

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

DISSERTATION

**Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit
gastroösophagealer Refluxerkrankung in der
Routineversorgung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Henry Marc Rübe
aus Nuthetal

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Kulig
 2. Prof. Dr. med. S. N. Willich
 3. Prof. Dr. med. P. Malfertheiner

Datum der Promotion: 29. 01. 2010

WIDMUNG

Diese Dissertationsarbeit ist meinen Eltern gewidmet, welche mich bei der Verwirklichung meines ersten großen Lebensstraums, dem erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums und der anschließenden ärztlichen Tätigkeit, immer unterstützten.

Zusammenfassung

In der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) haben sich Wirkstoffe, welche die Produktion der Magensäure hemmen, als Standardmedikamente etabliert. Dazu zählen H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Neben diesen sehr effektiven Substanzen gibt es weitere Medikamente in der Therapie von Refluxbeschwerden, welche die Magensäure binden, die Magenpassage beschleunigen oder in der Speiseröhre einen Schutzfilm bilden (Antazida, Sucralfat, Prokinetika, Phytopharmaka). Diese Wirkstoffgruppen können als Nicht-Standardmedikamente zusammengefasst werden.

Im Rahmen einer Kohortenstudie (ProGERD) sollte der Stellenwert der Nicht-Standardmedikamente in der modernen Therapie der Refluxerkrankung untersucht werden. In dieser Studie wurden 6215 Patienten mit einer Refluxerkrankung eingeschlossen und zunächst mit einem PPI behandelt. Danach konnten die weiteren Therapieoptionen frei gewählt werden. Ein Jahr nach Studienbeginn sowie jährlich bis zur siebenten Nachbefragung wurden anamnestische und soziodemografische Daten eruiert und die weitere Medikamenteneinnahme erfasst.

Die Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich auf die zweite Nachbefragung mit verbleibenden 5321 Studienpatienten. Die Nicht-Standardmedikamente wurden von den Patienten in 16 % bei Bedarf eingenommen. Lediglich drei Prozent der Patienten nahmen diese regelmäßig ein. 1415 Patienten (27 %) gaben an, keine Medikamente einzunehmen. Ungefähr zu gleichen Anteilen wurden die Nicht-Standardmedikamente in einer Monotherapie oder in Kombination mit einem PPI oder H₂RA eingenommen. Unter den Nicht-Standardmedikamenten waren die Antazida mit über 70 % am häufigsten vertreten.

In der Behandlung der Refluxerkrankung werden die Nicht-Standardmedikamente nur noch selten eingesetzt (23 % gegenüber 77 % Standardmedikamente). Dennoch haben die Antazida insbesondere als Selbstmedikation oder in Kombination mit einem Standardmedikament weiterhin einen hohen Stellenwert.

Schlagwörter: Antazida, Sucralfat, Prokinetika, Phytopharmaka, gastroösophageale Refluxerkrankung, ProGERD, Nicht-Standardmedikament, Standardmedikament

Abstract

Active agents such as H₂-receptor antagonists (H₂RA) and proton pump inhibitors (PPI), which inhibit the production of gastric acid, are consistently considered as standard drug treatment of gastro oesophageal reflux disease (GERD).

In addition to these very effective drugs, there are further non-standard medications for the therapy of reflux disorders. Their mode of action is either by binding the gastric acid and therefore accelerating its stomach passage or by forming a protective layer in the oesophagus. Examples of such active agent groups of non-standard medications are antacids, sucralfate, prokinetics, and other drugs of plant origin.

The use of non-standard medications for reflux diseases was evaluated in the ProGERD cohort study. In this study, 6215 reflux disease patients were initially treated with PPI and subsequently offered additional non-standard medication of their choice. Medical history, socio-demographical data and medication were documented every year after initiation of the study until the seventh follow-up.

The data presented in this study were obtained from the second follow-up, with 5321 patients still participating in the study. The non-standard medications were taken on demand by 16 % of the patients. Only 3 % took these medications on a regular basis. 1415 of the patients (27 %) reported not to take any medications. Application of non-standard medicine was either as monotherapy or in combination with a PPI or H₂RA with approximately to the same percentage for both ways of application. The antacids were the most frequently represented non-standard medicine at over 70 %.

Compared to standard medications non-standard medications are used in fewer cases for the treatment of reflux diseases (23 % versus 77 %). Among patients preferring non-standard therapy with or without standard medications, antacids appear to be of a particularly high preference.

Keywords: antacids, sucralfate, prokinetic, phytopharmakon, gastroesophageal reflux disease, ProGERD, non-standard medicine, standard medicine

Abkürzungsverzeichnis

Anta	<u>Ant</u> azidum
BMI	<u>B</u> ody <u>M</u> ass <u>I</u> ndex
ERD	<u>E</u> rosive <u>R</u> eflux <u>D</u> isease (erosive Refluxerkrankung)
FUP	<u>F</u> ollow <u>u</u> p (Nachbeobachtung)
GERD	<u>G</u> astro <u>e</u> sophageal <u>R</u> eflux <u>D</u> isease (gastroösophageale Refluxerkrankung)
H₂RA	<u>H</u> ₂ - <u>R</u> ezeptor- <u>A</u> ntagonisten
LA	<u>L</u> os <u>A</u> ngeles [Klassifikation]
LES	<u>l</u> ower (o) <u>e</u> sophageal <u>s</u> phincter (unterer ösophagealer Schließmuskel)
Med	<u>M</u> edikament
NERD	<u>N</u> on <u>e</u> rosive <u>R</u> eflux <u>D</u> isease (nichterosive Refluxerkrankung)
nSt	<u>N</u> icht- <u>S</u> tandardmedikament
od	<u>o</u> n <u>d</u> emand (Einnahme bei Bedarf)
OTC	<u>o</u> ver- <u>t</u> he- <u>c</u> ounter (freiverkäufliche [Medikamente])
Phyto	<u>P</u> hyto <u>p</u> harmakon
PPI	<u>P</u> rotonen <u>p</u> umpen <u>i</u> nhibitor (Protonenpumpenhemmer)
Pro	<u>P</u> rokinetikum
ProGERD	<u>P</u> rogression of <u>G</u> astro <u>e</u> sophageal <u>R</u> eflux <u>D</u> isease [Study]
RDQ	<u>R</u> eflux <u>D</u> isease <u>Q</u> uestionnaire
reg	<u>r</u> egelmäßige Einnahme
St	<u>S</u> tandardmedikament

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG

- 1.1 GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT – DEFINITION
- 1.2 EINTEILUNGEN
- 1.3 PATHOPHYSIOLOGIE
- 1.4 SYMPTOMATOLOGIE
- 1.5 KOMPLIKATIONEN
- 1.6 EPIDEMIOLOGIE
- 1.7 RISIKOFAKTOREN
- 1.8 DIAGNOSTIK
- 1.9 GERD UND FUNKTIONELLE BESCHWERDEN
- 1.10 THERAPIE
 - 1.10.1 *Nicht-medikamentöse Therapie*
 - 1.10.2 *Medikamentöse Therapie*
 - 1.10.2.1 Säuresuppressive Medikamente
 - 1.10.2.2 Nicht-säuresuppressive Medikamente
- 1.11 FRAGESTELLUNG

2 PATIENTEN UND METHODEN

- 2.1 STUDIENDESIGN
- 2.2 STUDIENZIELE
- 2.3 PATIENTEN
- 2.4 HEILUNGSPHASE
- 2.5 NACHBEOBACHTUNGSPHASE
- 2.6 PATIENTENFRAGEBOGEN
 - 2.6.1 *RDQ (Reflux Disease Questionnaire)*
 - 2.6.2 *QOLRAD (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia)*
 - 2.6.3 *SF-36 Health Survey*
 - 2.6.4 *Epidemiologischer Fragebogen*
- 2.7 ARZTFRAGEBOGEN
- 2.8 HÄMATOLOGISCHE UND GENETISCHE UNTERSUCHUNG
- 2.9 DATENERFASSUNG ZUR MEDIKAMENTENEINNAHME UND STATISTIK
 - 2.9.1 *Datenerhebung*
 - 2.9.2 *Datenselektion*
 - 2.9.3 *Medikamentengruppen und Medikamentenkombinationen*
 - 2.9.4 *Statistik*

3 ERGEBNISSE

- 3.1 STUDIENPOPULATION BASELINE UND FUP II
- 3.2 MEDIKAMENTENANGABE IM FRAGEBOGEN FUP II
- 3.3 MEDIKAMENTENEINNAHMEN FUP II
- 3.4 MONOTHERAPIE UND MEDIKAMENTENKOMBINATIONEN FUP II
- 3.5 EINNAHMEFREQUENZEN DER MEDIKAMENTE
- 3.6 EINNAHMEFREQUENZEN DER MONOTHERAPIE UND MEDIKAMENTENKOMBINATIONEN
 - 3.6.1 *Monotherapie oder Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger Einnahme sowie Bedarfsmedikation von Standardmedikamenten*
 - 3.6.2 *Monotherapie oder Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger Einnahme sowie Bedarfsmedikation von Nicht-Standardmedikamenten*
- 3.7 SYMPTOMHÄUFIGKEIT UND SYMPTOMSCHWERE BEI VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTENGRUPPEN UND MEDIKAMENTENKOMBINATIONEN
- 3.8 MEDIKAMENTENEINNAHMEN IN KORRELATION ZU VERSCHIEDENEN FAKTOREN
- 3.9 MONOTHERAPIE UND MEDIKAMENTENKOMBINATIONEN IN KORRELATION ZU VERSCHIEDENEN FAKTOREN
 - 3.9.1 *Monotherapie und Medikamentenkombinationen ohne Berücksichtigung der Einnahmefrequenz*
 - 3.9.2 *Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz von Standardmedikamenten*
 - 3.9.3 *Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz von Nicht-Standardmedikamenten*

4 DISKUSSION

- 4.1 MEDIKAMENTENEINNAHMEN
 - 4.1.1 *Prokinetika*
 - 4.1.2 *Mukoprotektive Medikamente*
 - 4.1.3 *Phytopharmaka*
 - 4.1.4 *Antazida*
- 4.2 MEDIKAMENTENVERSCHREIBUNG VON HAUSÄRZTEN UND FACHÄRZTEN
- 4.3 MONOTHERAPIE UND MEDIKAMENTENKOMBINATIONEN
- 4.4 LIMITATIONEN

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

6 LITERATURVERZEICHNIS

1 Einleitung

1.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit – Definition

Die gastroösophageale Refluxkrankheit wird in der zumeist englischsprachigen Literatur zum Großteil mit GERD (gastroesophageal reflux disease) abgekürzt. Für diese Erkrankung gibt es jedoch keine einheitliche Definition. Nach dem internationalen Konsensus – The Genval Workshop Report – von 1997 [Dent, 99] wird diese wie folgt definiert: „Eine gastroösophageale Refluxkrankheit liegt vor, wenn ein Risiko für organische Komplikation durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux und/oder eine signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) infolge Refluxbeschwerden besteht.“ Organische Komplikationen können dabei als Ösophagitis, Stenose, Ulzeration, Schleimhautmetaplasie oder maligne Entartung in der Speiseröhre auftreten. Auch extraösophageal können sich Symptome manifestieren [Schepp, 05].

Eine ältere, oft zitierte Definition beschreibt GERD als Erkrankung, bei der Mageninhalt (Säure, Pepsin) rückwärtig in die Speiseröhre gelangt und dort Sodbrennen und andere Symptome verursacht [Fass, 03a].

