

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Endoskopische Entwicklung der Refluxerkrankung
(5 Jahres Follow-Up)

Endoscopic development of refluxdisease
(5 year follow-up)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gisele Josephine Godzick-Njomgang
aus Nkongsamba

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt/Abstract	
1.1	Abstrakt	- 5 -
1.2	Abstract	- 7 -
2	Einleitung	- 9 -
2.1	Definition, Einteilung und Pathophysiologie	- 10 -
2.1.1	Definition und Einteilung	- 10 -
2.1.2	Pathophysiologie	- 11 -
2.1.2.1	Die Speiseröhre	- 11 -
2.1.2.2	Pathomechanismen der GERD	- 12 -
2.2	Symptome	- 13 -
2.2.1	Typische Refluxsymptome	- 13 -
2.2.2	Atypische Refluxsymptome	- 14 -
2.2.3	Alarmsymptome	- 14 -
2.3	Diagnose, Klassifikation und Therapie	- 14 -
2.3.1	Diagnose	- 14 -
2.3.2	Klassifikation	- 17 -
2.3.3	Therapie	- 18 -
2.3.3.1	Allgemeine Maßnahmen	- 18 -
2.3.3.2	Medikamentöse Therapie	- 19 -
2.3.3.3	Interventionelle Therapie	- 21 -
2.3.3.3.1	Die endoskopischen Techniken	- 21 -
2.3.3.3.2	Chirurgische Therapie	- 21 -
2.4	Epidemiologie, Risikofaktoren und Kosten	- 21 -
2.4.1	Epidemiologie	- 21 -
2.4.1.1	Prävalenz	- 22 -
2.4.1.2	Inzidenz	- 23 -
2.4.2	Risikofaktoren	- 23 -
2.4.2.1	Genetik	- 23 -
2.4.2.2	Geschlecht	- 23 -
2.4.2.3	Alter	- 24 -

2.4.2.4	Lebensstil	- 24 -
2.4.2.5	Adipositas	- 24 -
2.4.2.6	Medikamente	- 25 -
2.4.2.7	Assoziation mit anderen Erkrankungen, sekundäre Refluxkrankheit	- 25 -
2.4.3	Kosten	- 26 -
2.5	Verlauf, Komplikationen, Überleitung zur Fragestellung	- 26 -
2.5.1	Natürlicher Verlauf	- 26 -
2.5.2	Komplikationen	- 26 -
2.5.2.1	Intraösophageale Komplikationen	- 27 -
2.5.2.2	Extraösophageale Komplikationen	- 27 -
2.5.2.3	Das Barrett-Ösophagus	- 28 -
2.5.3	Fragestellung	- 28 -
3	Methoden	- 29 -
3.1	Studiendesign und Population	- 29 -
3.1.1	Studiendesign	- 29 -
3.1.2	Studienpopulation	- 29 -
3.2	Untersuchungsmethode, Datenmanagement und statistische Auswertung	- 31 -
3.2.1	Untersuchungsmethode	- 31 -
3.2.1.1	GERD-Symptome	- 31 -
3.2.1.2	Lebensqualität	- 31 -
3.2.1.3	Endoskopie und Biopsie	- 32 -
3.2.1.4.a	Biopsie	- 32 -
3.2.1.4.b	Die Los-Angeles-Klassifikation	- 33 -
3.2.2	Statistische Auswertung	- 34 -
4	Ergebnisse	- 35 -
4.1	Das Patientenkollektiv am Anfang der ProGERD Studie	- 35 -
4.2	Endoskopische Analyse der Studienbevölkerung an der Baseline, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren	- 38 -
4.3	Einflussfaktoren der GERD-Progression	- 44 -
4.4	Relevante Variablen, die das Fortschreiten der	

	Refluxösophagitis beeinflussen	- 45 -
4.5	Teil des untersuchten Personenkreises, bei dem Veränderungen durch die ermittelten Faktoren registriert wurde	- 47 -
5	Diskussion	- 48 -
5.1	Verlauf der Refluxösophagitis	- 48 -
5.2	Stärken der Studie	- 51 -
5.3	Limitation der Studie	- 51 -
5.4	Uneinheitliches Ergebnis bei der GERD-Studie	- 52 -
6	Zusammenfassung und Perspektive	- 52 -
7	Literaturverzeichnis	- 56 -
8	Abkürzungsverzeichnis	- 70 -
9	Abbildungs- und Grafikverzeichnis	- 71 -
10	Tabellen- und Diagrammverzeichnis	- 72 -
11	Eidesstattliche Erklärung	- 73 -
12	Tabellarischer Lebenslauf	- 74 -
13	Danksagung	- 75 -

1. Abstrakt/Abstract

1.1 Abstrakt

Hintergrund:

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist mit seiner hohen Prävalenz und zunehmender Inzidenz eine der häufigsten Erkrankungen. Durch ihre Chronizität führt sie zur erheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen und Einschränkung der Lebensqualität. Diskussionen über Manifestationen und Verläufe der GERD sind Themen wissenschaftlicher Gespräche. Mithilfe von Daten aus der ProGERD-Studie (prospektive, multizentrische Kohortenstudie) wird die endoskopische und symptomatische Progression von GERD unter Routineversorgung ermittelt.

Methode:

Zum Studienbeginn wurden Patienten mit GERD-Symptomen nach der Indexendoskopie anhand der Los-Angeles-Klassifikation (LA Grad A-D) in zwei Gruppen aufgeteilt, NERD (ohne endoskopische nachweisbare Erosion) und ERD (mit endoskopisch nachweisbaren Erosionen). Je nach Beschwerdensymptomatik erfolgte eine Behandlung mit Esomeprazol für 2-8 Wochen. Nach erneuter endoskopischer Dokumentation begann die Follow-Up Phase. Heilung wurde als das Fehlen von ösophagealen Erosionen oder Ulzerationen und Symptommfreiheit definiert. Daten aus dem fünften Studienjahr (FUP5) wurden in dieser Arbeit bezüglich des endoskopischen Verlaufs der GERD ohne Barrett Ösophagus im Vergleich zur Baseline und zur FUP2-Erhebungen analysiert.

Ergebnisse:

Im Jahre 2000 nahmen 6215 Patienten, davon 3303 Männer und 2912 Frauen an der ProGERD Studie teil. Laut der Indexendoskopiedaten hatten 48% der Teilnehmer NERD. Von den 52% ERD-Patienten zeigten 43% leichte Ösophagitis des LA Grad A/B. 10% der Studienpopulation hatten eine schwere Ösophagitis des LA Grad C/D und 8% ein Barrett-Ösophagus.

Im fünften Studienjahr nahmen 2889 Patienten an der FUP5 teil, davon 54% Männer und 46% Frauen. Der Trend besteht nach fünf Jahren im Rückgang der Ösophagitis.

59,4% der Teilnehmer mit Ösophagitis der LA A/B und 49% mit Ösophagitis LA C/D zeigten nach fünf Jahren keine Erosionen. 39% der LA A/B und 9,9% der LA C/D zeigten keine Änderung. Nur 2,6% der Teilnehmer mit NERD oder LA A/B entwickelten nach 5 Jahren schweren Ösophagitis. Eine Progression zu LA A/B wurde bei 28,6% der NERD-Patienten registriert. Bei 70% der NERD-Patienten wurde keine Veränderung registriert.

50% der Patienten mit endoskopischer Heilungstendenz nahmen regelmäßig PPI. Die Heilungstendenz korrelierte mit Linderung der Beschwerdesymptomatik (RDQ-Score) um mehrere Punkte. Zusammenhänge zwischen GERD-Verlauf und Geschlecht, Familienanamnese, Erkrankungsdauer, Alter, BMI, Helicobacter-pylori, Nikotin- und Alkoholkonsum wurden nicht bestätigt.

Resümee:

Berücksichtigung der GERD-Symptome, PPI-Einnahme und die Los-Angeles-Klassifikation können ermöglichen, das GERD-Management zu optimieren. NERD und LA A/B sind meistens mit einem milderem GERD-Verlauf verbunden. GERD ist kein Kontinuum mit zeitgebener Progression. Erhebliche Bewegung zwischen NERD und LA A/B wurden beobachtet. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um das genaue Spektrum der GERD zu verstehen.

1.2 Abstract

Background:

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease with its high prevalence and increasing incidence. By their chronicity it leads to considerable utilization of resources and reduction of quality of life. Discussions about manifestations and outcomes of GERD are topics of scientific conversations. Using data from the ProGERD study (prospective, multicenter cohort study) is determined by endoscopic and symptomatic progression of GERD in routine care.

Methods:

Patients with GERD symptoms were divided to baseline after the index endoscopy based on the Los Angeles classification (LA grades A-D) in two groups NERD. (without endoscopic detectable erosion) and ERD (with endoscopically detectable erosions). Using the discomfort symptoms was treatment with esomeprazole for 2-8 weeks. The follow-up phase was started After repeated the endoscopic documentation. Cure was defined as the absence of esophageal erosions or ulcers and relief of symptoms. The endoscopic course of GERD without Barrett's esophagus from the FUP5 data was analyzed in comparison to the baseline and to FUP2 surveys.

Results:

In 2000 6215 patients, including 3303 men and 2912 women participated in the ProGERD study. In the index endoscopy data, 48% of participants had a NERD. From 52% of ERD patients showed 43% mild esophagitis LA grade A/B. 10% of the study population had a severe esophagitis LA grade C/D and 8% of Barrett's esophagus.

2889 patients participated in the FUP5, 54% of men and 46% women. The trend is here in the decline of esophagitis. 59.4% with esophagitis LA A/B and 49% with esophagitis LA C/D showed no erosions after five years. LA 39% of A/B, and 9.9% of LA C/D showed no change. Only 2.6% with NERD or LA A/B developed after 5 years of severe esophagitis. A progression to LA A/B was registered by 28.6% of NERD patients.

No change was registered In 70% of NERD patients.

50% of the patients showed endoscopic healing, regularly took PPIs. The healing tendency correlated with relief of symptomatology (RDQ score) at several points.

Correlations between GERD and gender, family history, disease duration, age, BMI, Helicobacter pylori, nicotine and alcohol consumption have not been confirmed.

Conclusion:

Consideration of GERD symptoms, PPI use and the Los Angeles classification may allow GERD management to optimize. NERD and LA A/B are mostly associated with milder GERD course. GERD is not a continuum with a given time progression. Considerable movement between NERD and LA A/B are observed. further studies are needed to understand the exact spectrum of GERD.

2. EINLEITUNG

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist eine der häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit einer deutlichen Zunahme in den letzten Jahrzehnten (33, 34, 35). Die Bedeutung der Erkrankung ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz, ihrer Einschränkung der Lebensqualität, ihres Spektrums an Symptomen, Komplikationen und Folgeerkrankungen für zahlreiche Fachdisziplinen und für die gesamte Bevölkerung von großer Relevanz (2). Die Prävalenz schwankt in den westlichen Ländern zwischen 10% und 20%. Die Erkrankung führt zu einer nicht unerheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen. Laut Ergebnissen einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, wurden im Jahre 2001 in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland allein für die Protonenpumpenblocker 230 Millionen € ausgegeben (27). Laut Anamnesedaten einer nordamerikanischen Studie, haben Patienten mit symptomatischen gastroösophagealen Reflux einen Arbeitsausfall von 10% (1).

Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit hat sich in den letzten 30 Jahren verzehnfacht (34). Die Ursache für die Zunahme der GERD ist unklar. Hierbei werden Umweltfaktoren, Lebensstil und Ernährung als Ursachen diskutiert. Als das Leitsymptom wird Sodbrennen bei über 75% der Patienten mit GERD beobachtet. Die Komplikationen der GERD reichen von Ösophagitis, Blutungen, Strikturen bis zur Entwicklung einer Barrett-Metaplasie mit intraepithelialer Neoplasie, die zur Entstehung eines Adenokarzinoms führen kann. Dazu kommen auch extraösophageale Komplikationen (wie Asthma, Aspirationspneumonie und Laryngitis).

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels fünfjähriger klinischer Beobachtung und endoskopischer Untersuchungen, die Entwicklung der Refluxerkrankung in einem Patientenkollektiv der ProGERD-Studie zu erfassen sowie die Faktoren, die den Verlauf der GERD beeinflussen können, zu ermitteln.

ProGERD steht für Clinical and endoscopic evaluation of the progression of the gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients successfully treated with esomeprazol as basis for epidemiological long-term follow-up.

2.1 Definition, Einteilung und Pathophysiologie

2.1.1 Definition und Einteilung

Zur Verbesserung des klinischen Managements von GERD Patienten war eine Vereinheitlichung der Definition, Klassifikation und den assoziierten Leiden erforderlich. Nach fast dreijähriger Arbeit haben 44 Experten aus 18 Ländern die Refluxerkrankung neu definiert (Montreal Definition und Klassifikation): GERD ist eine Erkrankung, die sich entwickelt, wenn Rückfluss von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht (56).

Ätiologisch wird zwischen primärer und sekundärer Refluxerkrankung unterschieden. Für die primäre Refluxerkrankung spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, wobei die Funktion des unteren Ösophagussphinkters eine entscheidende Bedeutung hat (24). Die sekundäre Refluxkrankheit ist durch organische Ösophaguserkrankungen oder Zustände gastraler Stase und Magenausgangsstenose bedingt.

Ein physiologischer Reflux tritt bei fast allen Menschen auf und wird durch Speichelneutralisation und Ösophagusclearance kompensiert.

Aus endoskopischer Sicht wird zwischen einer NERD (non erosive reflux disease) und einer ERD (erosive reflux disease) differenziert.

Eine NERD ist durch typische Refluxsymptome, eine eingeschränkte Lebensqualität und gleichzeitig durch Fehlen entzündlicher Veränderungen in der ösophagealen Mukosa charakterisiert (27, 99). NERD ist mit einem Anteil von 60% die häufigste Manifestationsform der Refluxkrankheit (27). Mit dem Elektronenmikroskop erkennt man, dass die interzellulären Räume erweitert sind und so das Eindringen des Mageninhalts in tiefere Zellschichten der Schleimhaut ermöglichen, was die vegetativen Nerven irritiert.

ERD ist durch endoskopisch nachweisbare Ösophagusläsionen gekennzeichnet. Hier besteht keine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und dem Ausmaß der Läsionen (27, 99). Bei beiden Formen gilt: der Leidensdruck wird im Wesentlichen durch die Beschwerden bestimmt (92),

Histologisch ist die Refluxerkrankung durch das Einwandern von neutrophilen Granulozyten in die Lamina propria der Ösophaguswand charakterisiert.

Der Barrett-Ösophagus als GERD-Komplikation stellt histologisch eine intestinale Zylinderzellmetaplasie dar, welche sich endoskopisch als lachsfarbenes Epithel von

dem weißen Plattenepithel des Ösophagus abgrenzt. Eine „Barrett-Schleimhaut“ ist ein Risikofaktor für die Entstehung des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus (36).

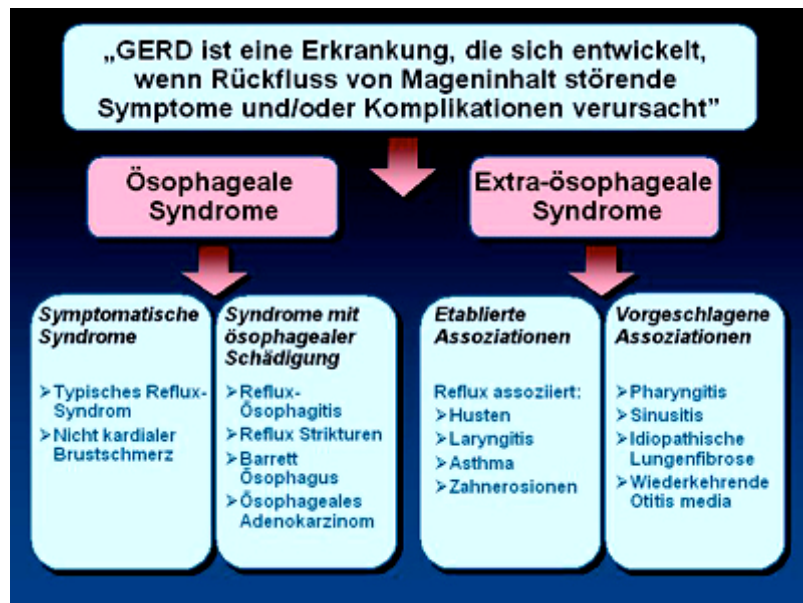


Abbildung 1: Definition und Einteilung gemäss Montreal Definition und Klassifikation (56)

2.1.2 Pathophysiologie

2.1.2.1 Die Speiseröhre

Als Bindeglied zwischen dem Mundrachenraum und dem Magen fördert die Speiseröhre durch wellenförmige Muskelkontraktion ihrer Wände die Nahrung in den Magen-Darm-Trakt. Im unteren Bereich der Speiseröhre ist eine Hochdruckzone, die den UÖS (unterer Ösophagussphinkter) bildet. Hier herrschen Ruhedrucke von 10 – 24 mmHg. Die im Ruhezustand bestehende Kontraktion des UÖS verhindert, dass Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt. Bei der Speiseröhrenperistaltik erschlafft der UÖS und erlaubt die Nahrungspassage. Unter normalen Bedingungen kommen transiente Erschlaffungsphasen vor, die durch Schluckakte und körperliche Aktivitäten ausgelöst werden. Bei der Refluxkrankheit treten diese Relaxationen gehäuft auf und sind häufiger vom Rückfluss von Mageninhalt begleitet (40).

