Sodbrennen.“, welche im letzten technischen Review der American Gastroenterological Association (AGA) zum Einsatz von endoskopischen Antireflux-Verfahren verfasst wurde. In der Umfrage schlossen sich 82% der Ärzte dieser Stellungnahme an.

Dies ist ein deutlicher Beleg für die bestehende Skepsis gegenüber dem Einsatz der derzeit verfügbaren Antireflux-Verfahren auf Seiten der befragten Ärzte. Persönliche schlechte Erfahrungen in der Anwendung als eine mögliche Erklärung lassen sich jedoch nur auf ein Viertel der befragten Ärzte anwenden. Die verbliebenen 74% vertreten die Meinung nicht als Ergebnis eigener praktischer Erfahrung mit EARPs. Ihr eher restriktives Verhalten bezüglich EARPs als optionale Behandlungsstrategie bei Refluxkrankheit kann auch durch die Thematisierung der Unzulänglichkeiten der EARPs in der Fachliteratur begründet sein. Unzureichende Behandlungserfolge und Komplikationen beim Einsatz von EARPs wurden weithin berichtet. So fand Lee 2005 für keines der damals verfügbaren Antireflux-Verfahren überzeugende Daten, welche die Wirksamkeit belegen würden. Hogan 2006 kam in einem klinischen Review zu dem Schluss, dass der Einsatz von EARPs aufgrund mangelnder Wirksamkeit und fraglicher Sicherheit für die Patienten in der klinischen Praxis vorerst einzustellen sei. Pace 2008 schreibt weiterhin, dass keines der Antirefluxverfahren seine Versprechen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit, Kostengünstigkeit, dauerhafter Wirksamkeit und möglicherweise Reversibilität gehalten hätte.

Ein weiterer Kritikpunkt in der Fachliteratur ist, dass der Großteil der EARPs zur klinischen Anwendung zugelassen wurde, bevor ihre Wirksamkeit und Sicherheit in kontrollierten Studien hinreichend belegt wurden (Shaheen 2005). Verfahren, die zugelassen wurden, nachdem sie in nicht randomisierten Studien ohne Kontrollarm zunächst gute subjektive Ergebnisse erbrachten (Filipi 2001, Triadafilopoulos 2002, Johnson 2003), konnten diese Ergebnisse in randomisierten kontrollierten Studien nicht wiederholen beziehungsweise keine objektive Verbesserung der Säurebelastung nachweisen oder sie verursachten in der, möglicherweise verfrühten, klinischen Anwendung zum Teil schwere Komplikationen (Montgomery 2006, Corley 2003, Wong 2005). Der wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit neuer EARPs hatte auch für das untersuchte Ärztekollektiv eine wesentliche Bedeutung. So wurde der subjektive oder objektive Nachweis der Wirksamkeit neuer EARPs in kontrollierten Studien auch von 93% der befragten Ärzte als Grundvoraussetzung für ihren möglichen Einsatz in der täglichen Praxis genannt. Letztendlich waren jedoch nur 30% der befragten Ärzte der

Ansicht, dass neue Verfahren und Verbesserungen der Methodik wahrscheinlich zu besseren und haltbareren Ergebnissen führen werden, als vorherige Antireflux-Verfahren.

Obwohl diese Zahlen nahe legen, dass bei den Ärzten bezüglich der EARPs die Skepsis gegenüber dem Optimismus überwiegt, gab die Mehrzahl der Ärzte an, unter geeigneten Umständen Patienten für weitere Studien vermitteln zu wollen. Die Tatsache, dass ein Drittel der befragten Ärzte grundsätzlich bereit wäre, Patienten für eine TIF-Behandlung zu vermitteln, lässt sich schwer mit der Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten in Einklang bringen. Mögliche Erklärungen hierfür wären, dass diese Ärzte tatsächlich zu wenige geeigneten Patienten in ihrem Patientenpool hatten oder dass sie nicht in der Lage waren, solche Patienten für die Teilnahme an der Studie zu motivieren.