1.2 Einteilungen

Die ösophagealen Manifestationen bei der GERD unterteilen sich in (1) symptomatische Refluxerkrankung (Einschränkung der Lebensqualität) ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen (NERD), (2) Refluxerkrankung mit erosiver Ösophagitis (ERD) und (3) Barrett-Ösophagus, definiert als „endoskopisch erkennbarer Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel in der unteren Speiseröhre mit histologischem Nachweis einer intestinalen Metaplasie (obligate Präkanzerose)“ [Labenz, 06; Malfertheiner, 05]. Ein Großteil der Patienten weist eine NERD auf, gefolgt von einer ERD und einem Barrett-Ösophagus. Lediglich ein kleiner Teil der Patienten mit einem Erkrankungsphänotyp geht in einen anderen Phänotyp über. Bis zu 30 % der Patienten mit einer NERD entwickeln zeitlebens eine ERD. Nur 1-22 % der Patienten mit milder erosiver Ösophagitis entwickeln schwerere Formen. Die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von einer ERD zu einem Barrett-Ösophagus wird mit 1-13 % angegeben [Fullard, 06]. Bei der Einteilung der Refluxerkrankung stellt die Endoskopie das wichtigste diagnostische Mittel dar [Gerards, 01]. Bei der erosiven Refluxerkrankung kann der Grad der Ösophagitis weiter klassifiziert werden. Dazu stehen verschiedene

Einteilungen zur Verfügung. Neben der Savary-Miller- und der MUSE-Klassifikation hat sich in den letzten Jahren in der klinischen Praxis vor allem die LA-Klassifikation durchgesetzt. Die Graduierung richtet sich nach der Ausdehnung der Schleimhautläsion (A bis D). Der Vorteil dieser Klassifikation liegt in der geringen Variabilität der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Untersuchern und einem signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Ösophagitis und dem Grad der Säureexposition [Gerards, 01]. Zusätzlich sollte angemerkt werden, dass diese Klassifikation keine mikroskopischen Befunde berücksichtigt und ein Patient mit makroskopisch fehlender Ösophagitis mikroskopisch durchaus Läsionen aufweisen kann. Außerdem gehört eine Endoskopie nicht zur Routineuntersuchung in der Erstversorgung, wodurch eine erosive ösophageale Läsion lange Zeit unentdeckt bleiben kann [Malfertheiner, 05].

1.3 Pathophysiologie

Der zugrunde liegende Pathomechanismus beruht auf einer eingeschränkten Funktion des unteren ösophagealen Schließmuskels (lower esophageal sphincter [LES]). Dies ist ein Segment aus glatter Muskulatur im distalen Ösophagus. Dieses kontrahiert sich tonisch und baut dadurch einen Druck auf, der über dem abdominellen Druck liegt. Dieser Mechanismus bildet eine natürliche Barriere und verhindert dadurch ein Zurückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre. Dieser Schließmuskel kann sich in Abhängigkeit von ösophagealer Peristaltik entspannen und erlaubt dadurch die Passage von fester Nahrung und Flüssigkeiten durch den Magen. Auch ohne Schluckakt und ösophageale Peristaltik kommt es mehrmals täglich physiologisch zu einer kurzen Relaxation des unteren Schließmuskels, was als flüchtige Entspannung des unteren Schließmuskels (transient lower oesophageal sphincter relaxation [TLOSR]) bezeichnet wird. Bei gesunden Personen kommt es dabei zu keiner erhöhten Säurebelastung der Speiseröhre. Gesteuert durch den Nervus vagus gelangen nach der Nahrungsaufnahme kleine Mengen von Magensäure in die Speiseröhre. Diese werden bei gesunden Personen durch Peristaltik und Speichelflüssigkeit neutralisiert [Kahrilas, 03c; Moayyedi, 06].

Bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit sind mehr TLOSRs zu verzeichnen – mit verstärkter Belastung der Speiseröhre mit Magensäure, Pepsin oder Gallenflüssigkeit. Infolge dessen kann es zu refluxbedingten Symptomen und Gewebeschäden der Ösophagusschleimhaut kommen. Besonders bei einer axialen

Hiatushernie kommt es zum verstärkten Auftreten von TLOSRS und damit vermehrt zu Ösophagitiden. Cameron et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Patienten mit einer Hiatushernie und GERD. Dabei hatten 29 % mit einer NERD, 71 % mit einer ERD und 72 - 96 % mit einem Barrett-Ösophagus eine Hiatushernie [Cameron, 99; Fass, 03a; Kahrilas, 03c].

Schwere Ösophagitiden und Komplikationen wie Strikturen, Ulzerationen und Barrett-Ösophagus sind besonders bei Personen mit einem verringerten Tonus des unteren Ösophagusschließmuskels zu verzeichnen. Dadurch kann es zu einem vermehrten Kontakt von Mageninhalt (Säure, Pepsin, Gallenflüssigkeit) mit der Ösophagusschleimhaut kommen. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Dauer der Säurebelastung und der Stärke der Gewebeschädigung. Hingegen haben Patienten mit einer NERD in der Speiseröhre seltener Kontakt mit Magensäure. Bei einem Teil der NERD-Patienten kommt es durch eine Hypersensitivität des Gewebes der Speiseröhre, einer verminderten Schleimhautresistenz und einer lang anhaltenden Ösophaguskontraktion zu Symptomen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde bei diesen Patienten eine verminderte Barriere der oberflächlichen ösophagealen Schleimhaut gegenüber Magensäure festgestellt, wodurch es zu einer Gewebeschädigung und einer vermehrten Permeabilität von Wasser und Elektrolyten durch das Schleimhautgewebe kam [Kahrilas, 03c; Moayyedi, 06].

1.4 Symptomatologie

Sodbrennen und Regurgitation sind die Hauptsymptome der gastroösophagealen Refluxerkrankung [Williams, 03; Kahrilas, 03a; Schwizer, 97]. Sodbrennen beschreibt ein Brennen hinter dem Brustbein, aufsteigend vom Sternum bis zum Hals. Regurgitation bedeutet ein Zurückfließen von sauer schmeckendem Mageninhalt in den Pharynx [Gerards, 01; Dent, 04; Moayyedi, 05]. Die Dauer, Schwere und Manifestation der Symptome variierten zwischen den einzelnen Patienten [Katz, 99; Spechler, 92; Williams, 03]. Nächtlicher Reflux kommt bei drei Viertel der Patienten mit häufigen GERD-Symptomen vor [Williams, 03]. Jedoch weisen nicht alle Patienten Symptome auf [Shaw, 04]. Aber auch sehr unspezifische Beschwerden wie Übelkeit und Brechreiz, exzessives Aufstoßen, epigastrische Beschwerden und Dyspepsie zählen zu den atypischen Symptomen [Katelaris, 02]. Beim Vorliegen mehrerer Symptome mit Dominanz der typischen Refluxbeschwerden kann von einer gastroösophagealen Refluxerkrankung ausgegangen werden [Labenz, 06].

Zu weiteren extraösophagealen Symptomen (siehe Abbildung 1) kann es bei Patienten mit einer GERD durch Zurückfließen von Refluxat und Schädigung des Pulmonaltrakts einschließlich Larynx, Pharynx, Bronchien und Lunge kommen. Durch vago-vagale Reflexmechanismen und Mikroaspirationen kann es zu nicht-allergischen asthmatischen und pektanginösen Beschwerden, Heiserkeit, Globusgefühl im Hals, Räuspern, chronischem Husten und rezidivierenden Pneumonien kommen [Schwizer, 97; Labenz, 06]. Oft treten diese Beschwerden ohne typische Refluxsymptome auf und stellen dadurch eine Herausforderung bei der Diagnosefindung der Erkrankung dar [Richter, 05]. GERD ist eines der drei häufigsten Ursachen von chronischem Husten und kann zu bronchialen Stenosen führen. Ein Zusammenhang zwischen GERD und Asthma ist noch wenig erforscht [Williams, 03]. Nach Harding et al. weisen bis zu 80 % der Patienten mit Asthma eine erhöhte Säurekontaktzeit im Ösophagus auf. Bei 70 % der Patienten ist durch eine Säuresuppression eine Symptomverbesserung zu verzeichnen [Harding, 00].

Zu den schwerwiegendsten Beschwerden gehören die sogenannten Alarmsymptome wie Dysphagie, verursacht durch gestörte ösophageale Peristaltik oder als Zeichen einer Striktur oder Stenose. Odynophagie kann durch schmerzhaftes Schlucken bei übermäßiger Sensitivität der Ösophagusk mukosa entstehen. Häufig ist dies mit schweren Ösophagitiden sowie Hämorrhagie, Hämatemesis und Gewichtsverlust assoziiert als Ausdruck einer schweren Komplikation oder eines Tumorleidens [Schwizer, 97; Katelaris, 02].

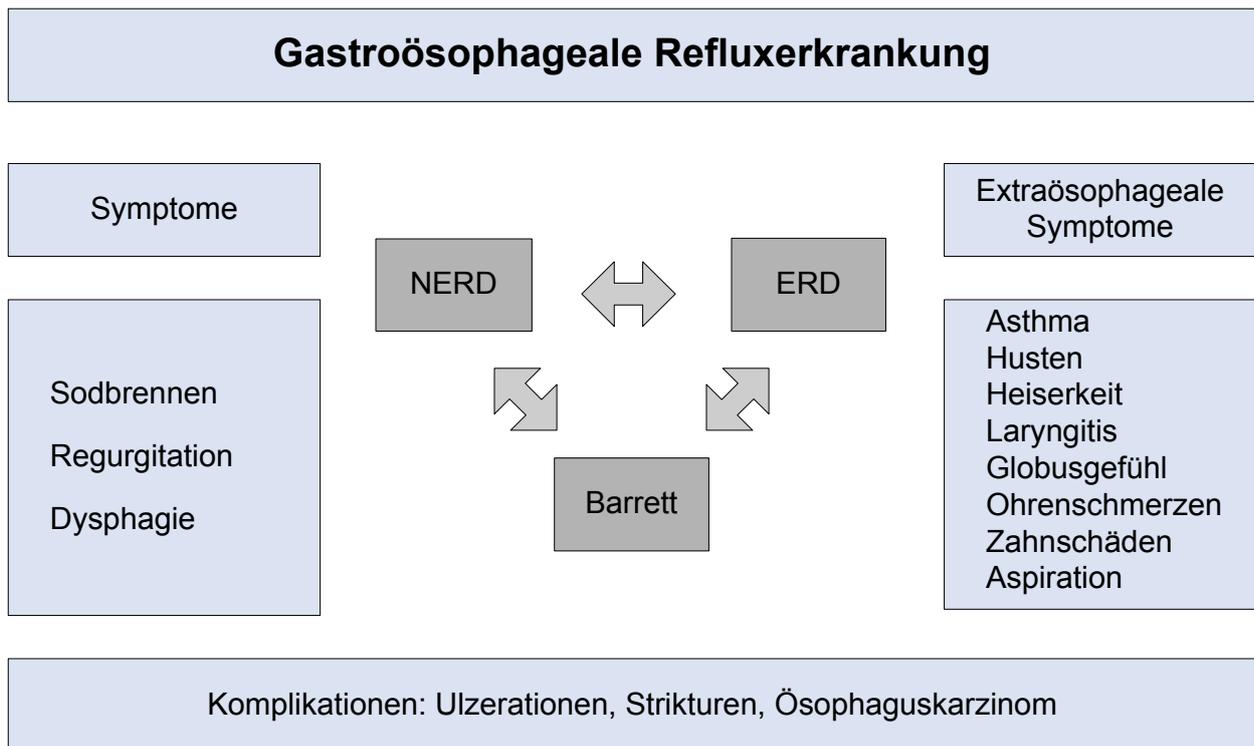


Abbildung 1: Symptomübersicht

Eine Refluxerkrankung gilt als wahrscheinlich, wenn die Symptome mindestens einmal pro Woche auftreten und es dadurch zu einer Einschränkung der Lebensqualität kommt [Schepp, 05].