Die Effizienz des UÖS hängt in erster Linie von folgenden Faktoren ab: dem Ruhedruck, der Länge des UÖS, der korrekten anatomischen Lage mit spitzem His-Winkel zwischen distalem Ösophagus und proximalem Magen sowie effektiver Kompression durch den Zwerchfellschenkel (15).

2.1.2.2 Pathomechanismen der GERD

Der pathologische Mechanismus drückt sich in dem gehäuften Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre durch Versagen des Verschlussmechanismus des UÖS aus, gefolgt von Schleimhautschäden und/oder klinisch auftretenden Beschwerden (15).

Verschiedene Pathomechanismen können alleine oder kombiniert zur Insuffizienz des UÖS führen:

1. Der Druck im Bereich des UÖS liegt zwischen 10 - 24 mmHg. Sinkt der Druck dauerhaft unter 6 - 4 mmHg besteht eine Insuffizienz des UÖS. Medikamente mit Substanzen wie β -2-Adrenerge, Benzodiazepine, Ca^{++} -Kanalblocker und Opiate können den Druck im UÖS vermindern und eine GERD fördern (41).
2. Morphologische Veränderung der Speiseröhrentopographie oder neurologische Defizite führen zur gestörten ösophagealen Peristaltik und zur Verlängerung der ösophagealen Clearance-Zeit. Sie beeinflussen die GERD-Entstehung (15, 16).
3. Häufig ist die Refluxkrankheit mit dem Vorliegen einer Hiatushernie kombiniert. Dabei versagt der Verschlussmechanismus des UÖS und das Risiko für das Auftreten einer GERD steigt (17).
4. Die Mechanismen der Speiseröhrenmukosa, toxischen Komponenten des zurückfließenden Saftes zu widerstehen, sind relativ unbekannt (18). Die Refluxerkrankung wird auch durch ein abgeschwächtes Reinigungs- und Neutralisationsvermögen von saurem Reflux infolge einer verminderten Speichel- oder Bikarbonatsekretion begünstigt (24, 25).
5. Die Sekretion der Epidermal Growth Factor (EGF) ist für die Protektion der Ösophagusschleimhaut und die Heilung von Läsionen von Bedeutung. Es wurde bei Refluxpatienten eine Verminderung der ösophagealen Sekretion von EGF sowie von transforming growth factor alpha beschrieben (40).
6. Gastrale Ursachen, wie Motilitätsstörungen des Magens, können für die Erkrankung verantwortlich sein. Die Magenentleerung ist bei ungefähr 40% der Patienten mit GERD verzögert (32).
7. Bei der Mehrheit der GERD-Patienten wird eine verlängerte Aussetzung des distalen Ösophagus zur Säure und zum Pepsin beobachtet (15, 19, 20). Die Kombination von Säure und Pepsin kann die Mukosabarriere so schädigen, dass eine

Protonendurchwanderung und histologische Veränderungen auftreten können (15).

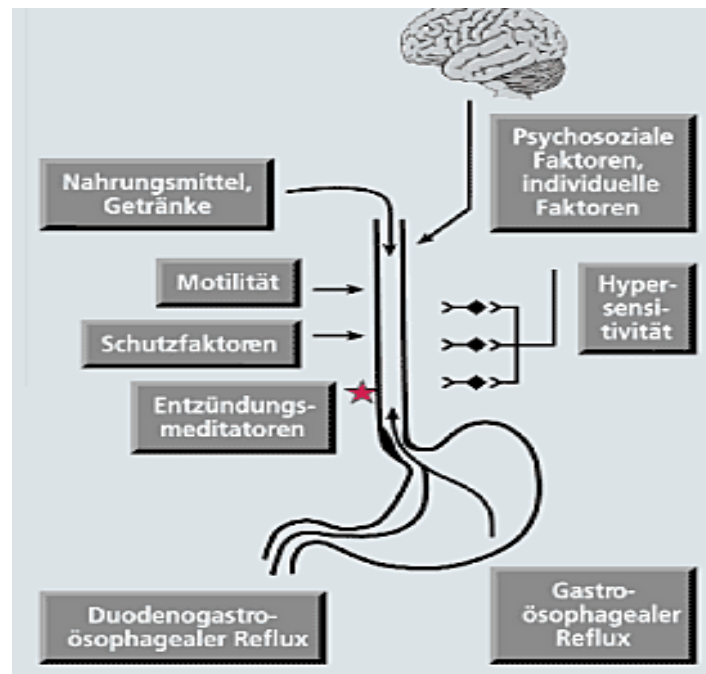


Abbildung 2: GERD-Genese: Pathomechanismen und Einflussfaktoren (40)

2.2 Symptome

Typische Refluxsymptome, auch ösophagealen Symptome genannt, werden von atypischen Symptomen, den extraösophagealen Symptomen und den Alarmsymptomen, differenziert. Spezifische Fragebögen, wie zum Beispiel der Reflux Disease Questionnaire (RDQ), haben den grundsätzlichen Vorteil einer standardisierten Symptomanalyse (43).

Die Häufigkeit der Symptome korreliert mit einem pH-Abfall in der Speiseröhre von pH 6 auf $< \text{pH } 4$ über > 1 Stunde/Tag. Der Schweregrad der Ösophagitis ist direkt proportional mit der Dauer des Säurekontaktes (26).

2.2.1 Typische Refluxsymptome

Sodbrennen, definiert als ein vom Epigastrium retrosternal aufsteigendes brennendes Gefühl und Säureregurgitation, definiert als ein Rückfluss von sauer schmeckendem

Mageninhalt, haben eine hohe diagnostische Spezifität; allerdings weisen nicht alle Refluxkranke diese Symptome auf (42).

Bei Patienten mit pathologischem, pH-metrisch objektivierten gastroösophagealen Säurereflux liegen in ca. 70% Sodbrennen und in ca. 60% Regurgitation vor (41). Wird Sodbrennen als das führende klinische Symptom angegeben, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit (> 75%) eine Refluxerkrankung vor. Auch individuelle Faktoren sind für das Empfinden von Sodbrennen bedeutsam. Patienten mit hypersensitivem Ösophagus verspüren Sodbrennen bereits während der physiologischen, postprandialen Refluxepisoden (40)

2.2.2 Atypische Refluxsymptome

Saurer Reflux kann über vago-vagale Reflexmechanismen und/oder Mikroaspiration von Mageninhalt atypische Symptome wie z. B. chronischer Husten, Räusperzwang, Asthma und Angina pectoris hervorrufen (43). Bei chronischer Laryngopharyngitis, Sinusitis, Zahnfleischerosionen und rezidivierenden Bronchopneumonien muss an extraösophageale Symptome sowie an Komplikationen der GERD gedacht werden.

Bemerkenswert ist, dass gerade die extraösophagealen Symptome häufig ohne typische Refluxbeschwerden einhergehen und so eine diagnostische Herausforderung darstellen (43).

2.2.3 Alarmsymptome

Zu den Alarmsymptomen zählen Dysphagie, Gewichtsverlust, Anämie, Bluterbrechen. Besonders wichtig ist die frühzeitige Endoskopie bei Alarmsymptomen oder sehr ausgeprägten Beschwerden (41).

2.3 Diagnose, Klassifikation und Therapie

2.3.1 Diagnose

Es gibt keinen Standardtest zur objektiven Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (44).

Die Diagnostik basiert auf einer gründlichen Untersuchung mit der Analyse der von den Patienten geschilderten Symptome und Lebensstile. Zur Sicherung der Diagnose stehen verschiedene Prozedere zur Verfügung.

Protonenpumpeninhibitoren

In der Therapie der Refluxösophagitis sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI) allen anderen Medikamenten wegen der effektiven Säuresekreteionshemmung überlegen (45, 46) und sind deswegen auch als diagnostischer Test für die gastroösophageale Refluxerkrankung eingesetzt worden (46). Eine Probetherapie von ein bis zwei Wochen hat sich in den entsprechenden Studien als geeignet erwiesen (51, 52).

Paul Moayyedi et. al. untersuchten 15 Studien, die sich mit der diagnostischen Präzision einer normal oder hoch dosierten PPI-Therapie innerhalb einer bis vier Wochen beschäftigten. Die Sensitivität lag bei 78%, aber die Spezifität war mit 54% im Vergleich zu einem 24-Stunden-pH-Monitoring niedrig.(44).

Vorteile der PPI-Diagnostik sind die einfache Durchführung und die geringen Kosten. Der Nachteil liegt in der hohen Placeboansprechrage, dem Zeitaufwand und der Tatsache, dass sie nicht erlaubt zwischen GERD und anderen Ursachen für Oberbauchbeschwerden, wie Magenerkulus, zu differenzieren. Sie ist daher als Diagnostikmethode allein nicht geeignet.

24-h-Ösophagus-pH-Metrie

Die pH-Metrie ermöglicht eine Quantifizierung der Säureexpositionszeit des unteren Ösophagus und erlaubt eine direkte Korrelation von spontan auftretenden Symptomen mit Refluxepisoden (15).

Hier wird mittels einer transnasal eingeführten pH-Sonde über 24 Stunden die Säureexposition der Ösophagusschleimhaut gemessen.

Der normale pH-Wert der Speiseröhre liegt bei 6 - 7. Eine GERD liegt vor, wenn der pH-Wert in der Speiseröhre unter 4 absinkt. Überschreitet das Absinken einen Anteil von 5,8% der Messdauer, wird es als pathologisch eingestuft.

Die 24-h-pH-Metrie kann eingesetzt werden, um bei Persistenz von Refluxbeschwerden unter adäquater PPI-Medikation eine ungenügende Säureblockade von einer inkorrekten NERD-Diagnose zu differenzieren (65, 47). Sie kann auch bei der Abklärung einer rekurrenten Refluxsymptomatik nach Antirefluxchirurgie sinnvoll

sein (67).

Die Sensitivität der 24-h-pH-Metrie wird oft überschätzt. Bei 25% der Patienten mit ERD und bei 33% der Patienten mit NERD muss mit quantitativ normalen Werten gerechnet werden. Die pH-Metrie hat aber angesichts der unangenehmen Aspekte für den Patienten und der hohen Kosten sowie beschränkten Verfügbarkeit klare Grenzen (44). Sie ist nicht geeignet, eine Refluxösophagitis zu diagnostizieren oder zu bestätigen (68).

Ösophagusmanometrie

Hier wird mittels Druckmessung die Motilität der Speiseröhre und die Funktion des oberen und unteren Ösophagussphinkters in Ruhe und beim Schlucken untersucht.

Die Ösophagusmanometrie kann im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Dysphagie und Brustschmerz sowie zur präoperativen weiterführenden Diagnostik hilfreich sein (54, 55). Sie wird häufig vor einer pH-Metrie durchgeführt, um die Lage des UÖS exakt zu bestimmen, damit die pH-Sonde korrekt platziert werden kann.

Es konnte bisher in keiner Untersuchung gezeigt werden, dass eine nachgewiesene Dysmotilität die Diagnose/Klassifizierung der GERD bzw. den therapeutischen Einsatz von Medikamenten signifikant beeinflusst (53).

Radiologische Verfahren

Sie waren vor der Einführung der Endoskopie und Manometrie die erste Wahl in der Diagnostik von Ösophaguserkrankungen. Heute noch haben sie einen Stellenwert in Situationen, in denen sich endoskopisch die Art, Lokalisation und Ausdehnung von Divertikeln oder Stenosen nicht eindeutig objektivieren lässt (41). Der Bariumschluck eignet sich nicht zur Diagnosestellung einer GERD, wohl aber zur Darstellung schwerer Ösophagitiden sowie von leichten Strikturen und Motilitätsstörungen der Speiseröhre (44).

Endoskopie

Sie ist als bildgebendes Verfahren die Methode der Wahl zur Erfassung der GERD und ermöglicht die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung ihres Schweregrades (2).

Dabei werden die Schleimhäute von Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm untersucht. Das Ausmaß der Ösophagitis kann hierbei von leichten

Schleimhautrötungen über Ulzerationen bis hin zu Komplikationen wie Blutungen oder Stenosen beziehungsweise Strikturen reichen (41). Bei Fehlen von Erosionen, Ulzera, Stenosen oder einer Barrett-Metaplasie ist die endoskopische Diagnose der GERD schwierig. Dies ist bei ca. 50% aller Patienten mit pH-metrisch nachgewiesener Refluxkrankheit der Fall (15). Daraus ergibt sich für die GERD eine Sensitivität der Endoskopie von nur etwa 50%. Die Spezifität bei Nachweis einer Ösophagitis oder eines Barrett-Ösophagus ist sehr hoch und liegt zwischen 90% und 95% (44).

Über den qualitativen Nachweis von Erosionen hinaus ist die Endoskopie besonders wertvoll im Grading der Ösophagitis sowie von Veränderungen unter Therapie (2, 27), da sie die Biopsieentnahme aus der gastroösophagealen Übergangsschleimhaut ermöglicht. Weitere Vorteile sind neben der Abklärung von Differentialdiagnosen und der Fotodokumentation die Tatsache, dass Erkrankungen wie Malignome, die von einer Frühtherapie profitieren, gleichzeitig ausgeschlossen werden können. Die Endoskopie allein ist aber nicht ausreichend geeignet, um eine NERD zu diagnostizieren.

2.3.2 Klassifikation

Für klinische Relevanz existieren nach Ausmaß der endoskopischen Schleimhautschädigungen drei gängige Klassifikationen: Die Klassifikation nach Savary-Miller, die Los-Angeles- und die MUSE-Klassifikation.

Die Savary-Miller-Klassifikation orientiert sich ebenso wie die Los-Angeles-Klassifikation an dem Ausmaß der Mukosaläsionen in der distalen Speiseröhre (2).

Die Los-Angeles-Klassifikation erscheint durch ihre einfache Beschreibung am praktikabelsten. Sie wird auch international häufig eingesetzt (26, 27). In dieser Arbeit kommt sie zum Einsatz und wird später im Abschnitt Methoden unter dem Punkt 2.2.2 eingehend beschrieben (siehe auch Seite 25-26).

Stadieneinteilung nach Savary & Miller

- Grad 0: Gastroösophagealer Reflux ohne Veränderung der Schleimhaut (NERD)
- Grad I: Einzelne oder mehrere isolierte erosive Epitheldefekte im Plattenepithel nahe der Epithelgrenze (Z-Linie).
- Grad II: Längsgestellte, nach proximal sich ausbreitende konfluierende Erosionen auf mehreren Längsfalten mit und/oder ohne Fibrinbelag

Grad III: Konfluierende Schleimhaut-Erosionen mit longitudinaler und ringförmiger Ausbreitung im Bereich des terminalen Ösophagus.

Grad IV: Komplikationen der Refluxösophagitis; Ulzerationen, peptische Stenose Strikturen, Zylinderepithel-Metaplasie mit und/oder ohne entzündliche Veränderungen

Stadieneinteilung der MUSE-Klassifikation (Metaplasie, Ulkus, Striktur und Erosion) nach Armstrong et al. (116).

Tabelle 1: Die MUSE-Klassifikation

Schweregrad	M(Metaplasie)	U (Ulcus)	S (Striktur)	E (Erosion)
0 Keine	0	0	0	0
1 gering	1 Streifen	Übergansulkus	>9mm.D	1 Faltenkuppe
2.Mäßig	>= 2 Streifen	Barrettulkus	<= 9 mm D	>=2Faltenkuppen
3 schwer	Zirkulär	junktionalem + Barrett-Ulcus	Striktur + Ösophagusverkürzung	Zirkumferente Erosionen

2.3.3 Therapie

Sowohl bei der NERD als auch bei der ERD orientieren sich Art und Dauer der Therapie vorwiegend an den Symptomen (27).

Der GERD-Verlauf wird durch wiederholte Rezidive geprägt und erfordert häufig eine lange Therapie. Die Therapie unterteilt sich in eine initiale und eine langfristige Behandlung. Sie soll zum Ziel haben, die Reduktion der Beschwerden bis zur Beschwerdefreiheit, die Heilung einer Ösophagitis, eine langfristige Remissionserhaltung, die Prävention von Komplikationen und die Optimierung der Lebensqualität unter Einhaltung der Kosteneffektivität (15, 69).

Mehreren Optionen stehen hierfür zur Verfügung. Dazu zählen allgemeine Maßnahmen, medikamentöse Therapien und chirurgische Therapien.