Knapp die Hälfte der Ärzte gab an, nach Erhalt ausführlicherer Informationen zu der neuen Behandlungsmethode zur Vermittlung von Patienten bereit zu sein. Eine eingehendere Information der Ärzte hätte möglicherweise zu einer erfolgreicher verlaufenden Patientenrekrutierung geführt.

#### **4.5. Perspektiven**

Die Transorale Inzisionslose Fundoplikation ist ein endoskopisches Antireflux-Verfahren der zweiten Generation. Es ist das zweite Verfahren, das auf der Schaffung transmural fixierter Plikationen basiert. Das erste Verfahren, das dieses Prinzip angewandt hat, der NDO-Plicator, war eines der ersten EARPs, welches in einer kontrollierten Studie neben einer subjektiven Symptomverbesserung auch eine objektive Verminderung der Säurebelastung des Ösophagus bewirkte (Rothstein 2006). Nichtsdestoweniger ist der Hersteller NDO-Surgical in Konkurs gegangen und der NDO-Plicator nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

In der zuletzt durchgeführten Multicenterstudie von Cadière 2008 erbrachte das TIF-Verfahren vergleichbar gute Ergebnisse. Es wurde bei 73% der behandelten Patienten eine mindestens 50%-ige Verbesserung ihrer HRQL-Werte nachgewiesen und bei 37% der Patienten normalisierten sich die ösophagealen pH-Werte (Cadière 2008). Es traten jedoch auch Komplikationen auf. Es kam zu zwei Ösophagusperforationen beim Einführen des Gerätes und zu einer intraluminalen Blutung bei der Fixierung einer Plikation (Cadière 2008). Es liegen jedoch keine ausreichenden Informationen darüber vor, ob diese Komplikationen Folge der unzureichenden Sicherheit des Verfahrens

selbst waren, ob sie durch die Anwendung in den Händen eines nicht hinreichend geübten Behandlers auftraten. Die Erfahrung mit der Akzeptanz und Marktfähigkeit vorhergehender EARP-Verfahren lässt vermuten, dass das Auftreten derartiger Komplikationen, unabhängig von ihrem medizinischen Hintergrund, die Entwicklung der TIF zu einer weithin akzeptierten Form der GERD-Therapie negativ beeinflussen könnte. Es bleibt abzuwarten, ob die TIF ihre Wirksamkeit und Sicherheit in kontrollierten Studien belegen kann. Die nächste Generation des TIF-Verfahrens ist bereits in Entwicklung und könnte möglicherweise durch verbesserte technische Aspekte (geringer Durchmesser des Gerätes und erhöhte Flexibilität) zu einem geringeren Risiko und/oder besseren Ergebnissen führen.

Viele EARPs der nächsten Generation sind noch in der präklinischen Erprobung. So werden die endoskopischen Plikationstechniken durch das neue Verfahren SRS<sup>TM</sup> (Medigus) weiterentwickelt, während mit dem ARD<sup>TM</sup> (Syntheon) ein neues Implantationsverfahren in der Erprobung ist (Pace 2008). Wie lässt sich also sicherstellen, dass diese Verfahren eine reelle Chance haben, sich als Alternative zur klassischen GERD- Behandlung zu bewähren?

Zuerst sollte genau überlegt werden, welches Patientenklientel die Zielgruppe der neuen Verfahren ist. Eventuell sollten dann die Rekrutierungsmechanismen für EARP-Studien überdacht werden. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien sollten zwar weiterhin verwendet werden, um Risiken zu minimieren und Erfolgchancen neuer Verfahren zu erhöhen, jedoch sollten sie mögliche Indikationserweiterungen in Abhängigkeit von technischen Verbesserungen überdacht werden. So wäre zum Beispiel zu prüfen, ob ein Eingriff unter allgemeiner Anästhesie notwendig ist, oder ob eine Sedierung wie bei vielen anderen EARPs für das neue TIF-Verfahren ausreichend ist. Mit den oben beschriebenen Neuerungen des Verfahrens liegt dies möglicherweise in naher Zukunft. Für multimorbide und/oder ältere Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko wäre ein minimalinvasiver nicht chirurgischer Eingriff eine wichtige Alternative, denn ob bei Anwendung einer Vollnarkose der mögliche Nutzen des Eingriffes das Risiko übersteigt, ist fraglich.