Die Refluxbeschwerden können die Betroffenen in einem stärkeren Maße beeinflussen als andere chronische Erkrankungen, wie Angina pectoris, Herzinsuffizienz, klimakterische Beschwerden oder ein unbehandeltes Ulcus duodeni [Hotz, 00]. Der Einfluss auf die Lebensqualität ist dabei proportional zur Stärke und Häufigkeit der Beschwerden [Dent, 99].

1.5 Komplikationen

Bei ungefähr 10-15% der Patienten mit einer Refluxerkrankung wird durch eine Endoskopie ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert [Cossentino, 03]. Von diesen Patienten entwickeln ungefähr 1% ein Adenokarzinom [Pera, 03]. Diese Art der Neoplasie ist seit den 1970er Jahren in seiner Inzidenz weltweit um das Fünf- bis Sechsfache angestiegen und liegt derzeit bei 3-4/100.000 Personen. Dies sind ungefähr die Hälfte aller Karzinome in der Speiseröhre [Pera, 93]. Das Adenokarzinom ist der am

schnellsten in seiner Häufigkeit zunehmende maligne Tumor, mit einer sehr ungünstigen Prognose und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10-24 % [Mazzucchelli, 01]. Eine mögliche Erklärung für diesen Anstieg ist eine erhöhte Häufigkeit der GERD [Gerson, 02]. Dabei stellt die Barrett-Metaplasie den häufigsten und wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung eines Adenokarzinoms dar und erhöht das Risiko für dessen Entstehung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 30 [Fitzgerald, 01].

Zu den weiteren Komplikationen gehören ösophageale Strikturen und Ulzerationen, mit einer Prävalenz von jeweils 0,1 % und 0,05 %. Risikofaktoren sind dabei eine weiße Hautfarbe, das männliche Geschlecht und höheres Lebensalter [Moayyedi, 06].

1.6 Epidemiologie

Hinsichtlich der Angaben über die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxerkrankung gibt es in der Literatur starke Schwankungen. Viele Autoren berichten von einer Prävalenz der Erkrankung von 10-20 % in den westlichen Industrieländern [Schepp, 05; Isolauri, 95; Locke, 97]. In einem Review fassten Moayyedi et al. die Ergebnisse von 31 Studien zusammen, in denen bei insgesamt 77.671 Patienten die Prävalenz des Hauptsymptoms Sodbrennen untersucht wurde. In der westlichen Welt trat Sodbrennen bei 20 % der Patienten einmal pro Monat, bei 12 % mindestens einmal pro Woche und bei 5 % täglich auf [Moayyedi, 06]. Nach Pehl et al. leiden etwa 25-33 % aller Menschen in Ländern mit westlichem Lebensstandard im Laufe von sechs bis zwölf Monaten an Sodbrennen [Pehl, 02]. In Deutschland sind von Sodbrennen ungefähr acht Millionen Personen betroffen, wobei 800.000 von ihnen eine Refluxösophagitis und rund 80.000 eine Barrett-Metaplasie aufweisen. Etwa 8.000 Patienten entwickeln ein Adenokarzinom, welches in den meisten Fällen nicht kurativ behandelbar ist [Gerards, 01; Issing, 03]. Beim Vergleich mehrerer Studien wurde eine Prävalenz von einer GERD von 20 % in Nordamerika und von 9,8-18 % in Europa ermittelt. Zusätzlich ergab sich ein Nord-Süd-Gefälle, mit einer geringeren Prävalenz in Südeuropa. Diese Unterschiede wurden mit regionalen und ethnischen Unterschieden, unterschiedlichen Studienpopulationen im Hinblick auf Risikofaktoren sowie den Ein- und Ausschlussfaktoren erklärt [Dent, 05].

Die Unterschiede in der Prävalenz der gastroösophagealen Refluxerkrankung sind nach Johanson et al. mit den fehlenden Goldstandard der Diagnostik, der unterschiedlichen

Angabe der Symptommhäufigkeit und den verschiedenen Beobachtungszeiträumen zu erklären. Einige Autoren untersuchten die Prävalenz von GERD bei täglichem oder wöchentlichem Auftreten, wieder andere Autoren bei monatlichem Auftreten des Hauptsymptoms Sodbrennen. Infolgedessen schwankt die Prävalenzrate zwischen 4 und 58 %. Auch sollte berücksichtigt werden, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit Refluxbeschwerden einen Arzt konsultiert und dadurch die Erkrankung oft nicht diagnostiziert wird [Johanson, 00]. Nach Locke et al. stellten sich nur fünf Prozent der Patienten mit Sodbrennen oder Regurgitation innerhalb eines Jahres wegen ihren Beschwerden bei einem Arzt vor [Locke, 97]. In ostasiatischen Ländern ist die Prävalenz geringer [Moayyedi, 06]. Als mögliche Ursachen werden genetische Disposition, geringerer BMI, geringerer Alkohol- und Kaffeekonsum, weniger dispositionierende Medikamente oder der geringere Genuss von Zitrusfrüchten angenommen [Goh, 00]. Dennoch lässt sich in den letzten zehn Jahren auch in diesen Ländern ein starker Anstieg der Prävalenz beobachten, insbesondere aufgrund der soziodemografischen Entwicklung und der Änderung der Lebensgewohnheiten [Goh, 04]. Hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit in anderen Bevölkerungen liegen keinen Angaben vor [Moayyedi, 06].

Im Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung zeigen einige Studien eine vergleichbare Prävalenz der Beschwerden bei Männern und Frauen [Schepp, 05; Bolin, 00; Locke, 97]. Es gibt keinen signifikanten Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter. Hingegen zeigen große Studien, dass die Komplikationen wie erosive Ösophagitis und ein Barrett-Ösophagus im höheren Alter häufiger sind [Richter, 00; Cappell, 05]. Darüber hinaus verursacht die Refluxerkrankung hohe Kosten im Gesundheitssystem. Alleine für Antazida und H₂-Blocker werden in den USA jährlich zwei Milliarden Dollar und für Protonenpumpenhemmer weitere sechs Milliarden Dollar ausgegeben [Johanson, 00].

1.7 Risikofaktoren

Die Hiatushernie wird als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Refluxösophagitis angesehen [Avidan, 01]. Im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren ist eine Hiatushernie eine der bedeutendsten Einflussgrößen auf die Symptomstärke der Erkrankung [Avidan, 02]. Männer haben ein vier- bis fünffach höheres Risiko für die Entwicklung einer Barrett-Metaplasie und eines Ösophaguskarzinoms als Frauen [Cappell, 05]. Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* scheint keinen Einfluss auf die

Entwicklung von einer GERD zu haben [Dent, 01a]. Es existieren keine signifikanten Unterschiede in klinischen oder laborbezogenen Parametern zwischen mit *Helicobacter pylori* infizierten und nicht infizierten Patienten mit einer GERD [Fallone, 04].

Nach Cappell et al. können die Risikofaktoren in drei Gruppen eingeteilt werden: (1) demografische Gesichtspunkte (höheres Alter, männliches Geschlecht, weiße Hautfarbe), (2) soziale Gesichtspunkte und Lebensweise (alkoholische Getränke, Rauchen, körperliche Betätigung und Schwangerschaft [erhöhter abdominaler Druck]), (3) Ernährungsweise (Übergewicht, fettige Speisen, Schokolade, Kaffee) [Cappell, 05].

Zu den weiteren Risikofaktoren der Entwicklung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung gehören eng anliegende Kleidung, Medikamente wie Kalziumkanalblocker, Morphine, Benzodiazepine und Nahrungsmittel, wie Pfefferminz, Kaffee, Tee, Cola und Schokolade. Diese verstärken die Refluxsymptome durch eine Reduktion des LES-Drucks [Cappell, 05; Williams, 03]. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Alendronate können Läsionen der Ösophagusschleimhaut verschlimmern [Cappell, 05].

1.8 Diagnostik

In der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxerkrankung gibt es keinen Goldstandard. Verfügbare Methoden sind heute die Endoskopie, die Symptomerfassung, das Barium-Ösophagogramm, die ambulante pH-Messung und der Protonenpumpen-Suppressionstest [Moayyedi, 06; Moayyedi, 04]. Erst durch die Kombination mehrerer Methoden lässt sich eine Refluxerkrankung mit hoher Sicherheit diagnostizieren. In einer Studie von Madan et al. wurden durch die Kombination von PPI-Test, Endoskopie und Histologie alle Fälle von Patienten mit einer GERD identifiziert [Madan, 05].

Die Endoskopie gehört bei Patienten mit einer GERD heutzutage zur klinischen Standarduntersuchung. Nachteile dieser Methode sind höhere Kosten, Invasivität, fehlende Erfassung einer NERD und einer Refluxerkrankung mit überwiegend extraösophagealen Beschwerden [Cappell, 05]. Die erosive Refluxerkrankung lässt sich durch Erfassen der Ausdehnung der Schleimhautschäden in der Speiseröhre in verschiedene Grade einteilen. Auch können mit dieser Methode Erytheme, Ödeme, Hypervaskularisationen und Komplikationen wie Dysplasien und Strikturen konstatiert werden [Moayyedi, 06; Lundell, 99; Cappell, 05]. Eine Endoskopie sollte ebenfalls bei

älteren Menschen, bei jungen Patienten mit Komorbidität, Patienten mit ausgeprägten Beschwerden sowie bei Alarmsymptomen ohne vorige weiterführende Maßnahmen durchgeführt werden [Cappell, 05]. Bei allen anderen Patienten ist eine Endoskopie zur Diagnosesicherung nicht notwendig. Eine Therapie unmittelbar einzuleiten, scheint kosteneffektiver zu sein [Vakil, 03]. Bioptisch und histologisch lässt sich ein erhöhter Zellumsatz im Gewebe und eine Barrett-Metaplasie oder ein Adenokarzinom nachweisen [Moayyedi, 06; Cappell, 05]. Durch elektronenmikroskopische Untersuchung der Probe kann sich bei Vorhandensein eines erweiterten interzellulären Raumes und damit erhöhter Sensitivität der Ösophagusschleimhaut gegenüber Säuren, Pepsin und Gallenflüssigkeiten, eine nicht-erosive Refluxerkrankung (NERD) bestätigen. [Caviglia, 05]. Eine hochauflösende Endoskopie und weiterführende mikroskopische und molekulare Diagnostik können ösophageale Entzündungen erfassen, wodurch Betroffene mit einer NERD in die Patientengruppe mit mikroskopischer erosiver Refluxerkrankung eingeteilt werden sollten [Modlin, 07].

Bei einer Evaluation der Symptome gehören Sodbrennen und Regurgitation zu den Kardinalsymptomen [Kahrilas, 03a]. Wird Sodbrennen als Hauptsymptom angegeben, so liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von über 75 % eine Refluxerkrankung vor. Werden hingegen auch andere Symptome als dominierend angegeben, sind auch andere Erkrankungen wie Funktionelle Dyspepsie oder ein Ulkus wahrscheinlich und erschweren dadurch Anamneseerhebung und Diagnosestellung. Ferner ist zu berücksichtigen, dass Art, Häufigkeit und Intensität der Beschwerden keinen Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung zulassen. [Muller-Lissner, 05]. Daher ist es besonders wichtig, bei Patienten ohne endoskopischen Anhalt für einen Reflux ein sensitives Hilfsmittel zur Symptomerfassung zu haben. Dies kann durch validierte Fragebögen wie den RDQ (reflux diagnostic questionnaire) oder ReQuest (reflux questionnaire) erreicht werden, mit deren Hilfe mit Analogskalen, gruppiert nach Stärke und Häufigkeit, typische und atypische Symptome evaluiert werden [Modlin, 07]. In einer Studie in 10 Kliniken in China wurden über 100 Patienten mit typischen Refluxsymptomen endoskopiert und mittels RDQ befragt. Die Ergebnisse beider Methoden wurden miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass der RDQ-Score mit der Schwere der Refluxösophagitis korrelierte. Der RDQ stellt somit eine einfache, preiswerte und vielerorts verfügbare Methode zur Diagnose einer Refluxerkrankung dar mit einer hohen Sensitivität (94 %), jedoch geringen Spezifität

(50 %). Aufgrund der geringen Spezifität kann eine eindeutige Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit refluxtypischen Symptomen mit dem RDQ nicht erfolgen [Chinese GERD Study Group, 04].