2.3.3.1 Allgemeine Maßnahmen

Zu den allgemeinen Maßnahmen zählen Anpassungen der Lebensgewohnheiten die

zum Ziel haben, Refluxbeschwerden zu reduzieren. Dazu zählen Schlafpositionen mit leicht erhöhtem Oberkörper, Vermeidung von voluminösen, fettreichen und zu späten abendlichen Mahlzeiten, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Einschränkung des Konsums von Substanzen wie Nikotin, Alkohol und Medikamenten wie Nitraten, Anticholinergika und Kalziumantagonisten, die den Druck im unteren Ösophagussphinkter senken.

Die Lebensstilveränderungen sind leicht durchzuführen, kostengünstig und können das Vorkommen von Refluxsymptomatik vermindern, zeigen aber bei der GERD Therapie keine größere Effektivität und gelten deshalb nicht als alleinige Therapieoptionen (27).

2.3.3.2 Medikamentöse Therapie

Bei den medikamentösen Therapien wird unterschieden zwischen filmbildenden Substanzen mit säureneutralisierender und säurehemmender Wirkung und motilitätsfördernde Arzneimitteln.

Protonenpumpenhemmer (PPI)

Als schwache Säuren bestehen PPI aus einem Benzimidazol- und einem Pyridin-Ring. Sie binden an die äußere Oberfläche der H⁺/K⁺-ATPasen, die das Lumen des sekretorischen Raumes der Parietalzellen des Magens auskleidet und führen zur ihrer aktiven und irreversiblen Hemmung.

Zur Behandlung der GERD ist eine Anhebung des Magen-pH-Wertes erforderlich (69). Die Heilung der Ösophagitis ist linear korreliert mit der Zeit pro Tag und mit pH-Werten über 4 im Magen (97). Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Refluxsymptomatik unter einer wirksamen PPI-Therapie binnen weniger Tage drastisch abnimmt (48, 49, 50).

Bei der NERD geht es bei der Therapie um die effiziente Symptombehandlung unter Berücksichtigung der Kosteneffektivität (101). Die Leitlinie der DGVS empfiehlt am Anfang eine Standardtherapie mit einem PPI über 4 Wochen (27). Danach erfolgt nach Auslassversuch eine patientenadaptierte Bedarfstherapie (27, 69).

Bei ERD wird eine leichte Ösophagitis mit einem PPI über 4 Wochen behandelt, anschließend erfolgt ein Auslassversuch. Langfristig kommen eine Bedarfstherapie, eine Intervalltherapie und in Einzelfällen eine Dauertherapie in Betracht (66,69). Bei schwerer Ösophagitis sollte über 8 oder in Einzelfällen sogar 12 Wochen mit PPI

behandelt werden (59,27). Im Anschluss empfiehlt sich eine Dauertherapie mit Versuch der Dosisreduktion (stepdown), orientiert am Beschwerdebild des Patienten (27). Bei Therapieversagen empfiehlt sich ein Wechsel auf ein potenteres Präparat oder eine Erhöhung der Tagesdosis, verteilt auf 2 (oder mehr) Einzelgaben (27, 59).

Extraösophageale Manifestationen der GERD lassen sich ebenfalls mit PPI therapieren (43). Die Therapie mit PPI führt zur deutlichen Besserung der Lebensqualität sowie zur endoskopisch gesicherten Reduktion und Abheilung der Läsionen (27). In Einzelfällen wurde als Nebenwirkung der PPI-Therapie ein Vitamin-B₁₂-Mangel beobachtet (100). Bei Langzeittherapie ist die regelmäßige Kontrolle der Vitamin-B₁₂-Konzentration zu empfehlen.

Histamin-H2-Rezeptorantagonisten

Durch Bindung an den H₂-Rezeptor auf den Parietalzellen im Magen reduzieren sie die histaminstimulierte Säureproduktion der Belegzellen. Die Gastrin und die Azetylcholin stimulierte Säureproduktion der Parietalzellen bleiben aktiv, was die Wirksamkeit der H₂-Rezeptorantagonisten beschränkt. Der Nachteil von Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten ist die Entwicklung einer Toleranz im Behandlungsverlauf. Die Heilung der GERD liegt hier zwischen 30 und 60% (27).

Wegen ihrer mangelnden Effektivität und der besseren Wirksamkeit der PPI-Therapie, hat die Bedeutung der Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten abgenommen.

Antazida Prostaglandine und Prokinetika

Antazida sind bei leichter Übersäuerung indiziert und wirken, indem sie die Protonenkonzentration des Magensaftes durch protonenbindende basisch-anorganische Wirkstoffe herabsetzen.

Unter Prostaglandine Wirkung wird die Bikarbonat- und Schleimsekretion des Magens gefördert. Sie werden zur Prävention von Magenschleimhautschäden bei Langzeiteinnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika eingesetzt.

Prokinetika erhöhen die Magen-Darm-Peristaltik. Dadurch wird die Verweilzeit des Speisebreis im Darm verkürzt. Prokinetika werden meist gegen Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. Die Leitlinien empfehlen die Verordnung eines Protonenpumpenhemmers, weil H₂-Blocker, ebenso wie die Monotherapie mit Prokinetika und Antazida, wegen der wesentlich schwächeren Wirksamkeit nicht zu befürworten sind (27).

2.3.3.3 Interventionelle Therapie

Bei der interventionellen Therapie wird zwischen endoskopischer und chirurgischer Therapie unterschieden. Das Ziel ist die Verbesserung der Barrierefunktion des UÖS und die gleichzeitige Korrektur der meistens vorliegenden Hiatushernien. Zur Anwendung kommen sie bei chronischen Refluxbeschwerden Grad III-IV, Progredienz trotz adäquater medikamentöser Therapie, High-Volume-Reflux, großer Hiatushernie, Patientenwünschen und/oder mangelnder Compliance.

2.3.3.3.1 Die endoskopische Techniken

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Methoden der endoskopischen Antirefluxtherapie entwickelt (109, 110, 111, 112). Neben endoskopischer Nahttechniken existieren auch Radiofrequenzbehandlungen, synthetische Injektionen und Implantationen.

2.3.3.3.2 Chirurgische Therapie

Hier wird mithilfe von Teilen des Magenfundus durch Manschettenbildung um den distalen Ösophagus der UÖS verstärkt. Nach Ausmaß und Lage der Manschettenbildung wird zwischen einer 360° Fundoplikatio nach Nissen-Rosetti und verschiedenen Formen der Hemiplikatio unterschieden. Die chirurgische Therapie wird auch häufig bei Motilitätsstörungen appliziert (95). Die besten operativen Therapieerfolge werden bei GERD-Patienten mit präoperativ gutem Ansprechen auf eine medikamentöse PPI-Therapie registriert (69).

Die Operation ist für die meisten GERD-Patienten keine endgültige Lösung, die Mehrzahl von ihnen muss im Verlauf der Erkrankung auf Medikamente zurückgreifen.

2.4. Epidemiologie, Risikofaktoren und Kosten

2.4.1 Epidemiologie

2.4.1.1 Prävalenz



Abbildung 3: Globale Variationen in der Prävalenz der gastroösophagealen Rückflusskrankheit, definiert als mindestens wöchentliches Sodbrennen und/oder Säure Regurgitation (9)

Die Prävalenzangaben für das Auftreten von Sodbrennen mindestens einmal pro Woche schwanken in der Bevölkerung westlicher Länder zwischen 10% und 20% (2). In einer in den USA 1997 durchgeführten schriftlichen Befragung hatten 59% der Befragten im vorangegangenen Jahr Sodbrennen oder Säureregurgitation, 20% sprachen von wöchentlichem Vorkommen von Sodbrennen und/oder von Säureregurgitation (3). Fast die Hälfte der Teilnehmer (42%) mit mindestens wöchentlichem Sodbrennen und/oder Säureregurgitation hatten ihre Symptome seit mehr als 10 Jahren und ein weiteres Fünftel (19%) zwischen 5 und 10 Jahren (4). In einer Studie in Großbritannien, die die genetischen Einflüsse der GERD bei Zwillingen untersuchte, berichteten 18% der Zwillingspaare über das wöchentliche Vorkommen von Sodbrennen und/oder Säureregurgitation im letzten Jahr (5).

Die Häufigkeit für das Auftreten von GERD ist in Asien im Vergleich zu Europa und Nordamerika sehr niedrig. Die Prävalenz für das wöchentliche Vorkommen von Sodbrennen und/oder saurem Aufstoßen lag in der Bevölkerung von Süd-China bei 6,2% (7). Mittels Telefonbefragung in Hongkong stellten Hu et al. fest, dass 4,8% der Einzelpersonen, die mindestens 18 Jahre alt waren, wöchentlich Sodbrennen und/oder Säure-Regurgitation hatten (8).

2.4.1.2 Inzidenz

Es gibt nur wenige Studien, die über die Inzidenz von Refluxerkrankungen berichten. Die epidemiologischen Daten sprechen für eine Zunahme der GERD-Inzidenz in den letzten Jahrzehnten, wenngleich prospektive Daten fehlen (27).

In einer britischen Studie mit Patienten von Hausarztpraxen lag die Inzidenz bei 4,5 pro 1.000 Personenjahren (10).

Gemäß einer Studie aus Dänemark stieg die jährliche Inzidenz der Refluxösophagitis von 0,7 pro 1.000 Personen im Jahr 1994 auf 2,4 pro 1.000 Personen im Jahr 2002 an, wobei die Inzidenz bei den Männern ungefähr 1,5 mal höher war als bei den Frauen (83).

2.4.2 Risikofaktoren

Querschnitts- und Längsstudien berichten über die Verbindung von GERD mit einer Anzahl von Faktoren.

2.4.2.1 Genetik

Eine britische Studie bei Zwillingen zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit an GERD zu erkranken steigt, wenn in der Familie die Refluxkrankheit bereits vorhanden ist. Danach hatten 27% der zweieiigen Zwillinge und 42% der eineiigen Zwillinge GERD (5).

2.4.2.2 Geschlecht

In verschiedenen Analysen wurde festgestellt, dass es keine bedeutende Verbindung zwischen Geschlecht und GERD gibt (3, 4, 5, 6). Allerdings wurden Schwangere trotz der bekannten Verbindung zwischen Refluxsymptomen und Schwangerschaft von vielen Untersuchungen ausgeschlossen (5, 6). Klinikbasierte Studien lassen vermuten, dass Männer häufiger eine ERD aufweisen, auch beim Barrett-Ösophagus überwiegt das männliche Geschlecht mit ca. 60% bis 70% (27).

2.4.2.3 Alter

Ob das Auftreten von GERD mit dem Alter zunimmt, ist unklar. Obwohl zwei europäische Studien dies behaupten (5, 6), konnte der Zusammenhang in der Olmsted County Studie nicht beobachtet werden (3, 4). Die Prävalenz der GERD ist nicht altersspezifisch. Ein Altersgipfel der Erstmanifestation ist in der Literatur nicht eindeutig belegt (27).

2.4.2.4 Lebensstil

Studien zum Einfluss des Lebensstils auf die Entstehung von GERD zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Drei Querschnittsstudien zeigten bedeutende Verbindungen zwischen Übergewicht, Rauchen, regelmäßigem Alkoholkonsum und der Refluxerkrankung (4, 11, 28). In einer schwedischen Studie aus dem Jahre 2005 waren Nikotinkonsum und Kochsalzzufuhr Risikofaktoren für GERD, eine faserreiche Kost und körperliche Aktivität dagegen schützten vor Reflux. Alkohol, Kaffee und Tee waren nicht mit einem erhöhten Refluxrisiko assoziiert (82).

2.4.2.5 Adipositas

Der Einfluss des Übergewichts auf die GERD-Entstehung wird kontrovers diskutiert. In verschiedenen Studien wurde von der Häufigkeit von GERD bei Patienten mit einem BMI >25 bzw. BMI >30 berichtet (4, 5, 6, 28). Die Nurses Health Studie zeigte eine Korrelation zwischen dem Risiko einer GERD und dem BMI bei Frauen (80). Laut Nocon et al. sind Refluxsymptome und Ösophagitis bei Patienten mit erhöhten BMI häufiger und stärker ausgeprägt als bei Normalgewichtigen (79). Mit Hilfe der Manometrie wurde eine große Rolle der Adipositas für die GERD disponierende Wirkung einer axialen Hiatushernie nachgewiesen (39).

Die im Herbst 2000 in Deutschland durchgeführte Befragung „Alarmzeichen Sodbrennen“ zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Refluxbeschwerden und BMI (38).

In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie von Lagergren et al. wurde kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und der Dauer von Refluxbeschwerden und dem BMI gefunden (36). Auch Lunell et al. konnten keine refluxtypischen Unterschiede

zwischen pH-metrischen und ösophagus-manometrischen Daten von Adipösen und Normalgewichtigen feststellen (37).

2.4.2.6 Medikamente

Verbindungen zwischen dem Gebrauch von Medikamenten und dem Vorkommen von GERD sind bekannt. Die in Großbritannien durchgeführte Hausarztstudie zeigte einen Zusammenhang zwischen GERD-Symptomen und dem Gebrauch von NSAID sowie von Nitraten und Oralsteroiden (10).

Zu den GERD beeinflussenden Medikamentenklassen gehören auch Kalziumantagonisten, Theophylline, Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva u.a. (113,114). Refluxpatienten scheinen zudem ein erhöhtes Strikturrisiko bei Einnahme von ASS oder NSAID zu tragen (115).

Der Gebrauch von Oralkontrazeptiva scheint das Vorkommen von GERD-Symptome zu reduzieren (5).

2.4.2.7 Assoziation mit anderen Erkrankungen, sekundäre Refluxkrankheit

Von sekundärer Refluxkrankheit wird gesprochen, wenn spezifische pathophysiologische Störungen aufgrund anderer Krankheitsbilder zur GERD führen.

So wurden Assoziationen zwischen GERD und Erkrankungen mit gastrointestinalem Ursprung, wie Dysphagie, Dyspepsie, Reizdarmsyndrom (3, 10), entzündlichen Darmerkrankungen und Tumoren des Gastrointestinaltraktes beschrieben. Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom, Sjögren/Sicca-Syndrom, Sklerodermie, neuromuskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus leiden häufig an einer GERD (27).

Ebenfalls wurden Zusammenhänge zwischen GERD und Diagnosen wie Husten, Angina pectoris, Koronarinsuffizienz, Morbus Parkinson, psychiatrische Erkrankungen, Schlafapnoe, Sinusitis, Pneumonie, Asthma, COPD, Laryngitis und Otitis beschrieben (10, 11).

Nicht geklärt ist bisher die Bedeutung des *Helicobacter pylori* bei der GERD. Die Refluxrezidivrate nach der *Helicobacter pylori*-Eradikation wird kontrovers beschrieben. Laut einer Untersuchung von Labenz et al. im Jahre 1997 entwickelten 13% der Teilnehmer einer Studie eine Refluxösophagitis nach Eradikations-Therapie (21). In einer Untersuchung zeigte sich eine signifikant höhere Refluxrate in der *Helicobacter*

pylori-positiven Gruppe als in der Helicobacter pylori-negativen Gruppe (22). Eine andere Studie mit einer höheren Teilnehmerzahl konnte aber keinen Unterschied hinsichtlich des Helicobacter-pylori-Status aufzeigen (23).

2.4.2.8 Kosten

Mit dem häufigen Vorkommen und dem chronischen Charakter der GERD sind hohe Kosten verbunden. In Deutschland liegen die Aufwendungen bei ca. 3 – 4 Milliarden Euro pro Jahr. Allein 2001 wurden in der gesetzlichen Krankenversicherung für die Protonenpumpenhemmer rund 230 Millionen € aufgewendet (27). Eine verlässliche prospektive Kostenanalyse fehlt allerdings bislang (27).

23 bis 33% der Reflux-Patienten sind in ihrer Arbeitsfähigkeit durch ihre Beschwerden eingeschränkt (12, 13). GERD verursacht durch Arbeitsunfähigkeit und Berentung indirekte Kosten die fast so hoch sind wie die direkten Therapiekosten (12, 14).

2.5. Verlauf, Komplikationen, Überleitung zur Fragenstellung

2.5.1 Natürlicher Verlauf

Bei den meisten Patienten mit ERD und NERD bleibt das Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung in den folgenden Jahren stabil (27, 41). Andererseits sind Spontanremissionen bei höhergradiger ERD selten, Rezidive nach Absetzen einer Therapie dagegen sehr häufig (27). Die unkomplizierte GERD hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung, selbst eine ERD Grad II-III hat nur geringen Einfluss auf das Überleben (27).

2.5.2 Komplikationen

Die Liste der GERD-Komplikationen wächst kontinuierlich. Eine multizentrische Studie zeigte, dass drei der häufigeren Komplikationen extraösophageale Symptome, Ösophagitis und Barrett-Ösophagus sind. Sie treten häufiger bei Erwachsenen auf, die seit mehr als einem Jahr unter GERD-Symptomen leiden (30).