Patienten, die für die Anwendung von EARPs grundsätzlich geeignet sind, sollten eigentlich unter Betrachtung der hohen Prävalenz der GERD in ausreichender Zahl vorhanden sein. Es wird ohne die Mithilfe der behandelnden Ärzte jedoch schwer möglich sein, diese Patienten für derartige Verfahren zu rekrutieren, sei es zu Studienzwecken oder in der klinischen Anwendung. Daher ist es nötig, das verlorene

Vertrauen der Ärzteschaft in den zukünftigen Nutzen endoskopischer Antireflux-Verfahren wiederherzustellen. Der wichtigste Schritt hierzu ist sicherlich die gründliche Evaluierung des Verfahrens. Die bisherige Praxis war, Verfahren auf den Markt zu bringen, nachdem in nicht kontrollierten Studien mit einem kurzem Follow-up subjektive Symptomverbesserungen nachgewiesen wurden. Die mangelnde objektive Wirksamkeit trat daher oft erst nach der klinischen Einführung zu Tage. Der Nachweis subjektiver und objektiver Behandlungserfolge von EARPs in kontrollierten Studien wird daher notwendig sein die Mehrheit der behandelnden Ärzte zu überzeugen, diese Verfahren auch anzuwenden.

Ein weiteres Problem ist das Auftreten schwerer Komplikationen, die zum Teil zum Tod von Patienten geführt haben. Das Enteryx-Verfahren wurde deshalb vom Markt genommen. Eine gründlichere präklinische Testung hätte möglicherweise das Risiko derartiger Vorkommnisse vor der Zulassung aufdecken können. Möglich wäre jedoch, dass derartige Komplikationen wegen mangelnder Erfahrung und Übung der anwendenden Ärzte auftraten und nicht in einer mangelnden Sicherheit des Verfahrens selbst begründet sind. Eine effektive Qualitätskontrolle der Anwender ist daher ebenfalls notwendig, damit ein möglicherweise vielversprechendes Verfahren von den Herstellern nicht aus Angst vor Regressansprüchen voreilig vom Markt genommen werden muss.

#### **4.6. Fazit**

Für den zukünftigen Erfolg endoskopischer Antireflux-Verfahren und für ihre Einführung in den medizinischen Alltag wird von entscheidender Bedeutung sein, inwieweit die Skepsis von Ärzten und Patienten durch eine gründliche präklinische Testung in kontrollierten Studien abgebaut werden kann.

Nichtsdestoweniger scheint es derzeit, dass trotz hoher Prävalenz (10- 20%) der gastroösophagealen Refluxkrankheit die Zahl der tatsächlich für EARP-Verfahren geeigneten Patienten, auch bei Modifizierung der strengen Ein- und Ausschlusskriterien, deutlich niedriger als erwartet ist.

## 5. Zusammenfassung

Etablierte Therapieformen der gastroösophagealen Refluxkrankheit sind eine medikamentöse Behandlung mit Protoneninhibitoren und die Durchführung eines operativen Eingriffes, einer Fundoplikation. Als Alternativen wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl endoskopischer Antireflux-Verfahren (EARPs) entwickelt, welche sich jedoch in der Mehrzahl nicht durchsetzen konnten. Ein endoskopisches Antireflux-Verfahren der zweiten Generation, die TIF, wurde zuletzt in einer Multicenterstudie evaluiert, zu welcher die gastroenterologische Abteilung des Virchow-Klinikums der medizinischen Fakultät der Charité Berlin einen Beitrag leistete. Im Rahmen der Patientenrekrutierung stellte sich heraus, dass nur wenige Ärzte bereit waren, Patienten für diese Studie zu vermitteln, und dass der Großteil der letztendlich hauptsächlich über Zeitungsannoncen rekrutierten Patienten bei strenger Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte.

Um mögliche Barrieren für die erfolgreiche Gewinnung von Patienten für neuartige endoskopische Antireflux-Verfahren zu identifizieren, wurde die Rekrutierungsphase dieser klinischen Studie systematisch analysiert. Hierzu wurden Patientenangaben und Untersuchungsergebnisse systematisch aufgearbeitet, Fragebögen zum Thema an zuweisende Ärzte verschickt und eine Literaturrecherche zu etablierten Ein- und Ausschlusskriterien in anderen Studien zu EARPs durchgeführt.