Bei der ambulanten pH-Metrie wird eine Sonde transnasal etwa fünf Zentimeter über dem unteren Ösophagussphinkter für 24 Stunden platziert, und in regelmäßigen Abständen erfolgt über ein tragbares Gerät am Patienten die Aufzeichnung des pH-Werts in der Speiseröhre. Zusätzlich dokumentiert der Patient Ereignisse wie Nahrungsaufnahme und auftretende Symptome. Dabei wird ein Abfall des pH-Werts unter vier als eine Säurereflux-Episode definiert. Eine Refluxerkrankung liegt vor, wenn diese Episoden in mehr als fünf Prozent der Messungen auftreten [Kahrilas, 96]. Da es im Rahmen einer Refluxerkrankung auch zur Schädigung der Schleimhaut durch Pepsin und Gallenflüssigkeit kommen kann, hat diese Methode eine eingeschränkte Aussagekraft. Weitere Nachteile dieser Methode sind eine nur bedingte Verfügbarkeit in Kliniken und der Routineversorgung, die Unhandlichkeit und die hohen Kosten. Außerdem haben mehr als 50 % der Patienten mit einer Refluxerkrankung eine normale ösophageale pH-Metrie und es besteht darüber hinaus ein geringer Zusammenhang zwischen Symptomen und Refluxepisoden [Modlin, 07; Tack, 05]. Da sich aus den Befunden der pH-Metrie keine differenzialtherapeutischen Konsequenzen ableiten lassen, sollte diese lediglich bei unklarer diagnostischer Aussage anderer Methoden und vor Anti-Reflux-Operationen eingesetzt werden [Moayyedi, 06; Muller-Lissner, 05]. Eine Weiterentwicklung dieser Methode stellt die intraluminale Impedanzmessung dar. Zwischen zwei Sonden werden die Bewegungen von flüssigen und gasförmigen Materialien aufgezeichnet und sowohl saurer als auch nicht saurer Reflux erfasst. Darüber hinaus steht noch eine weitere optische Methode zur Erfassung von Gallensäuren im Refluxat zur Verfügung: Mit einer Bilitec™-Sonde lässt sich ein duodenogastroösophagealer Reflux nachweisen [Sifrim, 04].

Das Barium-Ösophagogramm ist eine relativ günstige und nicht-invasive radiologische Kontrastmitteluntersuchung zur Diagnose einer Hiatushernie, Strikturen, Ulzera und ösophagealen motorischen Anomalien [De Caestecker, 01]. Wegen der geringen Sensitivität in der Diagnose einer Refluxerkrankung, insbesondere bei leichter Ösophagitis, wird diese Methode zunehmend durch eine Endoskopie ersetzt [Cappell, 05].

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist der Protonenhemmer-Suppressionstest. Mit der Gabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI) über mehrere Wochen wird über eine Reduktion der Säurekonzentration im Magen eine Verringerung der Symptome erwartet [Numans, 04]. Bis zu 90% der Patienten werden unter Protonenpumpenhemmern asymptomatisch, so dass eine Kurzzeitbehandlung sich auch diagnostisch nutzen lässt [Tack, 05]. Insbesondere bei Patienten mit erosiver Refluxkrankheit wird eine Abheilung von Ösophagitiden und eine Verbesserung der Beschwerden erwartet. Wegen der geringen Spezifität (44 - 65%) hat dieser Test jedoch nur begrenzten diagnostischen Wert und wird daher nur selten angewendet [Moayyedi, 06; Aanen, 06].

Andere Methoden wie die Manometrie zur Druckmessung im unteren Ösophagussphinkter und der Säureperfusionstest (Bernsteintest) werden nur noch selten präoperativ oder bei bestimmten Fragestellungen angewandt [Cappell, 05].

1.9 GERD und funktionelle Beschwerden

Das Symptom Sodbrennen kann neben der GERD auch bei funktionellen Beschwerden auftreten (siehe Abbildung 2) [Pehl, 02]. Funktionelle Beschwerden sind dabei Erkrankungen mit typischem Beschwerdebild, jedoch mit unauffälligen Befunden in bildgebender Diagnostik sowie in orientierenden Laboruntersuchungen [Lasek, 00]. Insbesondere bei der Funktionellen Dyspepsie (nicht-ulzeröse Dyspepsie) kann Sodbrennen neben Oberbauchschmerzen, Druck- und Völlegefühl oder Aufstoßen ein Symptom sein [Jung, 07]. Funktionelle Dyspepsie beschreibt dabei Schmerzen oder Unwohlsein (nicht-schmerzhaftes subjektives negatives Gefühl) im Oberbauch mit oder ohne Reflux-ähnlichen Symptomen, wobei Sodbrennen definitionsgemäß nur als Begleitsymptom auftreten darf [Talley, 05]. Bei Sodbrennen oder Regurgitation als Hauptsymptom wird von einer gastroösophagealen Refluxerkrankung ausgegangen [Fraser, 05; Dent, 02]. Auch der Irritable Ösophagus (nicht-kardialer Brustschmerz) gehört zum Formenkreis der funktionellen Beschwerden. Dieser ist schwer vom Brennen hinter dem Brustbein und Sodbrennen zu unterscheiden. Es erscheint deshalb oft schwierig, die einzelnen Beschwerdekompexe voneinander abzugrenzen. Besonders bei fehlenden objektiven Diagnose- und Laborergebnissen gibt es zwischen den Erkrankungen fließende Übergänge. Eine mangelnde eindeutige Unterscheidung zwischen einer GERD und Dyspepsie zeigte sich in vielen klinischen Studien [Talley, 05]. Auch ist bei einem gewissen Anteil von Patienten mit einer GERD zusätzlich eine

Dyspepsie zu beobachten, die sich oft erst nach einer erfolgreichen Therapie der Refluxerkrankung klinisch manifestiert [Baker, 06].

S o d b r e n n e n					
Refluxkrankheit (GERD)		Hypersensitiver Ösophagus	Funktionelle Beschwerden		
Erosive Refluxkrankheit (ERD)	Nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD)		Irritabler Ösophagus	Nicht-ulzeröse Dyspepsie	Funktionelles Sodbrennen

Abbildung 2: Das Symptom Sodbrennen bei verschiedenen Erkrankungen [Pehl, 02]

1.10 Therapie

In der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung kann man eine medikamentöse und nicht – medikamentöse Behandlung unterscheiden.

1.10.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Zu der nicht-medikamentösen Therapie der GERD zählt die Umstellung der Lebensgewohnheiten und die chirurgische Therapie.

Durch Änderung der Schlafposition (Hochlagerung von Kopf und Oberkörper), verminderte Fettaufnahme mit der Nahrung, Einstellung des Rauchens oder Vermeiden einer horizontalen Körperposition postprandial für drei Stunden lässt sich die Säureexposition in der distalen Speiseröhre reduzieren. Das Vermeiden von Nahrungsmitteln, welche den unteren ösophagealen Sphinktertonus verringern, wie Schokolade, Alkohol, Pfefferminze und Kaffee, führt oft zu einer Verbesserung der Beschwerden. Der Einfluss dieser Maßnahmen auf die Erkrankung scheint aber gering zu sein, zumal berücksichtigt werden muss, dass solche Änderungen der Lebensweisen vom Patienten oft als Verschlechterung der Lebensqualität empfunden werden können [DeVault, 05].

In der chirurgischen Therapie steht heute eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung. Zum einen stellt die Fundoplikatio, bei welcher der Magenfundus um den unteren

Ösophagus gelegt und fixiert wird, eine weitverbreitete und bewährte Technik dar. Diese wird zumeist laparoskopisch durchgeführt und weist eine vergleichbar hohe Rate an Symptomverbesserung und Abheilung von Ösophagitiden wie eine PPI-Therapie auf [Annese, 05; Palmer, 04; Fox, 06]. Zum anderen sind verschiedene endoskopische Verfahren Bestandteil der chirurgischen Therapie. Neben Nahttechniken wie EndoCinch™ oder Plicator™ sind Injektions- und Implantationstechniken wie die Biopolymerinjektion und die Radiofrequenzapplikation Stretta™ zu erwähnen [Schiefke, 05]. Durch Behebung der Erkrankungsursache verfolgen diese Behandlungsmethoden ein kuratives Therapieergebnis [Strobel, 01]. Dennoch zeigen Follow-up-Studien, dass ein Teil der Patienten auch weiterhin auf säuresuppressive Medikamente angewiesen ist [Spechler, 01]. Der Therapieerfolg hängt dabei stark von den Erfahrungen des Operateurs ab. Bei der Indikationsstellung müssen immer sowohl das Operationsrisiko als auch potenzielle Komplikationen berücksichtigt werden. Die Indikation zur Operation sollte heute deutlich eingeschränkt werden. Es sollten lediglich Patienten mit anatomischen Anomalien (Hiatushernie), extraösophagealen Symptomen, therapieresistenter Erkrankung sowie mit pathologischen Ergebnissen in der pH-Metrie in Abhängigkeit der Symptome operiert werden [Vakil, 07].

1.10.2 Medikamentöse Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Reduktion der Säureproduktion im Magen, die Unterdrückung der Relaxation des LES oder eine Neutralisierung der Magensäure [Wright, 07]. In der medikamentösen Langzeitversorgung der Patienten mit Refluxerkrankung hat sich heutzutage die Step-down-Therapie etabliert. Beginnend mit einer doppelten Tagesdosis eines Protonenpumpeninhibitors wird die Medikamentendosis langsam reduziert, bis zur minimalen Tages- oder Bedarfsmedikation eines PPI, bei welcher noch eine Symptomfreiheit/-verbesserung zu verzeichnen ist. Im Gegensatz zu einer Step-up-Therapie, bei welcher mit der Änderung der Lebensweise und mit Antazida begonnen wird und bei ausbleibender Symptombesserung zu einem potenteren Medikament gewechselt wird, zeigt die Step-down-Therapie eine kürzere Therapiedauer, schnellere Heilung, schnellere Schmerzbefreiung, zufriedeneren Patienten und niedrigere Kosten [Jaspersen, 01].

In der medikamentösen Therapie der Refluxerkrankung kann man eine Initial- und eine Erhaltungstherapie unterscheiden [Moayyedi, 06]. In beiden Fällen ist das Therapieziel eine Symptomfreiheit, eine Remissionserhaltung, die Verbesserung der Lebensqualität

und gegebenenfalls die Abheilung einer Ösophagitis [Fock, 04]. Durch eine säuresuppressive medikamentöse Therapie ist dieses Ziel am ehesten zu erreichen [Cappell, 05]. Säuresuppressive Medikamente gehören dabei zur Standardtherapie und zu den Standardmedikamenten in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung [DeVault, 05; Moayyedi, 06; Ferguson, 07; Lind, 99; Hunt, 07]

In einem neuen Algorithmus zur Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung werden drei Behandlungsarme unterschieden. Zum einen die Initialtherapie durch die Beratung des Apothekers und Selbstbehandlung der Patienten mit frei verkäuflichen Medikamenten und zum anderen die weiterführende Behandlung in der primären ärztlichen Versorgung durch den Hausarzt und der sekundären ärztlichen Versorgung durch den Spezialisten (Gastroenterologen) [Tytgat, 07].