2.5.2.1 Intraösophageale Komplikationen

Dazu zählen Ösophagitis, Erosionen, Ulzerationen und vor allem peptisches Ulcus die zur Stenose führen können. Darüber hinaus wird chronische Blutungsanämie als Folge okkultur Blutungen beobachtet. Laut Lind et al. haben fast 30% der Reflux-Patienten Erosionen (78). Ulzerationen treten bei 2% - 3% der Patienten mit Ösophagitis auf. Die Inzidenz einer Ösophagusstriktur bei Patienten mit GERD liegt bei etwa 10% (88). Blutung und Strikturen treten zwar nur bei einem kleinen Prozentsatz der GERD-Patienten auf, wegen der hohen Prävalenz der GERD ist aber von durchaus beträchtlichen Absolutzahlen auszugehen, so stieg in England und Wales zwischen 1968 und 1991 die Mortalität infolge benigner Ösophaguserkrankungen an (27).

Das Barrett-Ösophagus als Folge der Refluxerkrankung ist mit Risikofaktoren wie Alter, Dauer der GERD, männlichem Geschlecht und Rauchen verbunden (29). Fast alle Adenokarzinome des Ösophagus entstehen auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus (41).

2.5.2.2 Extraösophageale Komplikationen

Speiseröhre, Bronchialsystem und Herzkranzgefäße werden vom selben vegetativen Nervensystem versorgt. GERD kann deshalb dort Motilitätsstörungen und reflektorisch Veränderungen an der Koronarperfusion oder eine Bronchokonstriktion auslösen (41).

Zu den extraösophagealen Manifestationen der GERD gehören Aspirationen von Säuresekret, chronischem Husten, Asthma bronchiale, Laryngitis, Thoraxschmerz und sonst nicht erklärbare Schlafstörungen (27, 30, 56). Nach einer Analyse von Jaspersen et al. sind diese Komplikationen vermehrt bei ERD als bei NERD Patienten zu beobachten (30). Die Prävalenz der nicht-kardialen Brustschmerzen wird auf 13 bis 33% geschätzt. Sie tritt in rund der Hälfte der Fälle gleichzeitig mit der Refluxkrankheit auf (84, 85). Die Ursache beruht vermutlich auf einer erhöhten Reizempfindlichkeit des Ösophagus oder auf einer gestörten zentralen Verarbeitung der Reizsignale (86, 87). Laut der Arbeitsgruppe von Amon Sonnenberg führt GERD zur Erhöhung des Risikos an einem Larynx- oder Pharynxkarzinom zu erkranken (62). Bei Verdacht auf chronischen refluxassoziierten Husten, Asthma bronchiale, Laryngitis und Thoraxschmerz ist die Besserung der Beschwerden während der Probetherapie mit Protonenpumpeninhibitoren diagnostisch wegweisend (52). Die Therapie sollte

mindestens vier bis sechs Wochen durchgeführt werden (70, 74).

2.5.2.3 Das Barrett-Ösophagus

1950 beschrieb Barrett entzündlich-ulzeröse Veränderungen im Bereich des distalen Ösophagus, deren Histologie eine Umwandlung des ösophagealen Plattenepithels in ein Zylinderepithel aufwies (60). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Barrett Ösophagus einen starken Säurereflux haben (57,58, 64).

Etwa 10% der symptomatischen GERD-Patienten haben ein Barrett-Ösophagus (57). Die globale Krebsstatistik zeigt, dass das Ösophaguskarzinom im Jahre 2002 weltweit der achthäufigste Tumor und die sechsthäufigste Todesursache war (89). Die 5-Jahresüberlebensrate beim Ösophaguskarzinom beträgt im Stadium I 50% bis 80% und sinkt im Stadium II auf 10 bis 50%, im Stadium III auf 10% bis 15% und im Stadium IV auf 1% bis 4% (90).

2.5.3 Fragestellung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit gehört zu den häufigsten internistischen Krankheitsbildern mit steigender Tendenz. Folgen der Refluxbeschwerden sind zum Teil erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität, wirtschaftliche Belastung der Gesellschaft sowie das Risiko für verschiedene organische Komplikationen, bis zur Entstehung des Barrett Ösophagus, der die Entwicklung eines Adenokarzinoms begünstigen kann.

Jedes dritte Speiseröhrenkarzinom in Deutschland und über 50% aller Ösophagusmalignome in den USA sind Refluxösophagitis-Folgekarzinome und damit durch adäquate Präventionen vermeidbar (45).

Zur vollständigen Abklärung einer GERD ist eine Endoskopie mit Biopsie notwendig.

In dieser Arbeit geht es um die Ermittlung der endoskopischen und symptomatischen Progression der gastroösophagealen Refluxerkrankung mit Hilfe der Los-Angeles-Klassifikation während der Routineversorgungen über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Es soll untersucht werden, ob und welche Faktoren die Progression der GERD begünstigten oder hemmen.

3. METHODEN

3.1 Studiendesign und Population

3.1.1 Studiendesign

Als Datenquellen für diese Arbeit wurde die ProGERD Studie genutzt (ProGERD: "Clinical and endoscopic evaluation of the progression of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients successfully treated with esomeprazole as basis for epidemiological long-term follow-up").

Die ProGERD Studie ist eine prospektive, offene multizentrische Kohortenstudie, die im Jahr 2000 gestartet wurde. Insgesamt wurden 6215 Patienten mit NERD oder ERD von Mai 2000 bis Februar 2001 in Deutschland, Österreich und der Schweiz in 1253 Zentren (gastroenterologische Ambulanzen oder Krankenhäusern) für diese Untersuchung eingeschlossen. Dabei wurden klinische und endoskopische Untersuchungen der Progression der gastroösophagealen Refluxkrankheit vorgenommen.

Hierbei stand im Vordergrund die Ermittlung der endoskopischen und symptomatischen Progression von GERD unter Routineversorgung (99).

3.1.2 Studienpopulation

Einschlusskriterien

Patienten, die folgende Kriterien erfüllen, wurden in die Studie aufgenommen:

- Frauen und Männer ab 18 Jahren.
- Patienten mit Refluxerkrankung (ERD/NERD), (endoskopisch identifiziert oder anhand von GERD-Symptomen wie Sodbrennen und Säurerückfluss)
- schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- bereits erfolgten gastrointestinalen Operationen (mit Ausnahme der Ulcusbehandlung) und/oder bösartigen Tumoren,
- Behandlung mit säuresenkenden Medikamenten länger als 1 Woche innerhalb der

letzten 4 Wochen vor Studienbeginn,

- Allergie oder Kontraindikationen zum Studienmedikament (Esomeprazol),
- Alarmsymptomen (signifikantem Gewichtsverlust, Haematemesis, Melaena, Fieber oder schwere Erkrankungen der Lunge, des Herzens, der Nieren, der Leber und Bauchspeicheldrüse),
- Schwangerschaft oder Stillen (Frauen im gebärendem Alter mussten angemessen Verhüten.),
- Suchterkrankungen (Alkohol, Drogen, Medikamenten),
- geringen Sprachkenntnissen.

Am Anfang der Studie wurden die Patienten im Rahmen der Baseline–Untersuchung über ihrer Beschwerden, die Häufigkeit und den Schweregrad der Symptome in den vergangenen Wochen befragt. Zu der ausführlichen Anamnese gehörte auch die Erhebung von typischen und atypischen Refluxsymptomen und der Vorerkrankungen. Die Ergebnisse wurden mittels eines standardisierten Erhebungsbogens erfasst.

Die Lebensqualität (Quality of Life - QoL) wurde anhand von Fragebögen, QOLRAD und SF-36, zu Beginn und im Laufe der Studie wiederholt registriert. Zudem erfolgte die Entnahme von Blutproben, sowie eine endoskopische Untersuchung mit Biopsieentnahme aus unterschiedlichen Bereichen des Gastrointestinaltraktes. Aufgrund der Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen wurden die Teilnehmer anhand der LA-Klassifikation der Refluxösophagitis in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Patienten mit Refluxsymptomen ohne endoskopisch nachweisbare Erosionen (NERD) bekamen 20 mg Esomeprazol täglich
- Patienten mit Refluxsymptomen und endoskopisch nachweisbaren Erosionen (ERD) bekamen 40 mg Esomeprazol täglich.

Es wurde angestrebt, eine gleiche Anzahl von ERD- und NERD-Patienten in die Studie einzuschließen.

Nach zwei Wochen Behandlung erfolgte eine erneute Befragung zu den Refluxsymptomen, die Evaluation der Behandlung und der Lebensqualität. Patienten, die eine Heilungsphase zeigten, begannen die Follow-Up Phase anhand des Studienprotokolls. ERD-Patienten, die noch Beschwerden und Erosionen zeigten, wurden weitere 4 Wochen behandelt, bevor sie mit der Follow-Up Phase begannen. Nicht beschwerdefreie NERD-Patienten wurden vor der Follow-Up Phase für weitere 2 Wochen behandelt. Heilung wurde definiert als das Fehlen von ösophagealen

Erosionen oder Ulzerationen und Symptombefreiheit. In der Follow-Up Phase bekamen alle Patienten die notwendigen Behandlungen.

Während des Follow-up dokumentierten die Patienten jährlich anhand von standardisierten Fragebögen ihre Lebensqualität, die Refluxsymptomatik sowie Medikamenteneinnahme, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte.

Ärztliche Untersuchungen fanden im zweiten, fünften, siebten und zehnten Studienjahr statt. Dabei wurde mit Hilfe von standardisierten Fragebögen das Vorkommen von extraösophagealen Beschwerden, die Medikationen, Begleiterkrankungen und operative Eingriffe dokumentiert. Darüber hinaus wurden zur Erfassung des weiteren Krankheitsverlaufs Endoskopien und Biopsien durchgeführt. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung wurde an Hand der Los-Angeles-Klassifikation eingeteilt. Bei Vorkommen von Barrett-Ösophagus wurden die Form und Ausdehnung erfasst. Weitere Komplikationen am Magen und Duodenum sowie das Vorkommen von *Helicobacter pylori* wurden ebenfalls registriert.

3.2 Untersuchungsmethode, Datenmanagement und statistische Auswertung

3.2.1 Untersuchungsmethode

3.2.1.1 GERD Symptome

Die GERD-Symptome wurden mittels eines standardisierten Erhebungsbogens, dem Reflux Disease Questionnaire, (RDQ), der für eine deutschsprachige Population validiert wurde, erfasst (102).

Der RDQ ist ein Fragenbogen zu Refluxsymptomen und enthält jeweils sechs Fragen zu Symptommhäufigkeit und zu Symptom Schweregrad bezogen auf die vergangenen Wochen. Die Antwortmöglichkeiten sind mit einer mehrstufigen Skala erfasst und die Ergebnisse als Summe dargestellt.

3.2.1.2 Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life - QoL) der Studienteilnehmer wurden

die Fragebögen QOLRAD und SF-36 eingesetzt.

Der QOLRAD (The Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) dient der Erfassung der Häufigkeit und dem Schweregrad der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Reflux- und Dyspepsie-Patienten. Er besteht aus 25 Fragen, die emotionalen Stress, Schlafstörungen, Vitalität, Essen- und Trinkbeschwerden, körperliche und soziale Funktionsstörungen der zurückliegenden Woche beinhalten. Je niedriger der QOLRAD-Wert ist, desto schwerer sind die Auswirkungen auf den täglichen Ablauf (30, 102).

Der SF-36 (The 36-item Short Form Health Survey) enthält 36 Fragen zur Erfassung von Einschränkungen, die durch körperliche Funktionsfähigkeit, physische Gesundheitsprobleme, Einschränkungen aufgrund von emotionalen Problemen, soziale Funktionsunfähigkeiten, körperliche Schmerzen, geistige Gesundheit, Vitalität und allgemeine Wahrnehmungen von Gesundheit entstehen. Je höher der SF-36-Wert, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch die auf die Lebensqualität bezogenen Fragebögen wurden für eine deutschsprachige Population validiert (102).

3.2.1.3 Endoskopie und Biopsie

Zum Studienbeginn sowie im zweiten und fünften Studienjahr wurden im oberen Gastrointestinaltrakt Endoskopien mit histologischer Untersuchung vorgenommen. Es wurden jeweils 2 Biopsien vom Magenantrum, Magencorpus sowie vom distalen Ösophagus entnommen.

3.2.1.4. a) Biopsie

Ösophageale Biopsien fanden 2 cm oberhalb der Z-Linie der Läsionen und/oder angrenzend an der ösophagealen Mukosa statt.

Biopsien können auch hilfreich bei der genauen Differenzierung zwischen GERD, infektiöse Ösophagitiden und Arzneimittel induzierte Ulzera und Karzinomen sein. Ferner ist die Untersuchung von Magenbiopsien von großer Bedeutung, weil die Assoziation zwischen *Helicobacter-pylori* und GERD kontrovers diskutiert wird (21, 22, 23).

Die pathologischen und histologischen Untersuchungen der Biopsien fanden in dem Institut der Pathologie des Klinikums Bayreuth statt. Die Untersuchungsergebnisse wurden nach aktualisierten histologischen Systemen eingeordnet.

3.2.1.4. b) Die Los-Angeles-Klassifikation:

Um die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung objektiv beurteilen zu können, erfolgte eine Zuordnung der Erosionen der Speiseröhre nach der Los Angeles Klassifikation (LA-Klassifikation).

Diese Klassifikation wurde 1994 auf dem Weltkongress der Gastroenterologen in Los Angeles vorgestellt und findet immer häufiger Anwendung in wissenschaftlichen Studien (26, 27). Ziel dieser neuen Formulierung war das Vereinfachen der Klassifikation der Refluxerkrankung, um eine bessere Übereinstimmung der endoskopischen Ergebnisse zu erhalten. Der Schwerpunkt der Los Angeles Klassifikation liegt auf der Beurteilung der Schweregrade der Speiseröhrenentzündung im Bereich der Epithelgrenzen. Veränderungen der Z-Linie sind als lokales Erythem zu betrachten, Veränderung der Z-Linie am Übergang des Plattenepithels werden als Ödem, diffuses oder fleckiges Erythem beschrieben. Die Veränderungen im Bereich der Cardia sind als exzessives Erythem zu dokumentieren (26).

Die Stadieneinteilung der LA-Klassifikation (41).

- Grad A: Eine oder mehrere Mukosaläsionen kleiner als 5 mm, die sich nicht über die Spitzen zweier Mukosalängsfalten erstrecken.
- Grad B: Eine oder mehrere Mukosaläsionen größer als 5 mm, die sich nicht über die Spitzen zweier Mukosalängsfalten erstrecken.
- Grad C: Eine oder mehrere Mukosaläsionen, die sich über die Spitzen von zwei oder mehr Mukosafalten erstrecken, sich aber über weniger als 75% des Umfangs erstrecken
- Grad D: Eine oder mehrere Mukosaläsionen, die sich über mehr als 75% des Gesamtösophagusumfanges erstrecken

Die Patienten wurden anhand ihrer endoskopischen Ergebnisse in sechs Gruppen unterteilt: NERD, ERD-LA A, ERD-LA B, ERD-LA C- ERD-LA D, BE.

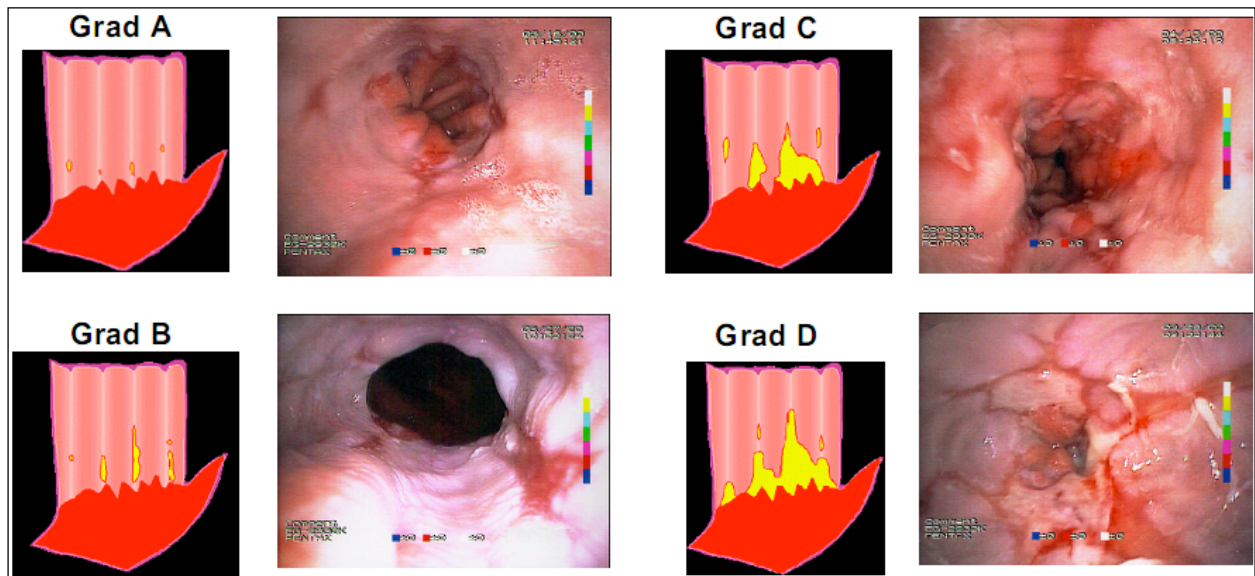


Abbildung 4: Die Los-Angeles-Klassifikation (26).