Es stellte sich heraus, dass lediglich 10% der interessierten Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnte. Es wurden 83% der Patienten über Zeitungsannoncen rekrutiert von den restlichen 17% wurde mehr als die Hälfte aus dem eigenen Institut überwiesen. Die häufigsten Ausschlusskriterien waren mangelndes Ansprechen der Symptomatik auf PPI- Einnahme (37%), keine vorherige PPI- Einnahme (20%), eine atypische Symptomatik (18%) und große Hiatushernien (17%). Die in der Studie verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien deckten sich größtenteils mit den in anderen EARP- Studien verwendeten Kriterien. Seltener verwandte Kriterien führten in der Studie nur bei sehr wenigen Patienten zum Studienausschluss. Knapp die Hälfte (49%) der Patienten verzichtete nach ausführlicher Information von vornherein auf eine Studienteilnahme.

Die Mehrzahl der befragten Ärzte hatte keine oder schlechte Erfahrungen mit der Anwendung von EARPs. Es sahen 83% der befragten Ärzte derzeit keine guten

Indikationen für den Einsatz endoskopischer Antireflux-Verfahren und lediglich 30% der Ärzte waren der Ansicht, dass zukünftige EARPs bessere Ergebnisse erbringen werden als die bisher entwickelten. Als wesentliches Kriterium für einen eventuellen Einsatz von EARPs in ihrer Praxis gaben 89% der Ärzte einen Nachweis der Wirksamkeit in kontrollierten Studien an.

Barrieren für eine erfolgreiche Rekrutierung von Patienten für den Einsatz von EARPs sind strenge Ein- und Ausschlusskriterien, und Skepsis gegenüber EARPs auf Seiten von Ärzten und Patienten. Mögliche Maßnahmen, um diese Barrieren abzubauen, sind die Ausweitung der Ein- und Ausschlusskriterien von EARPs zur Erleichterung der Patientenrekrutierung sowie der wissenschaftliche Nachweis der Effektivität und Sicherheit endoskopischer Antireflux-Verfahren in hochqualitativen kontrollierten Studien, um das Vertrauen von Ärzten und Patienten wiederzugewinnen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abou-Rebyeh H, Hoepffner N, Rösch T et al. Long-term failure of endoscopic suturing in the treatment of gastroesophageal reflux: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2005; 37:213-6.
2. Ahlawat SK, Novak DJ, Williams DC et al. Day-to-day variability in acid reflux patterns using the BRAVO pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(1):20-4.
3. Al-Sabbagh G, Wo JM. Supraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis.* 1999 Jul;10(3):113-9.
4. Anvari M, Bamehriz F. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with body mass index  $\geq 35$ . *Surg Endosc.* 2006 Feb;20(2):230-4. Epub 2005 Dec 6.

5. Apaydin N, Uz A, Elhan A et al. Does an anatomical sphincter exist in the distal esophagus? *Surg Radiol Anat.* 2008 Feb;30(1):11-6. Epub 2007 Nov 8.
6. Arts J, Lerut T, Rutgeerts P et al. A one-year follow-up study of endoluminal gastroplication (Endocinch) in GERD patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2005 Feb;50(2):351-6.
7. Ashburn TT, Gupta MS. The GERD market. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:277-8.
8. Becher A, El-Serag HB. Mortality associated with gastroesophageal reflux disease and its non-malignant complications: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):645-53. Review.
9. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP et al. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;230:35-9. Review.
10. Bouvy N, Witteman B, VanDam R et al. Esophyx Endoluminal Fundoplication (ELF) for the Treatment of GERD. *Surgical Endoscopy* 2007. Vol 21:S315. (Abstract)
11. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R et al. Air swallowing, belching, and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1721-6. Epub 2006 Jun 30.
12. Cadière GB, Rajan A, Rqibate M et al. Endoluminal fundoplication (ELF)-- evolution of EsophyX, a new surgical device for transoral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15(6):348-55.
13. Cadière GB, Rajan A, Germay O et al. Endoluminal fundoplication by a transoral device for the treatment of GERD: A feasibility study. *Surg Endosc.* 2008 Feb;22(2):333-42. Epub 2007 Dec 11.