1.10.2.1 Säuresuppressive Medikamente

Eine Verminderung der Magensäure kann durch eine irreversible Blockade der H^+/K^+ -ATPase der Belegzellen des Magens erreicht werden. Bei neueren Wirkstoffen kommt es zur reversiblen Blockade dieser Zellen, wodurch die Wirkung schneller eintritt. Infolge dessen kommt es zu einem Anstieg des pH-Werts der Magenflüssigkeit über 4, was einen entscheidenden Grenzwert in der medikamentösen Behandlung der Refluxerkrankung darstellt [Labenz, 06]. Metaanalysen zeigen eine gute Symptombesserung und Abheilung von Ösophagitiden aller Grade [Donnellan, 05; Khan, 07; van Pinxteren, 06; Hungin, 04]. Schon die tägliche Einnahme einer einfachen Dosis führt in 67 - 95 % der Fälle zur Symptombefreiung und Heilung einer Ösophagitis [Sontag, 90]. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es nur wenige pharmakologische Unterschiede, sie sind gleich gut verträglich, haben ein geringes Nebenwirkungsprofil und wenige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. In der Akut-, Langzeit- und Bedarfstherapie stellen sie die Standardbehandlungsform dar, vor allem bei schweren Formen und Komplikationen. Die PPI sind anderen medikamentösen Therapieformen weit überlegen [Chiba, 97; Grater, 05]. Zu einer weiteren Gruppe der säuresuppressiven Medikamente gehören die H_2 -Rezeptor-Antagonisten, welche den Protonenpumpeninhibitoren in ihrer Wirksamkeit unterlegen sind [Chiba, 97; Labenz, 06]. Die H_2 RA haben ihren Stellenwert bei der Therapie einer Refluxerkrankung während der Schwangerschaft oder zusätzlich zu einer Therapie mit einem PPI bei nächtlichen Beschwerden [Cappell, 05; Fox, 06].

1.10.2.2 Nicht-säuresuppressive Medikamente

Neben den säuresuppressiven Medikamenten gibt es eine Vielzahl weiterer, meist älterer Medikamentengruppen in der Therapie der Refluxerkrankung. Diese zählen zur Gruppe der Nicht-Standardmedikamente und haben keinen Einfluss auf die Magensäurebildung.

Die frei verkäuflichen Antazida (wie Riopan[®], Maaloxan[®]) sind weit verbreiteten Medikamente in der Behandlung der Refluxerkrankung. Sie sind in vielen Darreichungsformen erhältlich (Tabletten, Flüssigkeit), günstig im Preis, leicht verfügbar und werden beim Auftreten von Beschwerden eingenommen [Wright, 07]. Vor allem Patienten mit milden Symptomen behandeln sich oft selbst bei Bedarf oder zusätzlich zu anderen Anti-Reflux-Medikamenten [Maton, 03]. Bei einem Großteil von Patienten mit leichten Beschwerden führen Antazida zu einer schnellen, aber nicht lang anhaltenden Symptombesserung [Klinkenberg-Knol, 95; Schiefke, 05]. Antazida erhöhen den pH-Wert im Ösophagus für ungefähr 90 Minuten, haben aber nur einen geringen Effekt auf den pH-Wert im Magen. Es bedarf daher einer häufigen Medikamenteneinnahme [Wright, 07]. Die Wirkdauer ist stark vom Einnahmezeitpunkt abhängig. Der optimale Zeitpunkt ist dabei zwischen den Mahlzeiten. Darüber hinaus werden zusätzliche Wirkmechanismen, wie die Absorption von Gallensäuren und Pepsin, die Stimulation der Hydrogen- und Prostaglandinsekretion, die Bildung von Wachstumsfaktoren und eine gesteigerte Angiogenese, diskutiert [Wagner, 07]. Diese Präparate zeigen nur wenige Nebenwirkungen und werden kaum systemisch aufgenommen. Sie können aber die Absorption von anderen oral aufgenommenen Medikamenten beeinflussen [Wright, 07; Zweber, 06]. Bei hoher Dosierung ist mit Obstipation, Diarrhoe oder je nach Zusammensetzung mit Aluminiumablagerungen zu rechnen [Labenz, 06]. Wegen seiner lokalen Wirkungsweise therapieren insbesondere schwangere Frauen Refluxbeschwerden mit Antazida [Katz, 98]. Trotz weitverbreitetem Einsatz ist aufgrund einiger plazebo-kontrollierter Studien mit großer Fallzahl der therapeutische Nutzen zweifelhaft [Maton, 03]. Viele Studien zeigen zwar eine signifikante Symptombesserung gegenüber einem Plazebo, aber keinen signifikanten Effekt in der Heilung von Ösophagitiden [Klinkenberg-Knol, 95; Tytgat, 87b]. Deshalb sollen diese Medikamente bei Patienten mit mäßig bis starken Beschwerden und einer Ösophagitis nicht eingesetzt werden [Dent, 99]. Dennoch gelten Antazida bei Refluxsymptomen wie Sodbrennen heute noch als geeignetes Arzneimittel [Wagner,

07]. Eine Kombination aus Antazida und Alginsäure scheint effektiver zu sein als ein Antazidum in der Monotherapie [Galmiche, 98].

Das mukoprotektive Medikament Sucralfat bildet wie die Alginsäure eine Schutzschicht gegen Säure und Pepsin im Ösophagus und verhindert eine Diffusion dieser Substanzen durch die Schleimhaut. Im Gegensatz zur Alginsäure kann es dabei zusätzlich zur Abheilung von Schleimhautschäden und Anregung des Fibroblastenwachstums in der Speiseröhre kommen [Pettit, 05]. Die Heilungsraten variieren dabei sehr stark zwischen 17 und 67 % [Chiba, 97]. Seit den letzten Jahren hat Sucralfat in der Anti-Reflux-Therapie nur einen geringen Stellenwert [Galmiche, 98]. Es sollte lediglich bei leichten Formen der Refluxerkrankung oder bei Schwangeren Anwendung finden [Cappell, 05; Maton, 03].

Mit Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon) lässt sich die primäre Ursache der Refluxerkrankung behandeln [Lowe, 06]. Sie erhöhen den Druck des LES, beschleunigen die Peristaltik des Ösophagus, verstärken die Ösophaguskontraktionen und greifen dadurch therapeutisch in den Pathomechanismus der Refluxerkrankung ein [Maton, 03]. Eine effektive Behandlung mit dieser Wirkstoffgruppe würde den Einsatz von Säuresuppressiva unnötig machen [DeVault, 05]. Leider sind die zurzeit zugelassenen Medikamente nur schwach wirksam, den H₂RA und PPI hinsichtlich der Symptombeeinflussung unterlegen, und sie werden zur Therapie der GERD nicht empfohlen [Labenz, 06; Schiefke, 05]. Ferner wurden unter dem Prokinetikum Metoclopramid neurologische Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome, Depression, Schlaflosigkeit oder Dyskinesien dokumentiert [Vivian, 00]. Diese Wirkungen sind dosisabhängig und können bei älteren Patienten verstärkt auftreten [Katz, 03]. Domperidon hingegen passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke, so dass es keine zentralen Nebenwirkungen hat. Wegen seiner schwachen Wirkung spielt auch dieses Medikament nur eine geringe Rolle in der Therapie der Refluxerkrankung [Storr, 04]. Auch Pettit et al. sehen den Einsatz von Prokinetika bei einer GERD wegen der Nebenwirkungen als begrenzt [Pettit, 05]. Der geringe Nutzen dieser Medikamentengruppe ist Galmiche et al. zufolge auf die schlechte Verträglichkeit dieser Präparate zurückzuführen [Galmiche, 98]. Und DeVault et al. sagten schon im Jahr 1999 einen verminderten Einsatz in der Routineversorgung voraus [DeVault, 05]. Lediglich der Wirkstoff Cisaprid zeigte eine vergleichbare Effektivität wie ein H₂-Rezeptor-Antagonist. Es musste aber aufgrund schwerer kardialer Nebenwirkungen

vom Markt genommen werden [Pohle, 00]. Aufgrund eines Publikationsbias wurde die Bedeutung von Prokinetika in früheren Jahren vermutlich überschätzt, so dass nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und weiterer Autoren eine Therapie mit dieser Wirkstoffgruppe nicht mehr empfohlen wird [Labenz, 07; Armstrong, 05b; Cappell, 05; Ferguson, 07; Koop, 05c; Labenz, 06; Tytgat, 07].

Phytopharmaka sind wirksame und zum Großteil nebenwirkungsarme Medikamente [Kopp, 04]. In der Behandlung von dyspeptischen Beschwerden, wozu als Begleitsymptome Sodbrennen und saures Aufstoßen zählen, gewinnen Phytopharmaka in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung [Madisch, 01]. Unter den pflanzlichen Therapeutika (Kamille, Pfefferminze, Melisse, Schafgarbenkraut, Süßholzwurzel) ist das Kombinationspräparat Iberogast® eines der meist untersuchten Medikamente [Monkemuller, 06]. Die Wirksamkeit dieses Präparates wird bei 76,8% der Ärzte und 69,8% der Patienten mit gut bis sehr gut bewertet. Die Verträglichkeit wird von über 90% der Ärzte und Patienten mit gut bis sehr gut angegeben [Rosch, 02]. Eine Metaanalyse von Melzer et al. zeigt in der Therapie der Funktionellen Dyspepsie eine signifikante Überlegenheit gegenüber einem Plazebo [Melzer, 04; Saad, 06]. In Doppelblindstudien konnte ein vergleichbarer bis überlegener Effekt bei besserer Verträglichkeit von Iberogast® gegenüber Metoclopramid belegt werden [Raedsch, 07]. In experimentellen Studien zeigt der Hauptbestandteil Iberis amara (Bittere Schleifenblume) Einflüsse auf die Motilität der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt [Reichling, 02; Monkemuller, 06]. Jedoch zeigte sich in einer Studie von Madisch et al. bei den Einzelsymptomen des gastrointestinalen Symptomprofils beim sauren Aufstoßen und Sodbrennen kein signifikanter Unterschied gegenüber einem Plazebo [Madisch, 01]. Neben dieser Kombination aus mehreren pflanzlichen Drogen scheinen auch traditionell chinesische Pflanzenextrakte, roter Pfeffer und Artischockenextrakt wirksam zu sein. Angesichts nur weniger klinischer Studien und kleiner Fallzahlen ist die Wirksamkeit jedoch nicht eindeutig belegt [Monkemuller, 06; Lasek, 00]. Dennoch zeigen einige Studien eine bessere Ansprechrate auf pflanzliche Präparate bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden auf als chemische Medikamente [Madisch, 04].

Eine Kombinationstherapie aus nicht-säuresuppressiven und säuresuppressiven Medikamenten erwies sich effektiver als beide Einzelsubstanzen in der Monotherapie

[Peterson, 02]. Die Kombination aus Antazidum und H₂-Rezeptor-Antagonist bringt eine schnelle Symptombesserung durch das Antazidum und eine lang anhaltende Beschwerdefreiheit durch den H₂-Antagonisten [Wright, 07]. In einem aktuellen Algorithmus zur Behandlung der Refluxerkrankung wird – aufgrund eines schnellen Wirkungseintritts – eine Kombination aus PPI und Antazidum empfohlen [Tytgat, 07].