3.2.2 Statistische Auswertung

Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse sind die einzelnen Gruppen der LA-Klassifikation in weiteren Subgruppen zusammengefasst: LA-A und LA-B zu LA A/B, LA-C und LA-D zu LA C/D. Progression wurde hier definiert als endoskopisch festgestellte Verschlechterung des Zustandes von NERD zu LA A/B und von NERD zu LA C/D sowie von LA A/B zu LA C/D.

Patienten, die zu Studienbeginn einen Barrett-Ösophagus hatten, wurden von der Analyse der GERD-Progression sowie für die Berechnung der Veränderung der LA-Klassifikation ausgeschlossen, da Barrett-Ösophagus in unserer Studie als Endpunkt der GERD-Erkrankung festgelegt wurde.

Die Berechnung von kategorisierten Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Die Berechnung des Zusammenhanges zwischen der Progression und den verschiedenen möglichen Einflussfaktoren erfolgte mit der univariaten Varianzanalyse.

Progression wurde definiert als Veränderung der GERD von NERD zu ERD oder von LA A/B zu LA C/D.

Folgende Variablen sind in den statistischen Berechnungen berücksichtigt worden: Alter, Geschlecht, BMI (normal/übergewichtig/adipös), LA-Klassifikation der GERD (NERD, LA A/B, LA C/D), Häufigkeit und Schweregrad der GERD-Symptome (RDQ), Barrett (nein/ja), Rauchgewohnheit (Nichtraucher/Exraucher/Raucher), Alkoholkonsum

(nein/ja), Vorkommen von GERD in der Familie (nein/ja), Dauer der GERD-Erkrankung (bis 5 Jahre/ über 5 Jahre), Medikamenteneinnahme (keine, PPI regelmäßig, PPI bei Bedarf, andere) sowie Helicobacter pylori Status (nein/ja).

Binäre logistische Regressionen wurden gerechnet zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Progression der GERD und möglichen Einflussfaktoren.

In die Berechnung der Regression wurden zuerst alle Variablen der Tabelle 4 (Faktoren, die mit einer Progression der GERD assoziiert sind) und die unabhängigen Variablen aus multivariaten Analysen wie Alter, Geschlecht, BMI (normal/übergewichtig/adipös), LA-Klassifikation der GERD (NERD, LA A /B) zur Baseline, Häufigkeit und Schweregrad der GERD-Symptome (RDQ), Rauchgewohnheit (Ex-Raucher), Alkoholkonsum (ja), Vorkommen von GERD in der Familie (ja), Dauer der GERD-Erkrankung (über 5 Jahre), PPI-Einnahme bei FUP-5, regelmäßige Einnahme von NSAID in der letzten 2 Jahren und Helicobacter pylori (ja) eingeschlossen.

Ein Signifikanzniveau von 5% wurde für die Auswertung definiert ($p < 0,05$ ist als statistisch signifikant zu bewerten). Die Datenauswertung und Datenberechnung erfolgten mit SPSS (Statistical Product and Service Solution) Version 14.

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv am Anfang der ProGERD Studie

Es wurden 6214 Patienten in die Studie eingeschlossen. 3302 Männer (53%) und 2912 Frauen (47%). Die Männer waren im Mittel 52 Jahre und die Frauen 56 Jahre alt. Der jüngste Teilnehmer war 18 Jahre und der Älteste 92 Jahre alt.

An der 5-Jahre-Follow-Up nahmen 2889 Patienten (47%) teil.

Die Studienpopulation besteht somit aus 2889 Patienten, für die Daten zu Studienbeginn und zu Studienende (nach 5-Jahren-Follow-Up) vorliegen. Die Charakteristika dieser Population sind in den Tabellen 2 und 5 dargestellt.

Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektivs zur Baseline.

GERD Klassifikation	NERD	LA A/B	LA C/D	ERD Gesamt	Gesamt
N (Anzahl)	1338	1238	313	1551	2889
Alter MW +/- SA (Jahre)	54 +/- 13	55 +/- 12	57 +/- 12	56 +/- 12	55 +/- 12
Frauen	732 (55%)	511 (41%)	85 (27%)	595 (38,3%)	1328 (46%)
Männern	606 (45%)	727 (59%)	228 (73%)	956 (61,7%)	1561 (54%)
BMI MW +/- SA (Kg/Cm2)	26,86 +/- 4,1	27,2 +/- 3,9	27,5 +/- 3,53	27,4 +/- 3,7	27,1 +/- 3,96
RDQ Score MW +/- SA	16,15 +/- 8,11	16,39 +/- 8,6	16,43 +/- 9,39	16,41 +/- 9	16,28 +/- 8,46
GERD in der Familie	25,3%	26,1%	32,7%	29,4%	26,5%
Alkohol	65,2%	70,1%	73,5%	71,8%	68,5%
Raucher Ex/ja	48,1%	57,5%	61,7%	59,6%	53,7%
GERD seit >5 Jahre	28,6%	33,1%	42,3%	37,7%	32,0%
PPI	45%	49,8%	54,4%	52,1%	47,8%
H. Pylori	26,5%	23,3%	17,5%	20,4%	24,1%

Tabelle 3: Eigenschaften des Patientenkollektivs nach 5 Jahre Follow-Up

GERD Klassifikation	NERD	LA A/B	LA C/D	ERD Gesamt	Gesamt
N (Anzahl)	1833	992	64	1056	2889
Alter MW +/- SA (Jahre)	55 +/- 12	54 +/- 13	56 +/- 14	55 +/- 13,5	55 +/- 13
Frauen	872 (47%)	432 (44%)	24 (38%)	456 (43%)	1328 (46%)
Männern	961(53%)	560 (56%)	40 (62%)	600 (57%)	1561 (54%)
BMI MW +/- SA (Kg/Cm2)	27,66 +/- 4,8	27,84 +/- 4,4	26,3 +/- 3,3	27,07 +/- 3,9	27,69 +/- 4,65
RDQ Score MW +/- SA	4 +/- 0,0	5 +/- 0,0	4 +/- 0,0	4,5 +/- 0,0	4 +/- 0,0
GERD in der Familie	25,1%	28,5%	32,8%	30,7%	26,5%
Alkohol	66,1%	72,0%	83,4%	77,7%	68,5%
Raucher Ex/ja	53,7%	52,5%	53,4%	52,95%	53,2%
GERD seit >5 Jahren	31,6%	32,0%	43,7%	37,85%	32,0%
PPI	72,5%	67,5%	70,5%	69%	70,1%
H. Pylori	25,1%	22,6%	20,0%	21,3%	24,1%

Von Studienbeginn bis zum 5-Jahres-Follow-Up ist eine Reduktion der Symptomshäufigkeit und des Symptomsschweregrades zu verzeichnen.

Im Jahre 2000 lag der RDQ-Score für NERD-Teilnehmer bei 16,15 mit einer Standardabweichung von +/- 8,11. Nach 5 Jahren zeigten sich für NERD-Patienten eine Reduktion des RDQ-Score um -12,15 +/- 8,11 Punkte.

Für Patienten mit Ösophagitis der LA A/B wurde eine Reduktion um -11,39 (+/- 8,6) und für die Patienten mit Ösophagitis der LA C/D eine Reduktion um -12,43 (+/- 9,39)

ermittelt. Dies bedeutet für das gesamte ERD-Patientenkollektiv eine Reduktion von - 11,91 +/- 9 Punkten.

Insgesamt ist aus den vorangegangenen Ergebnissen eine Minderung des RDQ-Score um 12,28 (+/- 8,46) Punkte für die gesamte Teilnehmer zu beobachten.

Ferner ist hier zu bemerken, dass die Linderung der Symptomatik, mit einem endoskopischen Rückgang des Ösophagitis Schweregrades korreliert.

Zu Studienbeginn nahmen 45% der NERD-Patienten und etwas über die Hälfte der ERD-Patienten Protonenpumpeninhibitoren.

Nach 5 Jahren hatte die Medikamenteneinnahme in allen Teilnehmergruppen zugenommen.

72,5% der NERD-Population und 69% der ERD Patienten nahmen nach 5 Jahren PPI.

Bei den ERD-Teilnehmern sind es 69%, die nach 5 Jahren Protonenpumpeninhibitoren benötigen. Hierbei zeigten Patienten mit leichter Ösophagitis (LA A/B) im Vergleich zu denen mit schwerer Ösophagitis, eine Tendenz zu mehr Medikamentengebrauch.

Hinsichtlich des Alkoholkonsums, der Rauchgewohnheiten und des BMI zeigten sich im Zeitverlauf keine wesentlichen Veränderungen.

Der Zigarettenkonsum ist unter den NERD-Teilnehmern gestiegen, gleichzeitig rauchen die ERD-Patienten weniger.

Der BMI der NERD-Gruppe hatte sich etwas erhöht, bei den ERD-Teilnehmer zeigt sich ein Trend zur Gewichtsreduktion.

Ersichtlich sind deutliche Veränderungen zwischen den endoskopischen Ergebnissen der Los-Angeles-Klassifikation bezogen auf den Studienanfang, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren, die später näher beschrieben werden.

4.2 Endoskopische Analyse der Studienbevölkerung an der Baseline, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren

Die Diagramme zeigen den endoskopischen Verlauf der Teilnehmer vom Studienbeginn an bis zum fünften Untersuchungsjahr.