14. Cadière GB, Buset M, Muls V et al. Antireflux Transoral Incisionless Fundoplication Using EsophyX: 12-Month Results of a Prospective Multicenter Study. *World J Surg.* 2008 Apr 30. [Epub ahead of print]
15. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999 May-Jun;3(3):292-300.
16. Chadalavada R, Lin E, Swafford V et al. Comparative results of endoluminal gastroplasty and laparoscopic antireflux surgery for the treatment of GERD. *Surg Endosc.* 2004; 18(2):261-5.
17. Chen YK, Raijman I, Ben-Menachem T et al. Long-term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* 2005 May;61(6):659-67.
18. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug 15;22(4):331-42.
19. Cipolletta L, Rotondano G, Dughera L et al. Delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction (Stretta procedure) for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2005; 19(6):849-53.
20. Corley DA, Katz P, Wo JM et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003; 125(3):668-76.
21. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1991 Sep;1(3):138-43.
22. Delattre JF, Avisse C, Marcus C et al. Functional anatomy of the gastroesophageal junction. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):241-60.

23. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-7.
24. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):190-200.
25. Devière J, Costamagna G, Neuhaus H et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial. *Gastroenterology*. 2005; 128(3):532-40.
26. DiBaise JK, Brand RE, Quigley EM. Endoluminal delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction in uncomplicated GERD: efficacy and potential mechanism of action. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(4):833-42.
27. Domagk D, Menzel J, Seidel M et al. Endoluminal gastroplasty (EndoCinch) versus endoscopic polymer implantation (Enteryx) for treatment of gastroesophageal reflux disease: 6-month results of a prospective, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3):422-30.
28. Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA Institute technical review on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2006 Oct; 131:1315-36.
29. Fass R. The Pathophysiological Mechanisms of GERD in the Obese Patient. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2300-6. Epub 2008 Jul 29.
30. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(4):416-22.

31. Fockens P, Bruno MJ, Gabbrielli A et al. Endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease: multicenter study of the Gatekeeper Reflux Repair System. *Endoscopy*. 2004 Aug;36(8):682-9.
32. Frank L, Kleinman L, Ganoczy D et al. Upper gastrointestinal symptoms in North America: prevalence and relationship to healthcare utilization and quality of life. *Dig Dis Sci*. 2000 Apr;45(4):809-18.
33. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;20(1):26-9.
34. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):719-32. Review.
35. Grande L, Lacima G, Ros E et al. Dysphagia and esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux are corrected by fundoplication. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Feb;13(1):11-6.
36. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11;323(7308):334-6. No abstract available.
37. Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R et al. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 15;78(4):483-8.
38. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc*. 1996 Nov;44(5):541-7.
39. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):668-85.

40. Ho KY. Gastroesophageal reflux disease in Asia: a condition in evolution. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;23(5):716-22.
41. Hogan WJ. Clinical trials evaluating endoscopic GERD treatments: is it time for a moratorium on the clinical use of these procedures? *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3):437-9.
42. Houston H, Khaitan L, Holzman M et al. First year experience of patients undergoing the Stretta procedure. *Surg Endosc*. 2003; 17(3):401-4.
43. Iqbal A, Salinas V, Filipi CJ. Endoscopic therapies of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(17):2641-2655.
44. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992 Sep;87(9):1102-11.
45. Jobe BA, O'Rourke RW, McMahon BP et al. Transoral endoscopic fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 2008;248:69-76.
46. Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J et al. Endoscopic implantation of enteryx for treatment of GERD: 12-month results of a prospective, multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(9):1921-30.
47. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006 May 8;166(9):965-71. Review.
48. Kang MS, Park DI, Oh SY et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;22(10):1656-61.