1.11 Fragestellung

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Canadian Consensus Conference und weiterer Autoren hat die medikamentöse Therapie mit säuresuppressiven Medikamenten sowohl in der primären als auch der sekundären ärztlichen Versorgung den höchsten Stellenwert. Diese wird als Standardmedikation und -therapie definiert und sollte deshalb in der Behandlung der Refluxerkrankung in erster Linie eingesetzt werden. Sowohl die Änderung der Lebensweise, die chirurgische Therapie als auch die nicht-säuresuppressiven Medikamente (Nicht-Standardmedikamente) haben in den letzten Jahren stark an Bedeutung verloren [Armstrong, 05b; Dent, 99; DeVault, 05; Koop, 05b; Labenz, 06; Labenz, 07; Madisch, 05; Moayyedi, 06; Cappell, 05; Ferguson, 07; Tytgat, 07].

Dennoch deuten einige Studien an, dass neben der ärztlich verordneten Standardmedikation in der Routineversorgung zusätzlich nicht-säuresuppressive Arzneimittel verschrieben werden oder vom Patienten als Komedikation selbst eingenommen werden.

Im Rahmen der ProGERD-Studie sollte bei einem großen Patientenkollektiv im zweiten Jahr der Nachbefragung die Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten in der Routineversorgung untersucht werden. Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie groß ist der Stellenwert der einzelnen Medikamentengruppen in der Routineversorgung?
- Welche Medikamentenkombinationen aus den einzelnen Medikamentengruppen finden in der Routineversorgung Anwendung?
- Wie unterscheiden sich die Einnahmehäufigkeiten von nicht-säuresuppressiven Medikamenten in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Erkrankungsschwere und -häufigkeit und Anzahl der Arztbesuche?
- Inwieweit bestehen Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Standardmedikamenten und Nicht-Standardmedikamenten?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Daten für diese Arbeit wurden im Rahmen der ProGERD (Progression of gastroesophageal reflux disease)-Studie eruiert. Die Studie ist eine prospektive, multizentrische, offene Kohortenstudie, bestehend aus einer zwei- bis achtwöchigen Heilungsphase und einer nachfolgenden epidemiologischen Nachbeobachtungsphase über zehn Jahre (2000 bis 2009). Diese wurde in Deutschland, Österreich und der Schweiz an 1253 Zentren (Kliniken und Facharztpraxen) mit 6215 Patienten durchgeführt.

An der ProGERD-Studie Beteiligte sind AstraZeneca, als finanzierendes Unternehmen und verantwortlich für Koordination; das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin, verantwortlich für Studien- und Datenmanagement, Monitoring und logistische Angelegenheiten; das Institut für Pathologie des Klinikum Bayreuth, als koordinierendes Zentrum für Histologie und verantwortlich für die histologische Evaluation der entnommenen Biopsien; sowie das Zentrum für Innere Medizin der Otto-von-Guericke-Universitätsklinik in Magdeburg, welches für die Verwahrung und Gewinnung der Blutproben zuständig ist.

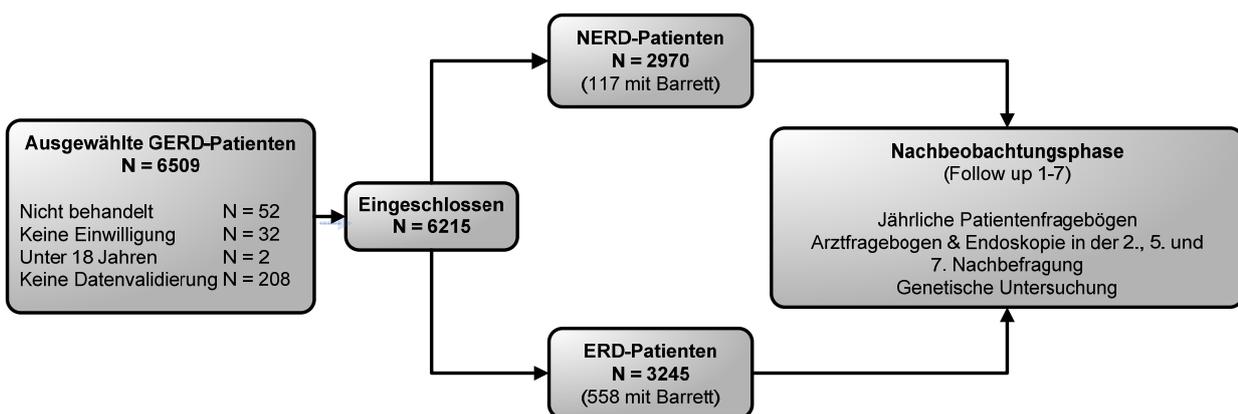


Abbildung 3: Patienteneinschluss

2.2 Studienziele

Der primäre Endpunkt der ProGERD-Studie ist die klinische und endoskopische Evaluation des Verlaufs der gastroösophagealen Refluxkrankheit bei Patienten, welche erfolgreich mit Esomeprazol behandelt wurden, im Rahmen einer epidemiologischen Langzeitbeobachtung.

Sekundäre Endpunkte sind:

- Beurteilung der Entwicklung der Reflux-spezifischen Lebensqualität (QOLRAD) von GERD über einen Zeitraum von zehn Jahren
- Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Verlauf einer GERD und eines Barrett-Ösophagus
- Beurteilung der Erkrankungskosten
- Dateneruierung in Bezug auf das aktuelle Management einer GERD
- Zusammenhang zwischen einer Helicobacter-pylori-Infektion und einer GERD
- Zusammenhang zwischen Serologieparametern und Erkrankungsverlauf
- Beurteilung des natürlichen Verlaufes einer GERD anhand des Histologiebefundes
- Beurteilung der Heilungsrate nach initialer aktiver Behandlungsphase
- Dokumentation der Medikamentensicherheit von Esomeprazol
- Validierung der Genexpression in einer Subpopulation zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer GERD einschließlich einem Adenokarzinoms des Ösophagus

2.3 Patienten

Während der Einschlussphase von Mai 2000 bis Februar 2001 wurden in 1253 Prüfzentren insgesamt 6509 Personen mit bekannter Refluxerkrankung gescreent, wobei letztlich 6215 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. Dabei wurden in Deutschland 5952 Patienten in 1185 Zentren, in Österreich 136 Patienten in 33 Zentren und in der Schweiz 127 Patienten in 35 Zentren in die Studie aufgenommen.

Durch die hohe Anzahl von Patienten und die landesweite Verteilung der Prüfarztpraxen sowie keiner weiteren Beschränkung bezüglich der zuvor bestehenden Dauer der Refluxerkrankung wurde die Studienpopulation so gewählt, dass eine Aussage über den natürlichen Verlauf der gastroösophagealen Refluxerkrankung in Korrelation zu einem positiven oder negativen endoskopischen Befund möglich war.

Um in die ProGERD-Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten das 18. Lebensjahr vollendet sowie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben haben. Außerdem mussten sie eine endoskopisch positive oder negative gastroösophageale Refluxerkrankung mit dem Symptom Sodbrennen aufweisen. Bei den endoskopisch negativen Patienten musste die Indikation allein anhand des Hauptsymptoms Sodbrennen gestellt werden. Die Beschwerden wurden vor der Endoskopie in Form eines Ärzte- und eines Patientenfragebogens eruiert.

Ausschlusskriterien waren: (1) anamnestisch bekannte gastrointestinale Operationen (außer eine chirurgische Ulkusbehandlung) und maligne Erkrankungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, (2) regelmäßige Einnahme von Medikamenten (PPI, H₂RA, Prokinetika, Sucralfat, Antazida) über mehr als sieben Tage (innerhalb der letzten vier Wochen) vor Studienbeginn, (3) Einnahme anderer säuresuppressiver Medikamente außer der Studienmedikation während der Heilungsphase, (4) Kontraindikationen oder Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation, (5) „Alarmsymptome“ wie signifikanter ungewollter Gewichtsverlust, Hämatemesis, Meläna, Fieber, Ikterus oder andere Zeichen, die auf eine schwerwiegende oder maligne Erkrankung hinweisen, sowie andere mit der Studie interferierende kardiovaskuläre, pulmonale, renale, pankreatische oder hepatische Erkrankungen, (6) Schwangerschaft oder Stillzeit, (7) Alkohol- und Drogenabusus, (8) Notwendigkeit eines Dolmetschers sowie (9) Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten innerhalb eines Monats vor Studienbeginn.

2.4 Heilungsphase

Nachdem die Einschlusskriterien erfüllt waren und keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Patienten nach einer Endoskopie in zwei Gruppen eingeteilt. Diese beiden Gruppen wurden danach in einer zwei- bis achtwöchigen Heilungsphase mit Esomeprazol behandelt und spätestens nach acht Wochen in die Follow-up-Phase eingeschlossen. Während der Heilungsphase nahmen die Patienten an bis zu vier Visiten teil.

Durch den Prüfarzt wurden bei der ersten Visite die Patienten bei einem positiven Endoskopiebefund in die Gruppe der ERD und bei einem negativen Endoskopiebefund in die Gruppe der NERD eingeteilt. In beiden Gruppen mussten die Patienten bei der ersten Visite zusätzlich einen Fragebogen zur Symptomatik und Lebensqualität ausfüllen. Entsprechend der jeweiligen Gruppe erhielten die Patienten mit endoskopisch negativem Befund (NERD) anschließend 20 mg Esomeprazol täglich sowie die Patienten mit endoskopisch positivem Befund (ERD) 40 mg Esomeprazol täglich. Beide Gruppen wurden nach zwei Wochen bezüglich ihrer Symptomatik und Lebensqualität beurteilt. Geheilte und endoskopisch negative Patienten (NERD) gingen in die Nachbehandlungsphase (Follow-up-Phase) über. Nicht geheilte Patienten und endoskopisch positive Patienten wurden weitere zwei Wochen lang behandelt. Nach insgesamt vier Wochen gingen alle endoskopisch negativen Patienten in die Nachbehandlungsphase über. Endoskopisch positive Patienten wurden erneut endoskopisch beurteilt und gingen entweder bei Heilung (endoskopisch negativ und symptomfrei) in die Nachbehandlungsphase über oder wurden für weitere vier Wochen behandelt, bevor sie nach erneuter Endoskopie ebenfalls in die Nachbeobachtungsphase übergingen.

Nach der ersten Visite wurden von allen 6215 eingeschlossenen Patienten 2970 Patienten in die Gruppe der endoskopisch negativen Patienten eingeteilt, einschließlich 117 Patienten mit einem Barrett-Ösophagus. Insgesamt 3245 Patienten wurden in die Gruppe der endoskopisch positiven Patienten eingeteilt, einschließlich 558 Patienten mit einem Barrett-Ösophagus.