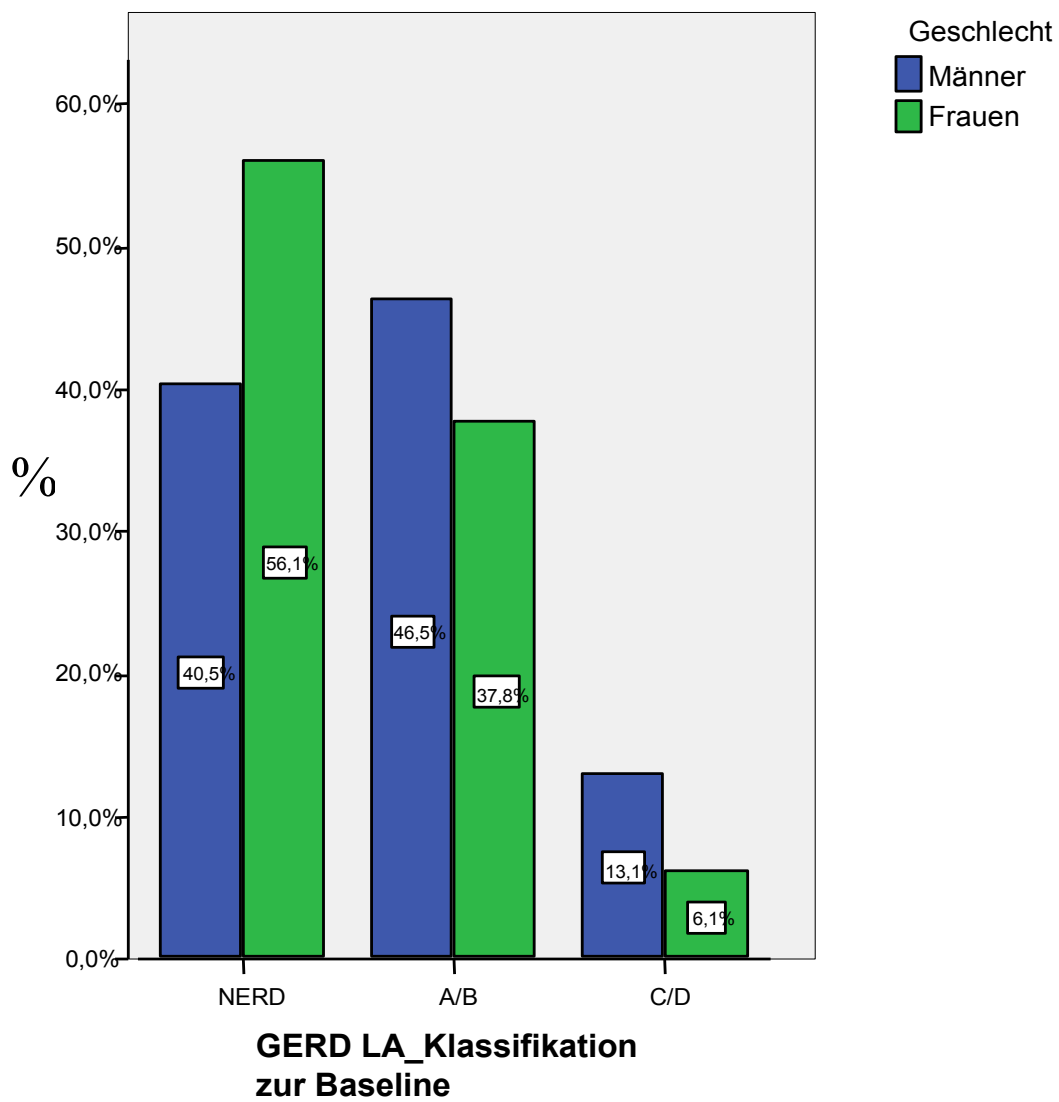


Abbildung 5: Diagramm „GERD-LA-Klassifikation zur Baseline“

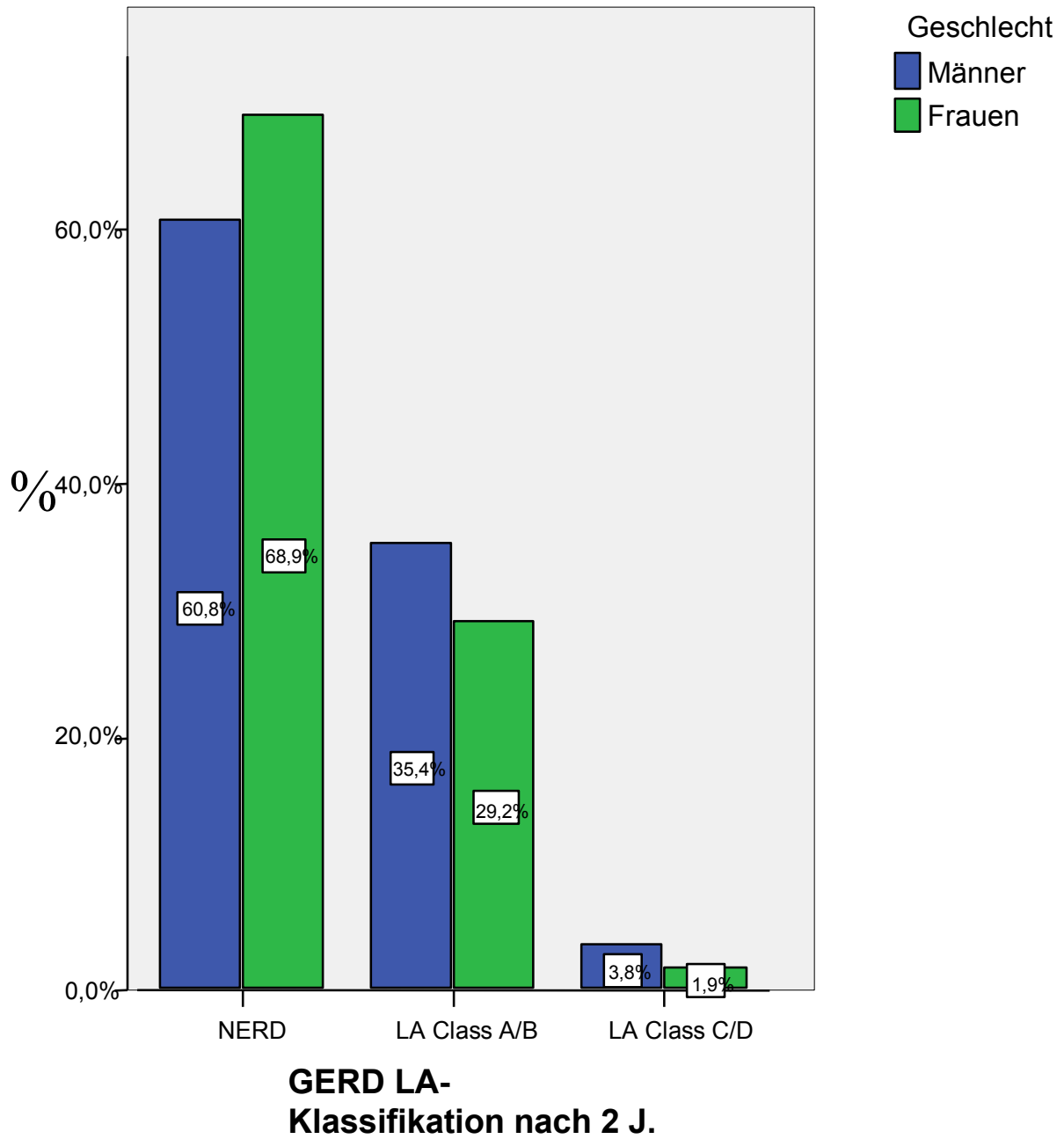


Abbildung 6: Diagramm „GERD-LA-Klassifikation nach 2 Jahren“

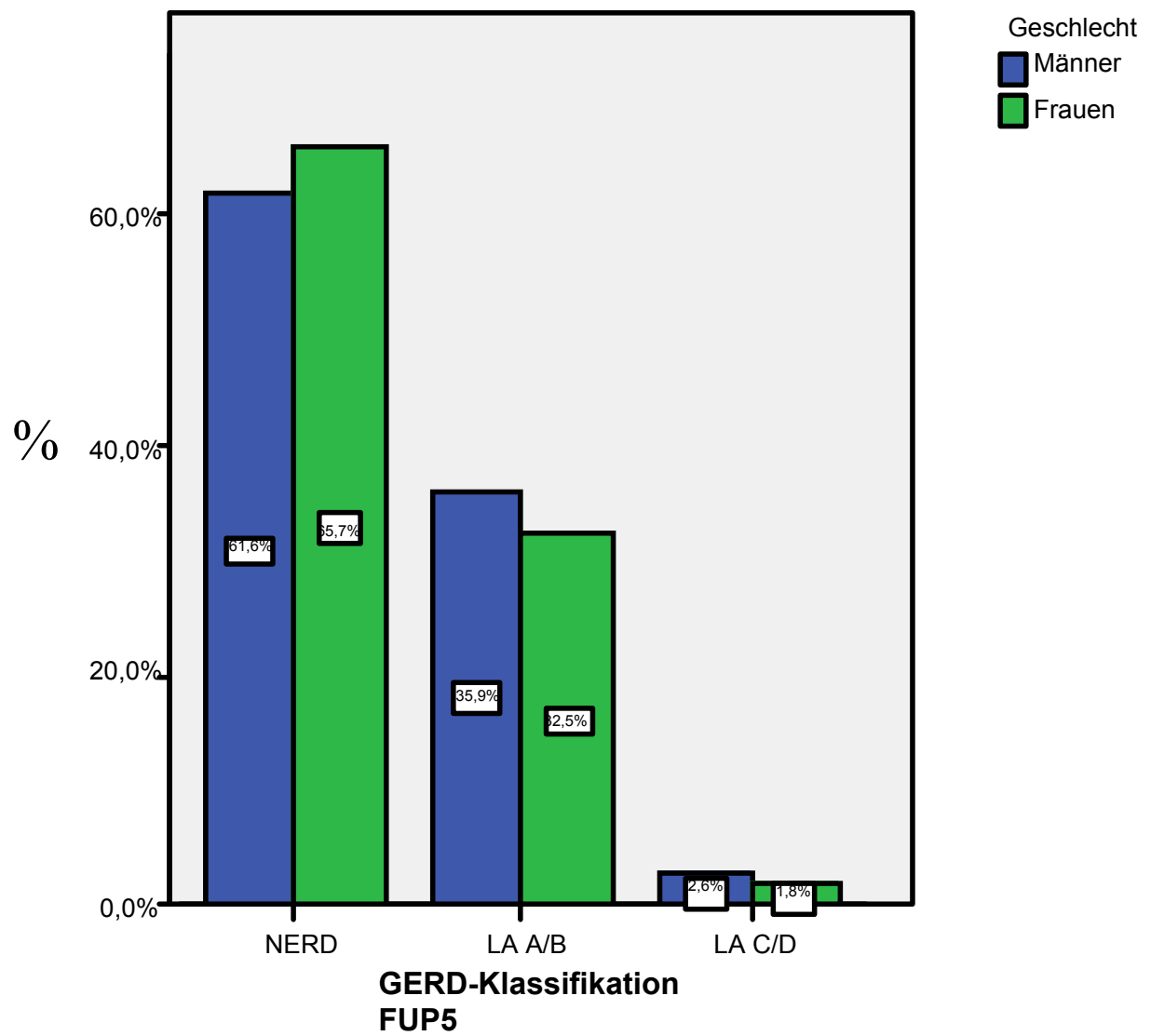


Abbildung 7: Diagramm „GERD-Klassifikation FUP5“

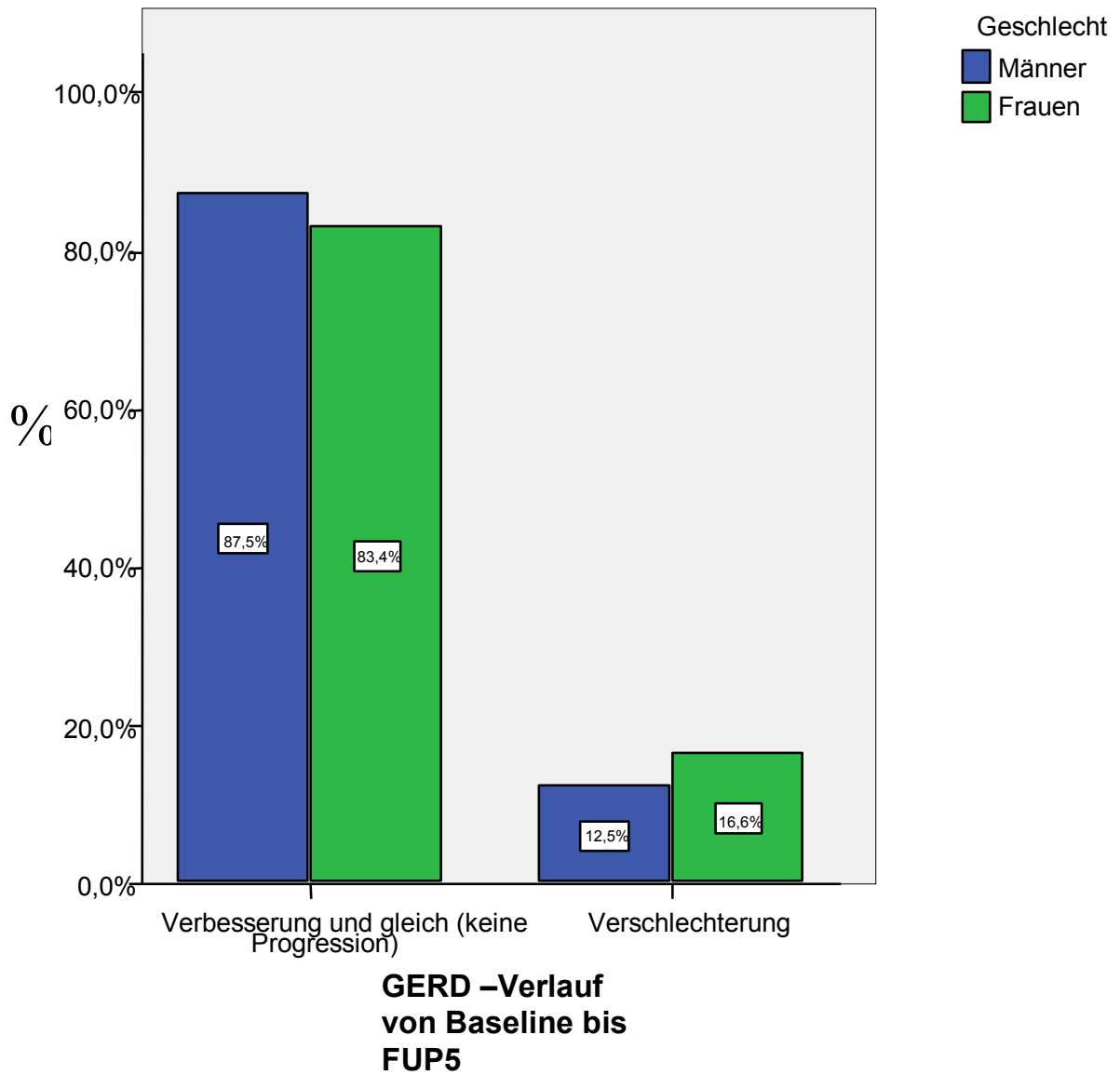


Abbildung 8: Diagramm „GERD-Verlauf von Baseline bis FUP5

Bei Studienbeginn wurde bei 40,5% der Männer und bei 56,1% der Frauen NERD diagnostiziert. Nach 2 Jahren lag der Anteil der NERD-Patienten bei 60,8% (Männer) bzw. 68,9% (Frauen).

Nach 2 Jahren hatten 35,1% der Männern und 29,2% der Frauen eine leichte Ösophagitis (LA/AB).

Zum Untersuchungsbeginn hatten 13,1% der männlichen Teilnehmer und 6,1% der weiblichen Teilnehmer eine schwere Ösophagitis (LA/CD). Nach zwei Jahren wurde endoskopisch nur bei 3,8% der Männer und bei 1,9% der Frauen eine schwere Ösophagitis nachgewiesen.

Dieser Trend zur Rückbildung der Ösophagusläsionen setzte sich im Verlauf der Untersuchungen fort (siehe Abbildung 5 S.36).

Zwischen der Baseline-Indexendoskopie und den Kontrollen nach 2 und nach 5 Jahren zeigten sich somit deutliche Veränderungen, die als Heilungstendenz interpretieren werden können.

Nach fünf Jahren Untersuchung zeigten nur 415 Patienten (14%) Teilnehmern eine Progression ihrer Erkrankung.

Bei der größeren Anzahl der Teilnehmer wurde nach fünf Jahren endoskopisch keine Verschlimmerung der Erkrankung festgestellt. Dieser Gruppe gehören die über 43% der Patienten an, bei denen von Beginn an eine NERD diagnostiziert wurde sowie die über 56% der Teilnehmer die zur Baseline eine leichte Ösophagitis hatten.

Abbildung 9 zeigt Veränderungen (Progression, Regression und keine Veränderung) von Studienbeginn zu Jahr 5 im Überblick.

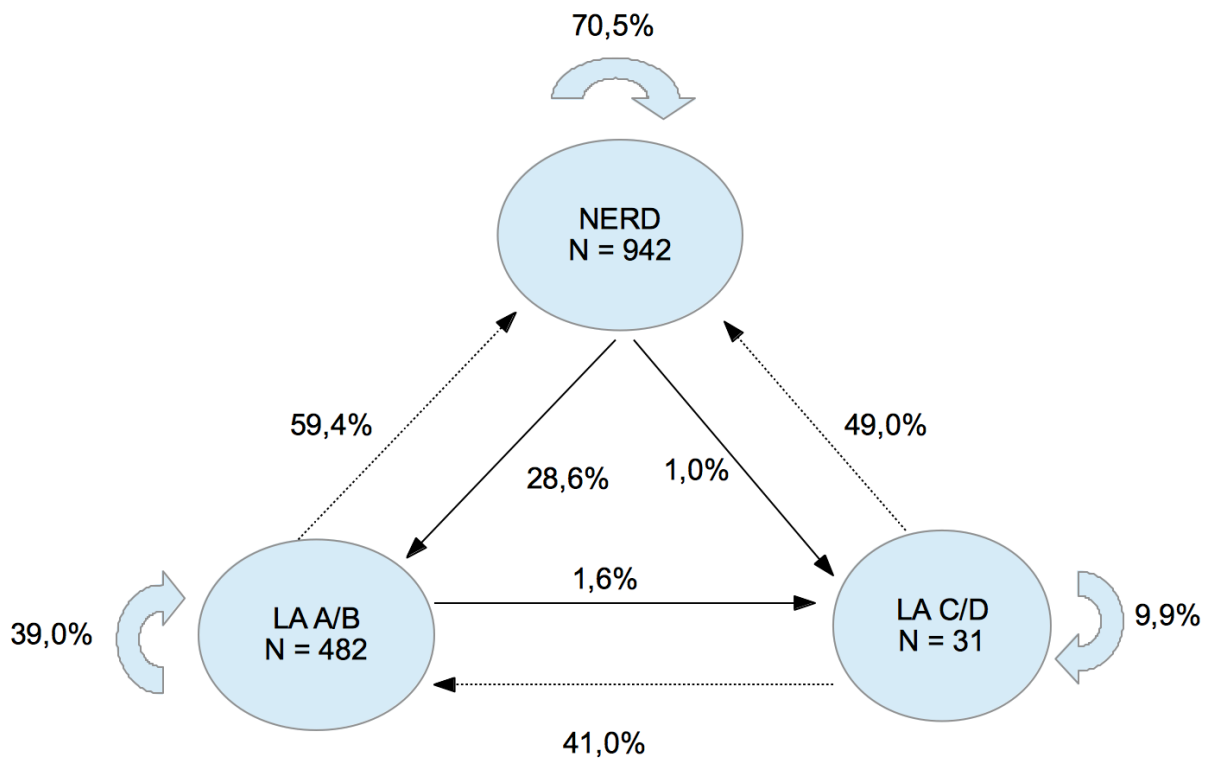


Abbildung 9: Weiterentwicklung/Rückbildung der endoskopischen Ergebnisse nach 5 Jahren

4.3 Einflussfaktoren der GERD-Progression

Die Tabelle 4 zeigt den Zusammenhang zwischen der Progression der GERD Erkrankung und möglichen Einflussvariablen zur Baseline.

Tabelle 4: Faktoren die mit einer Progression der GERD assoziiert sind.

Variable	Keine Progression(N=2473)	Progression(N=416)	P-Wert
Alter MW +/- SA (Jahre)	55,16 +/- 12,54	54,17 +/- 13,15	0,296
Frauen	44,8%	53,0%	0,02
Männern	55,2%	47,0%	0,02
BMI (Baseline) MW +/- SA (Kg/Cm2)	27,10 +/- 3,96	26,96 +/- 3,98	0,592
RDQ (Baseline) MW	16,47 +/-	15,17 +/-	0,006

+/- SA	8,51	8,10	
GERD seit >5 Jahren	32,5%	29,4%	0,211
NERD (Baseline)	43,6%	95,2%	<0,01
LA A/B (Baseline)	56,4%	4,8%	<0,01
H. Pylori (Baseline)	23,9%	25,8%	0,381
GERD in Familie	26,0%	29,4%	0,140
Alkohol	68,7%	67,8%	0,731
NSAID *	25,6%	23,1%	0,279
Ex-Raucher	64,6%	59,2%	0,085
PPI (Baseline)	72,4%	60,7%	<0,01

NSAID *=Regelmäßige Einnahme von NSAID in der letzten Jahren.

Insgesamt gibt es keine deutlichen Zusammenhänge zwischen Baseline Variablen und der Progression der GERD über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die signifikanten Assoziationen mit der Progression der GERD für die Variablen Geschlecht, GERD Symptomatik, GERD Kategorie und PPI Einnahme sind nicht stark. So hatten Patienten mit Progression zur Baseline zwar einen signifikant niedrigeren RDQ Score, allerdings ist der Unterschied zwischen den Gruppen mit/ohne Progression nur gering.

Die Variablen Alter, Dauer der GERD-Erkrankung, BMI, Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, NSAID-Einnahme, Infektion mit Helicobacter-pylori, Dauer der GERD-Erkrankung und Vorkommen der GERD in der Familienanamnese zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung einer GERD.

4.4 Relevante Variablen, die das Fortschreiten der Refluxösophagitis beeinflussen

Tabelle 5 zeigt Odds Ratios für die möglichen Einflussvariablen auf die Progression der

GERD auf Basis der binären logistischen Regression.

Tabelle 5: Multivariate Analyse der Refluxentwicklung, Vorwärtsselektion und Rückwärtsselektion.

Variable	P-Wert	Odds-Ratio	95% Konfidenz-intervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	0,686	1,003	0,261	3,848
Sex: weiblich	0,309	0,841	0,459	1,541
BMI (Baseline)	0,736	1,007	0,238	4,261
RDQ (Baseline)	0,045	0,981	0,973	0,984
GERD seit >5 Jahren	0,735	1,060	0,251	4,476
NERD (Baseline)	<0,01	0,0183	0,013	0,023
LA A/B (Baseline)	<0,01	0,0183	0,013	0,023
H. Pylori (Baseline)	0,717	1,073	0,263	4,374
GERD in Familie	0,420	1,154	0,506	2,628
Alkohol	0,265	1,221	0,726	2,052
NSAID *	0,286	0,819	0,467	1,434
Ex-Raucher	0,685	1,073	0,280	4,108
PPI bei FUP 5	0,028	1,436	1,459	1,523

NSAID *= Regelmäßige Einnahme von NSAID in den letzten Jahren.

Die adjustierten Odds-Ratio-Werte der Tabelle 5 bestätigen die bisherigen Ergebnisse und zeigen, dass Einnahme von säurehemmenden Medikamenten (PPI), die GERD-Klassifikation zur Baseline und die Häufigkeit und der Schweregrad der GERD Symptome (RDQ-Score) signifikant mit der Progression der GERD assoziiert sind.

Keine Zusammenhänge zeigen sich hingegen für eine positive Familienanamnese, die Dauer der GERD Erkrankung, das Alter, den BMI, Infektion mit Helicobacter-pylori, das Geschlecht sowie Nikotin- und Alkoholkonsum keine statistisch signifikante und damit keine (klinisch relevante) nennenswerte Rolle.

4.5 Teil des untersuchten Personenkreises bei dem Veränderungen durch die ermittelten Faktoren registriert wurde

Betrachtet man die univariate Analyse schien das Geschlecht signifikant für die GERD-Entwicklung zu sein, wobei Männer mehr zur Bildung von schwerer Ösophagitis tendieren als Frauen (62% versus 38%, siehe Tabelle 3).