49. Kilmer G, Roberts H, Hughes E et al. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas--Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008 Aug 15;57(7):1-188.
50. Kim GH, Kang DH, Song GA et al. Gastroesophageal flap valve is associated with gastroesophageal and gastropharyngeal reflux. *J Gastroenterol.* 2006 Jul;41(7):654-61.
51. Kraemer SJ, Kozarek RA, Carter BJ et al. Exophyx™ Endoluminal Fundoplication for the Treatment of Severe Chronic GERD: Novel Approach for Valvuloplasty Demonstrated in an Animal Model. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006. Vol.63: AB242. (Abstract)
52. Lee TJ, Kahrilas PJ. Endoluminal therapy for gastroesophageal reflux disease: is the evidence for efficacy any stronger? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Jun;7(3):202-6. Review.
53. Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P et al. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1979 Jan;76(1):31-8.
54. Lim SL, Goh WT, Lee JM et al. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: longitudinal study in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jul;20(7):995-1001.
55. Liu JJ, Carr-Locke DL, Lee LS et al. Endoluminal gastroplication for treatment of patients with classic gastroesophageal reflux symptoms and borderline 24-h pH studies. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(7):615-20.
56. Lutfi RE, Torquati A, Kaiser J et al. Three year's experience with the Stretta procedure: did it really make a difference? *Surg Endosc.* 2005; 19(2):289-95.

57. Madan AK, Ternovits CA, Tichansky DS. Emerging endoluminal therapies for gastroesophageal reflux disease: adverse events. *Am J Surg* 2006;192:72-5.
58. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q et al. Endocinch therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a one year prospective follow up. *Gut*. 2003; 52(1):34-9.
59. Meining A, Driesnack U, Classen M et al. Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in Germany. *Z Gastroenterol*. 2002 Jan;40(1):15-20.
60. Mishima I, Adachi K, Arima N et al. Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Sep;40(9):1005-9.
61. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):924-32. Review. No abstract available.
62. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006 Jun 24;367(9528):2086-100. Review.
63. Foroutan M, Doust HM, Jodeiri B et al. Relevance of ineffective esophageal motility with erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol*. 2008 Mar-Apr;27(2):58-61.
64. Montgomery M, Håkanson B, Ljungqvist O et al. Twelve months' follow-up after treatment with the EndoCinch endoscopic technique for gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41(12):1382-9.

65. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol.* 2005 Apr-Jun;42(2):122-7. Epub 2005 Aug 24.
66. Morgenthal CB, Lin E, Shane MD et al. Who will fail Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. *Surg Endosc* 2007; 21:1978-84.
67. NISSEN R. [A simple operation for control of reflux esophagitis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1956 May 18;86(Suppl 20):590-2. German.
68. Noar MD, Lotfi-Emran S. Sustained improvement in symptoms of GERD and antisecretory drug use: 4-year follow-up of the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65(3):367-72.
69. Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany--results from a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1601-5.
70. O'Boyle CJ, Watson DI, DeBeaux AC et al. Preoperative prediction of long-term outcome following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg.* 2002 Jul;72(7):471-5.
71. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5):584-8. Review.
72. Pace F, Costamagna G, Penagini R et al. Review article: endoscopic antireflux procedures - an unfulfilled promise? *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 1;27(5):375-84. Epub 2007 Dec 20. Review.
73. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C et al. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct;102(10):2128-34. Epub 2007 Jun 15.

74. Pleskow D, Rothstein R, Lo S et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(6):643-9.
75. Power C, Maguire D, McAnena O. Factors contributing to failure of laparoscopic Nissen fundoplication and the predictive value of preoperative assessment. *Am J Surg* 2004; 187:457-63.
76. Rath HC, Timmer A, Kunkel C et al. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: Impact of level of experience. *Gastrointest Endosc.* 2004 Jul;60(1):44-9.
77. Reymunde A, Santiago N. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4-year follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65(3):361-6.
78. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):609-31. Review.
79. Richards WO, Scholz S, Khaitan L et al. Initial experience with the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2001; 11(5):267-73.
80. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb 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; 40:275-85.
81. Rothstein R, Filipi C, Caca K et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology.* 2006; 131:704-12.