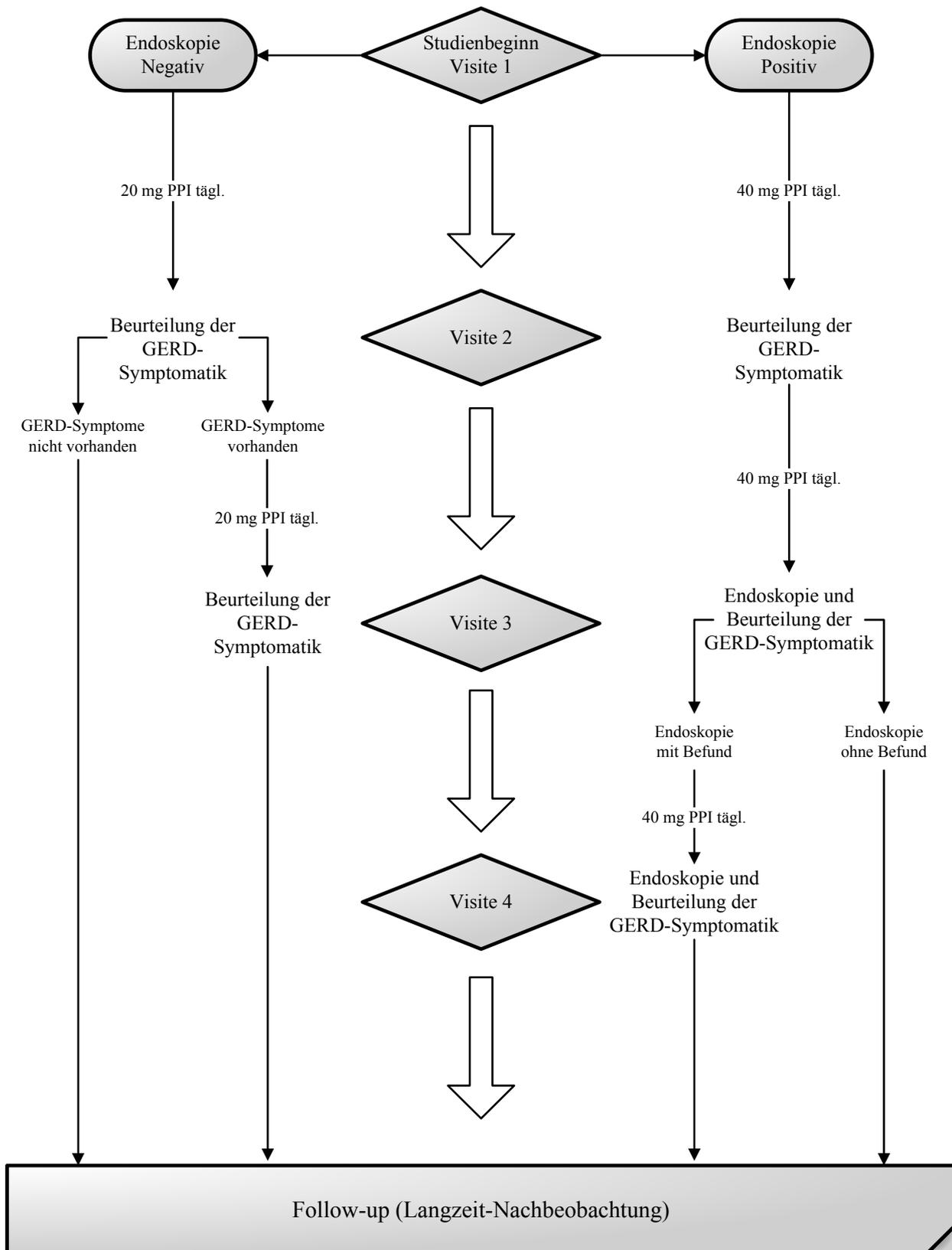


Abbildung 4: Verlauf der 4- bis 8wöchigen Behandlungsphase

Zu Studienbeginn wurden von jedem Patienten folgende demografischen Daten erfasst: (1) Geburtsdatum, (2) Geschlecht, (3) ethnische Zugehörigkeit, (4) Größe, (5) Gewicht, (6) Bildung und (7) Erwerbstätigkeit.

Folgende Parameter wurden in der Heilungsphase eruiert.

Tabelle 1: Heilungsphase

Visite 1 Studienbeginn	Anamnese, Symptomfragebogen, Lebensqualitätsfragebogen, Endoskopie mit Biopsie, epidemiologischer Fragebogen, Blutentnahme
Visite 2 nach 2 Wochen	Symptomfragebogen, OTE-Fragebogen, Lebensqualitätsfragebogen, Nebenwirkungen des Studienmedikaments
Visite 3 nach 4 Wochen	Symptomfragebogen, OTE-Fragebogen, Endoskopie mit Biopsie ^a , Nebenwirkungen des Studienmedikaments
Visite 4^a nach 8 Wochen	Symptomfragebogen, OTE-Fragebogen, Endoskopie mit Biopsie, Nebenwirkungen des Studienmedikaments

Anhand des OTE-Fragebogens (Overall Treatment Evaluation) kann anhand einer 7-Punkte-Skala beurteilt werden, ob es seit der letzten Visite zu einer Verbesserung, zu keiner Veränderung oder zu einer Verschlechterung der Beschwerden gekommen ist [Shaw, 01].

2.5 Nachbeobachtungsphase

Im Anschluss an die Behandlungsphase folgte die Nachbeobachtungsphase, in welcher der Langzeitverlauf der Refluxerkrankung mittels endoskopischer und histologischer Befundung im Follow-up 2, 5 und 7 und anhand jährlich vom Patienten auszufüllenden Fragebögen untersucht wurden.

^a nur für endoskopisch positive Patienten

Tabelle 2: Nachbeobachtungsphase

FUP 1 - 7	Symptomfragebogen, Lebensqualitätsfragebogen, Epidemiologischer Fragebogen
FUP 2 und 5	Zusätzlich Endoskopie mit Biopsie
FUP 7	Zusätzlich Endoskopie mit Biopsie, genetische Analyse und Blutentnahme

2.6 Patientenfragebogen

Während der Behandlungsphase und einmal jährlich wurden in der Nachbeobachtungsphase von den Patienten Fragebögen ausgefüllt. Dabei wurden im Einzelnen folgende Parameter erfragt:

2.6.1 RDQ (Reflux Disease Questionnaire)

Der RDQ ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts und kommt in allen Phasen der Behandlung und Nachuntersuchung zum Einsatz. Dieser besteht aus zwölf Fragen, wobei sich die eine Hälfte auf die Häufigkeit und die andere Hälfte auf die Schwere der Beschwerden beziehen. Die Symptome lassen sich in (1) Aufstoßen, (2) Dyspepsie und (3) in Sodbrennen unterteilen [Nocon, 05]. Bei der Beschwerdehäufigkeit gibt es unter den sechs Fragen je fünf Antwortmöglichkeiten, von keinen Symptomen bis zu einer Symptommhäufigkeit von 6 - 7 Mal pro Woche. Bei der Erfragung zur Symptomschwere gibt es bei den sechs Fragen je sechs Antwortmöglichkeiten, von „gar nicht aufgetreten“ bis „starke Beschwerden“ [Chinese GERD Study Group, 04]. Aus den Beschwerdehäufigkeiten lässt sich ein Score mit einer maximalen Punktzahl von 24 bilden. Bei der Symptomstärke lässt sich ein Score mit einer maximalen Punktzahl von 30 bilden. Die Summe aus der Symptommhäufigkeit und Symptomstärke ergibt einen Score von maximal 54 Punkten.^b Da bei der Validierung des Fragebogens Fragen

^b Wenn keine Beschwerden aufgetreten sind und keine Schwere angegeben wurde, werden keine Punkte vergeben.

hinsichtlich Beschwerden im Oberbauch eine geringe Sensitivität zeigten, wurden diese bei der Berechnung des Scores nicht berücksichtigt. Der Gesamtscore weist somit höchstens eine Punktzahl von 36 (maximal 16 Punkte bei der Symptommhäufigkeit und 20 Punkte bei der Symptomschwere) auf [Nocon, 05].

2.6.2 QOLRAD (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia)

Dieser Fragebogen zur Lebensqualität bei Reflux und Dyspepsie wurde von Wiklund et al. entwickelt, zur Evaluation von Patienten mit GERD und dyspeptischen Beschwerden [Stanghellini, 04]. Der QOLRAD, erhoben bei der ersten und zweiten Visite sowie bei der jährlichen Nachbefragung, liefert eine Aussage zur Lebensqualität durch fünf Themen mit insgesamt 25 Items [Kulig, 03; Nocon, 05; Degl' Innocenti, 05; Kleinman, 01]. Jede Frage weist eine siebenstufige Antwortmöglichkeit zur Frequenz und Intensität auf, wobei höhere Werte mit einem geringeren Krankheitseinfluss auf die Lebensqualität einhergehen [Degl' Innocenti, 05].

2.6.3 SF-36 Health Survey

Der SF-36 besteht aus einem Fragebogen mit 36 Items aus mehreren Themenbereichen [Kleinman, 01]. Der SF-36 hat unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter eine Eruiierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ziel. Die Antwortkategorien variieren zwischen Fragen mit binären bis sechsstufigen Antwortmöglichkeiten. Bei Zusammenfassung aller Antworten lässt sich ein Score zwischen 0 und 100 ermitteln, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen [Revicki, 98].

2.6.4 Epidemiologischer Fragebogen

Zu Studienbeginn und bei der jährlichen Nachbefragung wurden eine Vielzahl von Variablen beim Patienten eruiert. Dabei sollten Fragen zu den Krankheitskosten, zu Risikofaktoren (BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum, Einnahme von NSAID), zu allgemeinen Erkrankungen und nächtlichen Refluxbeschwerden beantwortet werden. Um die Krankheitskosten zu erfassen, wurden bei den Patienten neben der Medikamenteneinnahme auch die Reflux-bedingten Arztbesuche, Operationen, Krankenhausaufenthalte und Zeiten der Arbeitsunfähigkeit erfragt.

2.7 Arztfragebogen

Ein zweiseitiger Arztfragebogen wurde bei den Prüfarztbesuchen zu Studienbeginn und im Follow-up 2, 5 und 7 zusammen mit dem Patienten ausgefüllt. Es sollten dabei Fragen beantwortet werden, ob es seit der Heilungsphase zu relevanten operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt, relevanten kardiovaskulären, pulmonalen, renalen oder gastrointestinalen Begleiterkrankungen kam oder eine Medikation zur Behandlung der Refluxerkrankung erfolgt war. Außerdem wurden unter Angabe des Schweregrades und der Häufigkeit Fragen zu extraösophagealen Beschwerden gestellt.

Während der Arztbesuche im Follow-up 2, 5 und 7 wurde jeweils eine Gastroösophagoskopie mit Biopsieentnahme durchgeführt. Diese Befunde wurden in den Arztfragebogen eingetragen. Bei endoskopischem Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus wurden aus dem verdächtigen Schleimhautareal ausgewählte Gewebeproben entnommen. Die Biopsien wurden anschließend zur Begutachtung in das Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth geschickt. Zusätzlich wurden die Proben auf eine Helicobacter-pylori-Infektion getestet.

2.8 Hämatologische und genetische Untersuchung

Zu Studienbeginn wurde jedem Patienten Blut entnommen und auf immunologische Faktoren untersucht. Im Follow-up 7 wurde an 300 ausgewählten Patienten in 100 Zentren zusätzlich eine genetische Untersuchung vorgenommen. Gesucht wurde dabei nach Gensequenzen bei Patienten mit einem hohen Risiko für das GERD-assoziierte Adenokarzinom des Ösophagus.

2.9 Datenerfassung zur Medikamenteneinnahme und Statistik

2.9.1 Datenerhebung

Die Daten der Fragebögen wurden kontrolliert und nach einer Plausibilitätsprüfung in eine Datenbank übernommen. Fehlende Angaben wurden durch schriftliche oder telefonische Nachfragen ergänzt.

Die Ergebnisse zum Thema dieser Dissertationsarbeit wurden im Rahmen des epidemiologischen Fragebogens im zweiten Beobachtungsjahr nach Studienbeginn (2002 – 2003) erhoben.

Zu Studienbeginn und in der jährlichen Nachbefragung sollten die Patienten Angaben zur Einnahme von Medikamenten gegen Sodbrennen oder andere Beschwerden ihrer Refluxerkrankung machen. Der Zeitraum der Medikamenteneinnahme bezog sich dabei auf die letzten drei Monate vor Beantwortung des Fragebogens. Im Folgenden konnten die Patienten bis zu vier Medikamente angeben. Neben dem Namen des Präparates, der Dosierung sowie der Form der Applikation sollte auch der Zeitpunkt der Einnahme angegeben werden. Zusätzlich sollte sich der Patient dazu äußern, ob das Medikament regelmäßig, unter Angabe der täglichen Tablettenzahl, oder bei Bedarf eingenommen wurde und über welchen Zeitraum diese Einnahme erfolgte.