Dieses Ergebnis wurde durch die multivariate Analyse nicht bestätigt. Hier konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Entwicklung der Refluxerkrankung erkannt werden.

Nur bei einer kleinen Anzahl der Teilnehmer (2,6%) wurde nach fünf Jahren Untersuchung die Verschlechterung zur schwerwiegenden Ösophagitis (LA C/D) beobachtet. Die Mehrheit der Progression zu LA A/B und LA C/D fand bei den Patienten statt, die zum Anfang der Studie der LA-Klassifikation NERD angehörten.

Bei den Patienten mit leichten Ösophagitis LA AB war nur bei 1,6% eine Fortschreiten zu LA C/D festzustellen.

Zu bemerken ist, dass eine deutliche Steigerung der Medikamenteneinnahme bei allen Teilnehmern im Laufe der Beobachtungsperiode (70,1% im Vergleich zum Anfang mit 47,8%) zu erkennen war.

Bei einer großen Anzahl der Patienten wurde eine deutliche Verbesserung mittels der endoskopischen Untersuchung registriert (50% von diesen Patienten nahmen regelmäßig PPI). Der Zusammenhang zwischen PPI und Verbesserung der LA-Klasse wurde in der Regressionsberechnung nicht bestätigt.

Schlussfolgernd ist die Entwicklung der GERD nicht alters- oder geschlechtsspezifisch. Der größte Teil der GERD-Patienten, die endoskopisch keine Fortschreiten ihrer Erkrankung zeigten, nehmen häufig Protonenpumpeninhibitoren ein.

Patientengruppen, die regelmäßig Protonenpumpeninhibitoren zu sich nehmen, litten wenig unter GERD typische Symptomen.

Ferner neigen Männer mehr zur Bildung von schwerer Ösophagitis und von Barrett-Ösophagitis als Frauen

5. Diskussion

5.1 Verlauf der Refluxösophagitis

Ziel dieser Arbeit war, den endoskopischen und symptomatischen Verlauf der GERD über einen Zeitraum von fünf Jahren bei Patienten unter Routineversorgung zu beschreiben, und mögliche Einflussfaktoren auf eine Progression der Erkrankung zu identifizieren.

Derzeit liegen nur wenige Studienergebnisse zum langfristigen Verlauf der gastroösophagealen Erkrankung vor. Es ist möglich, dass NERD, milde erosive ERD (LA A/B) und schwere erosive ERD (LA C/D) sowie die Barrett-Ösophagitis (BE) Gruppen von unterschiedlichen Erkrankungen sind, bei denen häufig ein Wechsel bei Patienten von einer Gruppe zu einer anderen Gruppe zu beobachtet ist (104). Denkbar ist auch, dass GERD ein von NERD zur ERD zu Barrett kontinuierlich fortschreitendes Krankheitsspektrums ist (105).

In einer Studie von Pace et al. mit einer mittleren Dauer von 10 Jahren wurde berichtet, dass bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten (89%) ein Fortschreiten der GERD von nonerosiver (NERD) zu erosiver (ERD) beobachtet wurde (106). Allerdings wurde hier nur ein kleiner Anteil der Teilnehmer tatsächlich endoskopisch untersucht, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich einschränkt.

Basierend auf Patientenaufzeichnungen über einen Zeitraum von sieben Jahren berichteten Schindlbeck et al., dass sich bei 25% der Patienten, die eine normale Indexendoskopie (NERD) hatten, nach drei Jahren eine erosive Ösophagitis entwickelt hatte (108).

In einer finnischen Studie wurde bei 60 Teilnehmern der Verlauf der GERD über einen Beobachtungszeitraum von 17 – 22 Jahren untersucht. Bei 17% der Teilnehmer, die zu Studienbeginn einen NERD-Status hatten, entwickelte sich erosive GERD.

Bei 40% der Patienten konnte nach kürzester Zeit ein Fortschreiten der GERD von Grad I zu Grad II nach der Savary-Miller-Klassifikation diagnostiziert werden (107).

Diese schnelle Progression der Erkrankung liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass der natürliche (d.h. unbehandelte) Verlauf beobachtet werden konnte.

Eine allgemeine Tendenz zur Progression der GERD konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden. Im Verlauf von fünf Jahren wurde bei knapp 30% unseres Patientenkollektivs ein Fortschreiten von NERD zur leichten erosiven Ösophagitis ERD entdeckt. Nur 2,6% entwickelten eine schwere Ösophagitis LA-Grad C/D. Gleichzeitig zeigte sich zwischen NERD und LA-Grad A/B sehr viel Ähnlichkeit. Viele Patienten bewegten sich im Laufe der Studienzeit zwischen diesen GERD Kategorien.

Fast 60% der LA-Grad A/B Patienten zeigten eine Rückbildung ihres Erkrankungsgrades und hatten nach 5 Jahren einen NERD-Status erreicht.

Die Mehrzahl der in dieser Studie untersuchten Patienten blieben jedoch beim gleichen Grad der Erkrankung.

Die Ergebnisse nach 5 Jahren bestätigen somit die Ergebnisse der Zweijahresuntersuchung der ProGERD Studienpopulation (103).

GERD ist keine Krankheit, die in verschiedene distinkte Kategorien eingeteilt werden kann, bei der eine stetige Progression von einem unteren zu einem höheren schweren Grad besteht. Vielmehr zeigen unsere Ergebnisse Bewegungen zwischen den unterschiedlichen Kategorien. Allerdings kommt es kaum zu einer Progression zur LA C/D.

Im Rahmen der ProGERD Studie erhielten alle Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit einem PPI und im weiteren Verlauf eine Therapie nach Ermessen ihres behandelnden Arztes. Das heißt, der hier beschriebene Krankheitsverlauf der GERD ist nicht der „natürliche“ Verlauf, sondern der Verlauf unter Behandlung. Wie mehrfach in vielen Untersuchungen festgestellt wurde, scheinen GERD Komplikationen abhängig von der Dauer und Intensität der Säureexposition zu sein (30, 56). Die Patienten können deswegen sowohl aus ethischen Gründen, als auch wegen dem Vorhandensein wirkungsvoller Therapien nicht unbehandelt gelassen werden (103).

Mit Hilfe von univariaten und multivariaten Analysen wurde es möglich, Einflussfaktoren wie die Häufigkeit und den Schweregrad der GERD Symptome zur Baseline (RDQ-Score), die regelmäßige und unregelmäßige Einnahme von Säure hemmenden Medikamente (PPI-Therapie) und die Los Angeles-Klassifikation der GERD (GERD Kategorie zu Baseline), die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen, zu finden. Anhand unserer Ergebnisse kann gesagt werden, dass die Zugehörigkeit zu NERD und LA A/B zur Baseline mit einem milderen Verlauf der Erkrankung verbunden ist. Die Hauptbeschwerden von GERD Patienten sind Sodbrennen und Säurerückfluss. Bei der Häufigkeit und dem Schweregrad der GERD Symptome (RDQ-Score) ist ein leichter Anstieg von NERD über LA A/B zu LA C/D zur Baseline festzustellen.

Die Ergebnisse der multivariaten Analysen unserer Studie bestätigten die signifikante Assoziation zwischen Refluxsymptomen und der Progression der Refluxerkrankung. Allerdings ist der Unterschied der Symptomatik nicht groß, dies wurde mit Hilfe Vorwärts- und Rückwärtsselektion überprüft.

Weitere Studien sollen durchgeführt werden, um die Gewichtung von Schweregrad und Häufigkeit der Symptome bei der Entstehung und dem Verlauf von schweren Ösophagitis zu untersuchen.

Die Wirkung von säurehemmenden Medikamenten (PPI-Therapie) bei der GERD ist aus zahlreichen Studien bekannt (26, 48, 49, 50). Hier nahmen eine große Anzahl der Patienten mit endoskopisch registrierten Verbesserungen ihrer GERD regelmäßig PPI ein. Dieses Ergebnis wurde mit Regressionsberechnungen überprüft.

Die Rolle des Alters, des Geschlechtes und des Alkohols in der Entwicklung der GERD wird kontrovers diskutiert. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass das Geschlecht, der hohe Alkoholkonsum, das Alter und die Dauer der Erkrankung (30) mit dem Fortschreiten der GERD zu erosiver Ösophagitis verbunden sind (11, 28, 29, 103). Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikante Rolle des Geschlechtes und des Alters bei der Progression der Refluxerkrankung.

Es zeigte sich in der ProGERD Studie kein Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von NSAID und der Progression der Erkrankung. Dies entspricht nicht den Ergebnissen

einer britischen Studie, die einen Zusammenhang von GERD und NSAID fand (10). Dieser Unterschied könnte daran liegen, dass ein großer Teil der ProGERD Population während der Studienzeit PPI einnahm.

Eine Assoziation zwischen dem Body-Maß-Index und der GERD-Progression, wie in verschiedene Analysen gezeigt (11, 28, 79, 80,), wurde hier nicht beobachtet. In den endoskopischen Verlaufkontrollen zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen BMI und GERD Progression. Weiteren Untersuchungen wären notwendig, um die Rolle des BMI bei den GERD-Beschwerden sowie beim endoskopischen GERD-Verlauf zu klären.

5.2 Stärken der Studie

Wesentliche Stärken der Studie sind die hohe Fallzahl, das lange Follow-Up sowie die umfassenden diagnostischen Untersuchungen (validierte Patientenfragebögen, Arztfragebögen, Endoskopie und Biopsie).

6215 Patienten nahmen zur Beginn der ProGERD-Studie an den Untersuchungen teil und für 2889 Patienten liegen Daten für den kompletten Zeitraum von fünf Jahren vor. Damit ist ProGERD eine der weltweit größten Studien zur Refluxerkrankung.

Durch die große Fallzahl in Kombination mit der hohen Zahl an Studienzentren sowie dem Verzicht auf eine eindeutige Festlegung der therapeutischen Maßnahmen (dies war im Ermessen der behandelnden Ärzte) sollte eine hohe externe Validität der Studie erreicht werden.

Die interne Validität der Studie wurde durch den Einsatz validierter Messinstrumente zur Erfassung der Symptome, der krankheitsspezifischen und generischen Lebensqualität, sowie eindeutige Vorgaben zur Durchführung der endoskopischen Untersuchungen sowie der Entnahme der Biopsien unterstützt.

5.3 Limitationen der Studie

Das Bestreben, eine gleiche Zahl von NERD und ERD Patienten in der Studie mit einzubeziehen, entspricht nicht der Repräsentativität der GERD-Population, weil die nichterosive Refluxösophagitis (NERD) laut verschiedener Publikationen mit einem Anteil von 60% die häufigste Manifestationsform der Refluxkrankheit ist (27).

Zu Studienbeginn waren über 6000 Teilnehmer eingeschlossen. Bei der fünf Jahre Follow-Up nahmen knapp 3000 Patienten an den ärztlichen Befragungen und klinischen Untersuchungen teil. Die genauen Ursachen des Rücktrittes aus der Studie sind nicht bekannt. Die hohe Missingrate kann ebenfalls zur Verzerrung von Ergebnissen führen.

5.4 Uneinheitliches Ergebnis bei der GERD-Studie

Der Verlauf der Refluxösophagitis und des daraus resultierenden Managements wird kontrovers diskutiert. Dabei ist die Rede von schneller, stetiger und massiver Progression bis hin zu keiner Veränderung. Eine Erklärung dafür kann in den verschiedenen Studienarten (prospektiv, versus, retrospektiv), den unterschiedlichen Faktoren, die als Relevanz für die Studiauswertungen gewählt wurden, in der unterschiedlichen Population, in der Studiendauer, in den Methoden, in der Diagnose sowie in den Therapiekriterien liegen. Beispielsweise wurde in vielen Studien nur ein Teil des Patientenkollektivs endoskopisch untersucht. In manchen Studien gibt es auch zu wenig Daten über die Therapie und Lebensqualität der Teilnehmer.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung wird durch Vorliegen einer signifikanten Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens und/oder eines Risikos für organische Komplikationen durch gesteigerten Reflux definiert (27). Um diese Erkrankung besser zu verstehen, ist es von großer Relevanz weitere Untersuchungen einzuleiten, die das gesamte Spektrum der Beschwerden und der Komplikationen der GERD mit einbezieht.

6. Zusammenfassung und Perspektive

Hintergrund:

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist mit seiner hohen Prävalenz und zunehmender Inzidenz eine der häufigsten Erkrankungen. Durch ihre Chronizität führt sie zu einer nicht unerheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen und zur Einschränkung der Lebensqualität. Eine verlässliche Kostenanalyse der Behandlung und der indirekten Kosten der Arbeitsunfähigkeit von GERD-Patienten ist nicht bekannt.

Aktuell sind nur wenige Studiendaten über die langfristige Verlauf der GERD vorhanden.

Diskussionen über Verläufe und Manifestationen der GERD sind Themen wissenschaftlicher Gespräche. Kontinuierlich wird bestritten, ob die Ergebnisse der Indexendoskopie sich im Verlauf der Zeit verschlechtern, verbessern oder stabil bleiben. Trotz vieler diagnostischer Maßnahmen gibt es noch zahlreiche Schwierigkeiten in der klinischen Verwaltung der GERD.

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der endoskopischen und symptomatischen Progression der gastroösophagealen Refluxerkrankung mit Hilfe der Los-Angeles-Klassifikation während der Routineversorgungen über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Methode:

Die ProGERD-Studie ist eine prospektive, offene multizentrische Kohortenstudie, die im Jahr 2000 gestartet wurde. Insgesamt wurden 6215 Patienten mit NERD oder ERD von Mai 2000 bis Februar 2001 in Deutschland, Österreich und der Schweiz in 1253 Zentren in dieser Untersuchung eingeschlossen. Dabei wurden klinische und endoskopische Untersuchungen der Progression der gastroösophagealen Refluxkrankheit vorgenommen.

Hierbei stand im Vordergrund die Ermittlung der endoskopischen und symptomatischen Progression von GERD unter Routineversorgung (99).

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung zum Studienbeginn wurden Patientendaten und Beschwerden mittels standardisierten Erhebungsbogens erfasst. Nach der Indexendoskopie folgte die anfängliche Behandlungsphase mit Protonenpumpeninhibitoren.

Die Studie gliedert sich in zwei Teile, einem Patienten-follow-up Bereich und einem Arzt-follow-up Bereich.

Bei dem Patienten-follow-up dokumentierten die Teilnehmer jährlich an Hand von standardisierten Fragebögen Ereignisse zu Ihren Lebensgewohnheiten.

Zu dem Arzt-follow-up zählen vier ärztliche Nachuntersuchungen nach dem zweiten, fünften, siebten und zehnten Studienjahr. Hier werden mit standardisierten Fragebögen extraösophageale Beschwerden, Begleitmedikationen, Begleiterkrankungen und Operationen am Gastrointestinaltrakt bei den Teilnehmern erfasst. Darüber hinaus werden Endoskopien und Biopsien durchgeführt.

Daten der FUP5 aus dem fünften Studienjahr wurden in dieser Arbeit bezüglich des

endoskopischen Verlaufs der GERD im Vergleich zur Baseline- und zur FUP2-Erhebungen mit Hilfe der Los-Angeles-Klassifikation analysiert.

Ergebnisse:

Im Jahre 2000 nahmen 6215 Patienten, davon 3303 Männer und 2912 Frauen an der ProGERD Studie teil.

Aus Indexendoskopiendaten konnte entnommen werden, dass 48% der Teilnehmern einen NERD hatten. Von diesen NERD-Patienten waren wiederum 45% Männer und 55% Frauen. Initial wurde bei 43% der Teilnehmer leichte Ösophagitis der LA Grad A/B diagnostiziert. Davon waren 58% Männer. Zu den wenigen 10% der Studienpopulation, die eine schwere Ösophagitis der LA Grad C/D hatten, gehörten 71% den männlicher Studienteilnehmer an. Ferner wurde bei 8% der Studienteilnehmer ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert, 65% der Barrett-Patienten waren Männer.

Von den 2889 Teilnehmer, die an der FUP5 nach 5 Jahren an unsere Analysen teilnahmen, waren 54% Männer und 46% Frauen. Wie auch bei der Baseline dokumentiert wurde, litten mehr Männern als Frauen an ERD (61,7% Baseline versus 57% FUP5 von Männer und bei den Frauen 38,3% Baseline versus 43% FUP5). Der Trend besteht nach fünf Jahren in dem Rückgang der Ösophagitis sowie bei Frauen als auch bei Männern. Allerdings wird dieser Trend deutlicher bei der männlichen Studienpopulation sichtbar.

59,4% der Studienteilnehmer die in der Indexendoskopie eine leichte Ösophagitis der LA A/B nachwiesen sowie 49% von denen die eine schwere Ösophagitis LA C/D zeigten, hatten nach fünf Jahren keine Erosionen und hatten einen NERD-Status erreicht. Bei 39% der LA A/B und 9,9% der LA C/D wurde keine Änderung festgestellt. Nur 2,6% der Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn einen NERD oder LA A/B Status hatten, entwickelten einer schweren Ösophagitis nach 5 Jahren. 28,6% der NERD Patienten haben eine Progression zu leichter Ösophagitis L A A/B. 70% der NERD Patienten zeigten erfreulicherweise keine Verschlechterung ihres Status.