82. Rothstein RI. Endoscopic therapy of gastroesophageal reflux disease: Outcomes of the randomized-controlled trials done to date. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:594-602.
83. Safety Alert from Boston Scientific. (Accessed August 10 2008 at <http://www.fda.gov/cdrh/psn/safetyalert-bostonscientific.pdf>)
84. Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2380-6. Epub 2008 Jan 17.
85. Schiefke I, Neumann S, Zabel-Langhennig A et al. Use of an endoscopic suturing device (the "ESD") to treat patients with gastroesophageal reflux disease, after unsuccessful EndoCinch endoluminal gastroplication: another failure. *Endoscopy*. 2005 Aug;37(8):700-5.
86. Schiefke I, Zabel-Langhennig A, Neumann S et al. Long term failure of endoscopic gastroplication (EndoCinch). *Gut*. 2005; 54:752-8.
87. Schumacher B, Neuhaus H, Ortner M et al. Reduced medication dependency and improved symptoms and quality of life 12 months after enteryx implantation for gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Mar;39(3):212-9.
88. Schwartz MP, Smout AJ. Review article: The endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Dec;26 Suppl 2:1-6. Review.
89. Shaheen NJ. Raising the bar in studies of endoscopic anti-reflux procedures. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):779-82. Review.
90. Stein HJ, Liebermann-Meffert D, DeMeester TR et al. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery*. 1995 Jun;117(6):692-8.

91. Schwartz MP, Wellink H, Gooszen HG et al. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised, sham-controlled trial. *Gut*. 2007; 56(1):20-8.
92. Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q et al. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut*. 2003; 52(4):479-85.
93. Thor KB, Hill LD, Mercer DD, Kozarek RD. Reappraisal of the flap valve mechanism in the gastroesophageal junction. A study of a new valvuloplasty procedure in cadavers. *Acta Chir Scand*. 1987 Jan;153(1):25-8.
94. Tintillier M, Chaput A, Kirch L et al. Esophageal abscess complicating endoscopic treatment of refractory gastroesophageal reflux disease by Enteryx injection: a first case report. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1856-8.
95. Torquati A, Houston HL, Kaiser J et al. Long-term follow-up study of the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2004; 18(10):1475-9.
96. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(2):149-56.
97. Tytgat GN, McColl K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 1;27(3):249-56. Epub 2007 Oct 31.
98. Vakil N. Epigastric pain in dyspepsia and reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3 Suppl 4:S16-21. Review.

99. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.
100. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus*. 2007;20(2):130-4.
101. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996 Aug;77(2):217-22.
102. Wong RF, Davis TV, Peterson KA. Complications involving the mediastinum after injection of Enteryx for GERD. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:753-6.
103. Wong WM, Lai KC, Lam KF et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):595-604.
104. Yourd PL, Emmanuel AV, Gould S et al. The EsophyX Endoluminal Fundoplication Device for GERD: The First Patients from the United Kingdom. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007. Vol. 65:284. (Abstract)
105. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):237-49. Epub 2008 Jun 12. Review.

## Abkürzungverzeichnis

EARP	endoscopic anti-reflux-procedure
FDA	Federal Drug Association
GERD	gastroesophageal reflux disease
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	Protonen-Kalium-ATPase
HRQL	health related quality of life
LA-Klassifikation	Los Angeles-Klassifikation
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
MUSE	Metaplasie-Ulkus-Strikturerosion
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RCT	randomized controlled trial
TIF	Transoral Incisionless Fundoplication
UÖS	unterer Ösophagussphinkter

## Danksagung

Ich danke insbesondere Herrn Professor T. Rösch für die Vergabe des Themas und für die Unterstützung beim Zustandekommen dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. A. Eckardt für seine engmaschige Betreuung und seine Bereitschaft, mich jederzeit bei auftretenden Fragen und Problemen kurzfristig beratend zu begleiten.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Hofmann und Frau Öncül, die jederzeit freundlich meine Zusammenarbeit mit Herrn Professor Rösch koordinierten.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die bei der Erstellung der Arbeit während des Studiums stets für mich da war.

# Erklärung

„Ich, Gernot Pinnow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: [Barrieren bei der Rekrutierung für ein neues endoskopisches Antirefluxverfahren: Analyse von Arzt- und Patientenfaktoren.] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**