Ergebnisse der multivariaten Analysen bestätigen die bisherigen Ergebnisse und zeigen, dass Einnahme von säurehemmenden Medikamenten (PPI), die GERD-Klassifikation zur Baseline und die Häufigkeit und der Schweregrad der GERD Symptome (RDQ-Score) signifikant mit der Progression der GERD assoziiert sind.

50% der Patienten, die endoskopisch eine Heilungstendenz zeigten, nahmen regelmäßig PPI. Eine endoskopisch diagnostizierte Heilungstendenz wurde meist gleichzeitig mit der Linderung der Beschwerdesymptomatik um mehrere Punkte verknüpft.

Keine Zusammenhänge mit der Entwicklung eines GERD zeigen sich hingegen für eine positive Familienanamnese, die Dauer der GERD Erkrankung, das Alter, den BMI, Infektion mit *Helicobacter-pylori*, das Geschlecht sowie Nikotin- und Alkoholkonsum.

Resümee:

Mit den Faktoren wie Häufigkeit und Schweregrad der GERD Symptome, die Einnahme von Säure hemmenden Medikamenten und die endoskopische Los-Angeles-Klassifikation der GERD, können objektive Beurteilung sowie Optimierung des subjektiven therapeutischen Management des GERD erreicht werden.

Die Zugehörigkeit zu NERD und LA A/B ist meistens mit einem milderem Verlauf der Erkrankung verbunden. GERD ist keine kategoriale Krankheit. Sie kann auch nicht wie ein Kontinuum dargestellt werden. Eine zeitgegebene Progression wie in manchen Studien beschrieben, wurde hier nicht beobachtet. Bei uns zeigte sich erhebliche Bewegung zwischen den Klassen, meist zwischen NERD und leicht erosiver Ösophagitis (LA A/B).

Es werden jedoch weitere Untersuchungen benötigt, um das genaue Spektrum beziehungsweise die Entwicklung, das Fortschreiten sowie der Rückbildung der GERD zu verstehen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Frank L, Kleinman L, Ganoczy D et al.. Upper gastrointestinal symptoms in North America: Prevalence and relationship to healthcare utilization and quality of life. *Dig Dis Sci* 2000; 45:809-818
- 2 Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P et al. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1–15
- 3 Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton JM III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448–56
- 4 Locke GR , Talley NJ, Fett SL, et al.. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642–9
- 5 Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al.. Genetic influences in gastroesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003;52:1085–9
- 6 Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995;27:67–70
- 7 Chen M, Xiong L, Chen H et al.. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: A population-based study in South China. *Scandinavian journal of Gastroenterology*, Volume 40, Number 7, July 2005;759-767
- 8 Hu WH, Wong WM, Lam CL, et al.. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2081-8

- 9 Dent J, El-Serag H B , Wallander M-A and Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-717
- 10 Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, et al.. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:751-60
- 11 Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001;18:1367–72
- 12 Wahlquist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life . *Am J Gastroenterol* 2001;96 (Suppl): S57-61
- 13 Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al.. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1309-1317
- 14 Henke CJ, LevinTR, HenningJM et al.. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organisation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:787-792
- 15 Fuchs K-H, Freys SM, Heimbucher J, Thiede A. Pathophysiologic spectrum in patient with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI function Laboratory. *Dis Esoph* 1995;8: 211-217
- 16 Joelsson BE, DeMeester TR, Skinner DB et al.. The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. *Surgery* 1982;92:417-424
- 17 Stein JH, DeMeester TR. Indications, technique and clinical use of ambulatory 24-hour esophageal motility monitoring. *Ann Surg* 1993; 217:128

- 18 Richter JE, Management of gastro-esophageal reflux disease. Pathophysiological basis of therapy for gastro-esophageal reflux disease. *Dis Esoph* 1995;7: 223-229
- 19 Breumelhof R, Smout AJPM. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-164
- 20 Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, et al.. Are esophageal symptoms reflux-related? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn. *Am J Gastroenterol* 1994;89:497-502
- 21 Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al.. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:-1142-7
- 22 Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al.. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42
- 23 Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al.. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6
- 24 Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Sleisenger MH, Scharschmidt B, Klein S, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th-ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1998 ; 498-514
- 25 Katzka DA, Rustgi AK. Gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Med Clin North Am* 2000;84:1137-61

- 26 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al.. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–180
- 27 Koop H, Scheep W, Müller-Lissner S et al.. Gastroösophageale Refluxkrankheit. Ergebnisse einer evidenzbasierte Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43:163-194
- 28 Labenz J , Jaspersen D, Kulig M, et al.: Risk factors for erosive esophagitis: A multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1656-6
- 29 Leodolter A et al.: Helicobacter-pylori infection is not a protective factor for the development of Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2002, 122 (Suppl 1): A-102
- 30 D. Jaspersen, M. Kulig, J. Labenz, et al.: Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 17 Issue 12 Page 1515-1520, June 2003
- 31 Wienbeck M et al.: Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13
- 32 Cunningham KM, Horowitz M, Riddel PS, et al.. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991;32:1436-144
- 33 Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! A disease in evolution. *Gastroenterology* 2000; 118: 2587
- 34 El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trend of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327 – 333

- 35 Sonnenberg A, El-Serag HB. Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease. In: Büchler MW, Farthmann EH (eds). Progress in Surgery. Karger Basel, 1997; 23: 20 – 36
- 36 Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a swedish population based study. Gut 2000; 47: 26- 29
- 37 Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastrooesophageal reflux? Dig Dis Sci 1995; 40: 1632 -1635
- 38 Madisch A , Weihs C, Schlaud M, et al.: The Body-Mass-Index (BMI) has no impact on the frequency of typical refluxsymptoms ± Results of a nationwide telephone-based informing campaign in Germany. Chir 2002; 127: 1064 – 1067
- 39 Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatalhernia and esophagitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2840 ± 2844
- 40 Pehl, Christian; Schepp, Wolfgang. Wie entsteht Sodbrennen? Pathomechanismen und Einflussfaktoren Deutsches Ärzteblatt 99, Ausgabe 44 vom 01.11.2002, Seite A-2941 / B-2495 / C-2339
- 41 Fuchs, Karl-Hermann; Schrenck, Tammo von. Gastroösophageale Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus: Aktueller Stand der Diagnostik Deutsches Ärzteblatt 97, Ausgabe 40 vom 06.10.2000, Seite A-2620 / B-2250 / C-2092
- 42 Shaw M. Diagnostic utility of reflux disease symptoms. Gut 2004; 53 (Suppl IV): 28–34
- 43 Richter JE. Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 1): 70–80

- 44 Moayyedi P, Talley NJ.: Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367, 2086–2100
- 45 Jaspersen D, Rösch W: Konservative Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Dt Ärztebl* 1998; 95: 2468–2472 [Heft 40]
- 46 Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndromes. *Gastroenterology* 2000; 118: 9–31
- 47 Richter JE: Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75–102
- 48 Maton PN, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease - a prospective controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 819-826
- 49 Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J. et al.. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 656-665
- 50 Festen HPM, Schenk E, Tan G. et al.. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 931-936
- 51 Numans ME, Lau J, de Wit NJ. et al.. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527
- 52 Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC. et al.. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1997-2000

- 53 Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association. Technical Review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994; 107: 1865-1884
- 54 Gadenstatter M, Klingler A, Klocker H. et al.. Long-term results of laparoscopic partial posterior fundoplication in patients with esophageal reflux and disorders of esophageal peristalsis. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 70-74
- 55 Wetscher GJ, Glaser K, Gadenstaetter M. et al.. The effect of medical therapy and antireflux surgery on dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease without esophageal stricture. *Am J Surg* 1999; 177: 189-192
- 56 Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas PJ, et al.: The Montreal Definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920
- 57 Byrne JP et al.. Comparative study of intestinal metaplasia and mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:98-103
- 58 Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in barrett's oesophagus. *Dig Dis* 2004;22:171-180
- 59 Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4291-4299
- 60 Barrett NR: Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surgery* 1950; 38: 175–182
- 61 O'Connor J, Falk G, Richter J. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2037-2042

- 62 El-Serag H B, Hepworth E J, Sonnenberg A et al.:
Gastroesophageal reflux disease is a risk faktor for laryngeal and pharyngeal cancer.
Am J Gastroenterol 2001; 96: 2013-2018
- 63 Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal
adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west.
Gastroenterology 2002; 122: 588-590
- 64 Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American
College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and
therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-1895
- 65 Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal
manometry and pH monitoring. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1077-1089
- 66 Broekaert D, Fischler B, Sifrim D et al.. Influence of citalopram, a
selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind,
placebo controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 365-370
- 67 Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M. et al.. The preoperative
evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. Am J
Gastroenterol 1995; 90: 35-38
- 68 Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J. et al.. How well can
quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux
disease?. Dig Dis Sci 1995; 40: 1317-1324
- 69 Labenz J, Leodolter A Medikamentöse Therapieoptimierung bei
gastroösophagealer Refluxkrankheit und ihren Komplikationen DOI: 10.1055/s-2007-
963531 Z Gastroenterol 2007, 45:1169-1179
- 70 Jaspersen D, Diehl KL, Geyer P. et al.. Omeprazole in the
treatment of patients with reflux-associated chronic cough. Gut 1999; 45 (Suppl V):
A267

- 71 Palombini BC, Castilhos Villanova OL, Araújo E. et al.. A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279-284
- 72 Ekström T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Respir Med* 2000; 94: 1166-1170
- 73 Brouwer R, Kiroff GK. improvement of respiratory symptoms following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg* 2003; 73: 189-193
- 74 El-Serag HB, Lee P, Buchner A. et al.. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 979-983
- 75 Noordzij JP, Khidr A, Evans BA. et al.. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Laryngoscope* 2001; 111: 2147-2151
- 76 Moayyedi P, Axon ATR. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 1): 11–19
- 77 Pandak WM, Arezo S, Everett S. et al.. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to non-cardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-h esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 307-314
- 78 Lind, T.; Havelund, T.; Carlsson, R.; et al.: Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response, *Scand.J Gastroenterol.*1997; 32: 974-979
- 79 Nocon, M ; Labenz, J , Jaspersen, D , et al.: Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: Results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study *Journal of Gastroenterology and Hepatology (OnlineEarly Articles)*

- 80 Jacobson BC et al.: Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 23–48 Deutsches Ärzteblatt 103, Ausgabe 43 vom 27.10.2006, Seite A-2868 / B-2495 / C-2400
- 81 Willich, S. N.; Nocon, M.; Kulig, M.; et al.: Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 23(3):371-376, February 2006
- 82 Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al.: Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastroesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1713–1735. Deutsches Ärzteblatt 102, Ausgabe 40 vom 07.10.2005, Seite A-2714 / B-2288 / C-2161
- 83 Lassen A, Hallas J and de Muckadell OB. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma – a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1193–1199
- 84 Bautista J, Fullerton H, Briseno M, et al.. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain – a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1123–1130
- 85 Eslick GD, Jones MP and Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1115–1124
- 86 Lembo AJ. Visceral hypersensitivity in noncardiac chest pain. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 55–60
- 87 Hobson AR, Furlong PL, Sarkar S, et al.. Neurophysiologic assessment of esophageal sensory processing in noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 2006; 130: 80–88

- 88 Johanson, J. F .Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries, Am J Med 2000;108 Suppl 4a: 99-103
- 89 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74–108
- 90 Enzinger PC and Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2241–2252
- 91 Carlsson R, Dent J, Watts R. et al.. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 119-124
- 92 Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW. et al.. Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1621-1630
- 93 Dr. Beate Fessler Step-down-Therapie als Regime der ersten Wahl Bei Refluxkrankheit Läsionen und Symptome betrachten.DOI: 10.1055/s-2005-926205 Klinikarzt 2005; 34: VI-VII
- (94) NOCON M, LABENZ J, JASPERSEN D, *et al.*: Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care - results from the ProGERD study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 25(6):715-722, March 2007
- 95 Rösch, Wolfgang; Jaspersen, Daniel Konservative Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit Deutsches Ärzteblatt 95, Ausgabe 40 vom 02.10.1998, Seite A-2468 / B-2110 / C-1976
- 96 Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 169-174

- 97 Boeckstaens GEE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 149–160
- 98 Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 617-628
- 99 Kulig M, Nocon M, Vieth M et al.. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the Pro-GERD study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 580-589
- 100 Laine L, Ahnen D, McClain C et al.. Review article: potential gastrointestinal effects of long term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-668
- 101 Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for non-erosive reflux disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 47-56
- 102 Nocon M, Kulig M, Leodolter A et al.:Validation of the Reflux Disease Questionnaire for a German Population. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 17: 229-233
- 103 Labenz J, Nocon M, Lind T. et al.. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2457-2462
- 104 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease – should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901–9
- 105 Pace F, Porro GB. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroent.* 2004; 99: 946–9

- 106 Pace F, Bollani S, Molteni P. et al.. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD) -a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 111-115
- 107 Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, et al.: Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17–22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37–41
- 108 Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al.: Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016–9
- 109 Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI et al. Transoral flexible endoscopic stapling for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 416–422
- 110 Chuttani R, Sud R, Sachdev G et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 770–776
- 111 Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 149–156
- 112 Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J et al. Endoscopic implantation of enteryx for treatment of GERD: 12-month results of a prospective, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1909–1912
- 113 Achem SR, Kolts BE. Current medical therapy for esophageal motility disorders. *Am J Med* 1992; 92 (suppl 5A): 98S–105S
- 114 Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69–74

115 Kim SL, Hunter JG, Wo JM et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 32–34

116 Armstrong, D., Monnier, Ph., Nicolet, M.et. al.: Endoscopic Assessment of Oesophagitis. *Gullet* 1991; 1: 63-67

8. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
d.h.	das heißt
EGF	Epidermal Growth Factor
ERD	Erosive Reflux Disease (erosive Refluxerkrankung)
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxerkrankung)
H.Pylori	Helicobacter pylori
LA	Los-Angeles (Klassifikation) endoskopische Einteilung der GERD
MW	Mittelwert.
NERD	Non-erosive Reflux Disease (nichterosive Refluxerkrankung)
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (nicht steroidale Antiphlogistika)
OTE	Overall Treatment Evaluation (Fragebogen)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ProGERD	Clinical and endoscopic evaluation of the progression of the gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients successfully treated with esomeprazol as basis for epidemiological long-term follow-up.
Qol	Quality of life
QOLRAD	Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (Fragebogen)
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
SA	Standardabweichung
SF-36	The 36-item Short Form Health Survey (Fragebogen)
SPSS	Statistical Product and Service Solution
P-Wert	p-value von probability (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
UÖS	untere Ösophagussphinkters

9. Abbildungsverzeichnis und Grafikverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Definition und Einteilung gemäss Montreal Definition und Klassifikation (56)	- 11 -
Abbildung 2: GERD-Genese: Pathomechanismen und Einflussfaktoren (40)	- 13 -
Abbildung 3: Globale Variationen in der Prävalenz der gastroösophagealen Rückflusskrankheit, definiert als mindestens wöchentliches Sodbrennen und/oder Säure Regurgitation (9)	- 22 -
Abbildung 4: Die Los-Angeles-Klassifikation (26)	- 34 -
Abbildung 5: Diagramm „GERD LA-Klassifikation zur Baseline“	- 39 -
Abbildung 6: Diagramm „GERD LA- Klassifikation nach 2 Jahren“	- 40 -
Abbildung 7: Diagramm „GERD-Klassifikation FUP5“	- 41 -
Abbildung 8: Diagramm „GERD- Verlauf von Baseline bis FUP5“	- 42 -
Abbildung 9: Weiterentwicklung/Rückbildung der endoskopischen Ergebnisse nach 5 Jahren	- 44 -

10. Tabellen- und Figurenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Stadieneinteilung der MUSE-Klassifikation (Metaplasie, Ulkus, Striktur und Erosion) nach Amstrong et al. (116)	- 18 -
Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektivs zur Baseline	- 36 -
Tabelle 3: Eigenschaften des Patientenkollektivs nach 5 Jahre Follow-Up	- 37 -
Tabelle 4: Faktoren die mit einer Progression der GERD assoziiert sind	- 44 -
Tabelle 5: Multivariate Analyse der Refluxentwicklung, Vorwärtsselektion und Rückwärtsselektion	- 46 -

11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Gisele Godzick-Njomgang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ENDOSKOPISCHE ENTWICKLUNG DER REFLUXERKRANKUNG (5 Jahres Follow-Up)“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE –www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Tabellarischer Lebenslauf

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

13. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Willich danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und darüber hinaus für die Ermöglichung der Promotion.

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt dem Betreuer meiner Promotionsarbeit, Herrn Dr. rer. medic. Marc Nocon, der mir die Möglichkeit verschafft hat, an dieser Studie mitzuarbeiten. Danken möchte ich ihm auch für die konstruktive Kritik, die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

Meinem Mann danke ich für seinen stetigen Rat und der Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, die bei der Zusammenstellung der Daten geholfen haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Hopfenmüller danke ich für seine Unterstützung bei der Datenanalyse.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium und somit diesen Berufsweg ermöglicht hatten.