2.9.2 Datenselektion

In der zweiten Nachbefragung wurden bei der Medikamentenerfassung alle Magen-Darm-Präparate aus der Roten Liste[®] und Gelben Liste[®] aufgenommen. Außerdem wurden alle auf dem freien Markt erhältlichen Präparate erfasst, welche eine Wirkung gegen Beschwerden der Refluxerkrankung aufweisen.

In einer zweiten eigenständigen Datenselektion wurden Medikamente ausgeschlossen, bei welchen laut Hersteller keine Indikation bei Beschwerden einer Refluxerkrankung wie Sodbrennen, Aufstoßen oder Funktioneller Dyspepsie beschrieben wurde.

2.9.3 Medikamentengruppen und Medikamentenkombinationen

Nach der Datenerhebung und der Datenselektion ergaben sich fünf Wirkstoffgruppen mit (1) Prokinetika, (2) Phytopharmaka, (3) Antazida, (4) Sucralfat und (5) Standardmedikamente (Protonenpumpenhemmern und Histamin₂-Rezeptor-Antagonisten),

Des Weiteren wurden Medikamentengruppen und Medikamentenkombinationen unterschieden und in der Auswertung separat untersucht.

Medikamentengruppen berücksichtigen die einzelnen Wirkstoffgruppen. Dadurch ergaben sich folgende Gruppen: (1) Prokinetika, (2) Phytopharmaka, (3) Antazida, (4) Sucralfat und (5) die Standardmedikamente (PPI und H₂RA). Bei jedem einzelnen Patienten war eine Mehrfachnennung von Medikamenten möglich. Die Studienteilnehmer konnten im Patientenfragebogen bis zu vier Einzelmedikamente angeben.

Auf der anderen Seite wurden Monotherapien und Medikamentenkombinationen unterschieden. Dabei wurde jedem Patienten mit einer Medikamentenangabe eine Monotherapie oder mehreren Medikamentenangaben eine Medikamentenkombination (kombinierte Einnahme von mehreren Medikamenten) zugeordnet.

Durch die mehrfache Medikamentennennung ergaben sich neben den Hauptgruppen (fünf Wirkstoffgruppen) weitere Nebengruppen, in denen die Hauptgruppen untereinander kombiniert waren. Aus einer Vielzahl möglicher und mehrerer vorhandener Kombinationen wurden nur diese Gruppen berücksichtigt, in welchen mindestens zehn oder mehr Datenangaben zu den einzelnen Medikamenten bzw. deren Kombinationen vorhanden waren, da bei geringerer Anzahl von Häufigkeiten keine sinnvolle Datenanalyse möglich gewesen wäre (Pro; Phyto; Anta; Anta + Pro; St + Pro; St + Phyto; St + Anta; St + Anta + Pro; St). In dieser Kategorie sind demnach Patienten mit Einzelmedikationen und Kombinationen aus Standardmedikamenten und Nicht-Standardmedikamenten zu finden. Jeder einzelne Patient konnte mit seiner Angabe zur Medikamenteneinnahme nur in einer Monotherapie oder Medikamentenkombination berücksichtigt werden.

2.9.4 Statistik

Alle Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 11.5, SPSS Chicago, IL, USA). Als signifikant wurde ein Testergebnis mit $p < 0,05$ angesehen.

Die Auswertung der nominal skalierten Werte wurde mit dem Chi-Quadrat-Einzeltest durchgeführt. Der Vergleich zwischen den Medikamentenkombinationen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Bei der statistischen Auswertung wurden alle Variablen in Gruppen eingeteilt und somit nominal skaliert. Folgende Faktoren, mit den dazugehörigen Antwortmöglichkeiten, wurden dabei berücksichtigt: Geschlecht (männlich / weiblich), Alter (< 40 / $40-60$ / > 60 Jahre), BMI (normalgewichtig [≤ 25] / adipös [> 25]), extraösophageale Beschwerden (ja / nein), nächtliche Beschwerden (ja / nein), dyspeptische Beschwerden (ja / nein), Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen (ja / nein). Wegen der geringen Anzahl von Patienten mit einem Barrett-Ösophagus bei einigen Medikamentenkombinationen wurden im Zusammenhang mit der GERD-Klassifikation lediglich zwei Gruppen unterschieden [ERD / NERD]. Es erfolgte dadurch keine Unterscheidung in drei Gruppen (ERD / NERD / Barrett). Die 409 Patienten des zweiten FUP mit einem Barrett-Ösophagus blieben den Gruppen ERD und NERD zugeordnet. Dadurch wurden in der zweiten Nachbefragung 2516 Patienten mit einer NERD (2321 Patienten ohne Erosionen in der Endoskopie plus 195 Patienten mit einem Barrett-Ösophagus) und 1380 Patienten mit einer ERD (1166 Patienten mit Erosionen in der Endoskopie plus 214 Patienten mit einem Barrett-Ösophagus) eingeschlossen.

Bezogen auf die Gesamtstudienpopulation im zweitem Follow up wurden der ordinal skalierte RDQ und der metrisch skalierte SF36 an der 50. Perzentile in zwei Gruppen mit gleicher Patientenhäufigkeit eingeteilt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv konnte dadurch eine niedrige oder hohe Symptomhäufigkeit, Symptomschwere oder Lebensqualität unterschieden werden.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation Baseline und FUP II

Zu Studienbeginn im Jahr 2000 wurden 6215 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 53,8 Jahren (Standardabweichung \pm 14 Jahre) eingeschlossen. 53 % der Probanden waren männlich. Über 70 % der Patienten gaben eine Einnahme von Medikamenten gegen Refluxsymptome vor Studienbeginn an. In 44 % der Fälle handelte es sich um PPIs, in 19 % d.F. um H₂-Rezeptor-Antagonisten und in 32 % d.F. um andere Medikamente. Eine nicht-erosive Refluxerkrankung wiesen 48 % der Patienten auf. Weitere 52 % der Patienten hatten eine erosive Refluxerkrankung. Von diesen hatten 42 % eine milde bis moderate und 10 % eine schwere Refluxösophagitis. Insgesamt 11 % der Personen hatten einen Barrett-Ösophagus. In Tabelle 3 werden weitere Parameter und soziodemografische Faktoren während der Einschlussphase dargestellt und Daten des zweiten FUP gegenübergestellt.

Die vorliegenden Daten für das zweite FUP wurden zwischen Juli 2002 und September 2003 eruiert, wobei bis zum Jahresende 2002 ein Rücklauf von 4853 von insgesamt 5321 Fragebögen erfolgte. Dies ergab eine Rücklaufquote bis Jahresende von 91 %.

Im zweiten Jahr der Nachbeobachtungsphase nahmen noch 5321 Patienten an der schriftlichen Nachbefragung teil, was 86 % der Ausgangspopulation entspricht. Die Patienten waren im Durchschnitt 55,8 Jahre alt (Standardabweichung \pm 14 Jahre), bei einem Anteil von 53 % an männliche Patienten. Eine Endoskopie mit Biopsieentnahme ließen 3896 Studienteilnehmer durchführen. 65 % der Patienten wiesen eine nicht-erosive Refluxerkrankung auf, gegenüber 35 % der Patienten mit einer erosiven Refluxkrankheit.

Tabelle 3: Studienpopulation Baseline und FUP 2 (Anteil^c / Mittelwert (SD))

Parameter / Soziodemografische Faktoren		Baseline N = 6215	FUP II N = 5321
Geschlecht	männlich	53 %	53 %
	weiblich	47 %	47 %
GERD-Kategorie	NERD	48 %	65 %
	ERD	52 %	35 %
Barrett		11 %	10 %
Positiv für Helicobacter pylori		26 %	
Erkrankungsbeginn (Alter in Jahren)		48 ±14	
Alter	< 40	18 %	15 %
	40-60	46 %	42 %
	> 60	36 %	43 %
Dauer der Erkrankung	< 1 Monat	5 %	
	1-12 Monate	26 %	
	1-5 Jahre	39 %	
	> 5 Jahre	30 %	
Symptome vor Behandlung	Aufstoßen	80 %	
	Sodbrennen	74 %	
	Säuerlicher Geschmack	69 %	
	Schmerzen hinter dem Brustbein	53 %	
Extraösophageale Symptome		37 %	34 %
Nächtliche Symptome			37 %
Positive Familienanamnese		26 %	
Schulbildung	≤ 9 Jahre	57 %	
	10 Jahre	28 %	
	≥ 12 Jahre	15 %	
Berufstätig		48 %	

^c aufgrund fehlender Werte N = 6215 [Baseline] bis N = 3896 [Jahr 2]

Parameter / Soziodemografische Faktoren		Baseline N = 6215	FUP II N = 5321
Singlehaushalt		19 %	20 %
Arztbesuche wegen GERD-Symptomen	Nein	71 %	60 %
	Ja	29 %	40 %
BMI	≤ 25	33 %	30 %
	> 25	67 %	70 %
Nikotinkonsum	Raucher	23 %	21 %
	Nichtraucher	77 %	79 %
Alkoholkonsum		62 %	78 %
RDQ-Score Symptommhäufigkeit für GERD-Symptome (Angabe des Median bei einem Score von max. 16 Punkten)		7	2
RDQ-Score Symptomschwere für GERD-Symptome (Angabe des Median bei einem Score von max. 20 Punkten)		9	3
Dyspeptische Beschwerden	Nein	22 %	54 %
	Ja	78 %	46 %
Lebensqualität	SF-36 körperlicher Summenscore	43 ±9	47 ±10
	SF-36 psychischer Summenscore	45 ±12	48 ±11
	QOLRAD-Score	5 ±1	6 ±1

3.2 Medikamentenangabe im Fragebogen FUP II

In den Patientenfragebögen der zweiten Nachbefragung wurden folgende Medikamente angegeben (Tabelle 4). Von jedem Patienten konnten bis zu vier Medikamente benannt werden. Die Medikamenteneinnahme bezog sich dabei auf bis drei Monate vor Ausfüllung des Fragebogens. Von den 5321 am FUP II teilnehmenden Personen beantworteten 5276 Patienten die Fragen zur Einnahme von Medikamenten im Rahmen ihrer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Von diesen nahmen 1401 Patienten keine Medikamente ein. Dagegen gaben 3875 Patienten insgesamt 4869 Medikamenteneinnahmen an.

Tabelle 4: Anzahl der Medikamenteneinnahmen im Fragebogen (N = 3875)
[Mehrfachnennung möglich]

	Med. 1	Med. 2	Med. 3	Med. 4	Summe
PPI ^d	3165	277	46	9	3497
H ₂ RA ^d	136	39	6	1	182
Antazida ^e	434	344	55	8	841
Prokinetika ^e	51	97	28	3	179
Phytopharmaka ^e	29	35	11	2	77
Sucralfat ^e	6	4	1	1	12
Sonstige	27	40	12	2	81
Summe	3848	836	159	26	4869

Von diesen Angaben sind 3679 Standardmedikamenten- und 1109 Nicht-Standardmedikamenteneinnahmen sowie 81 sonstige Medikamente zu differenzieren (Abbildung 5). Die 81 sonstigen Medikamenteneinnahmen waren andere Magen-Darm-Medikamente, die in keinem Zusammenhang zur Therapie der Refluxerkrankung standen. Dementsprechend wurden in den folgenden Analysen insgesamt 4788 Medikamenteneinnahmen berücksichtigt.

^d Standardmedikament

^e Nicht-Standardmedikament

Außerdem hat der Großteil der Patienten (3027 Personen) in den letzten drei Monaten vor Ausfüllung des Fragebogens lediglich ein Medikament in der Therapie der Refluxerkrankung eingenommen, gefolgt von 684 Personen mit zwei Medikamenten sowie 125 Personen mit drei und 25 Personen mit vier Medikamenten.

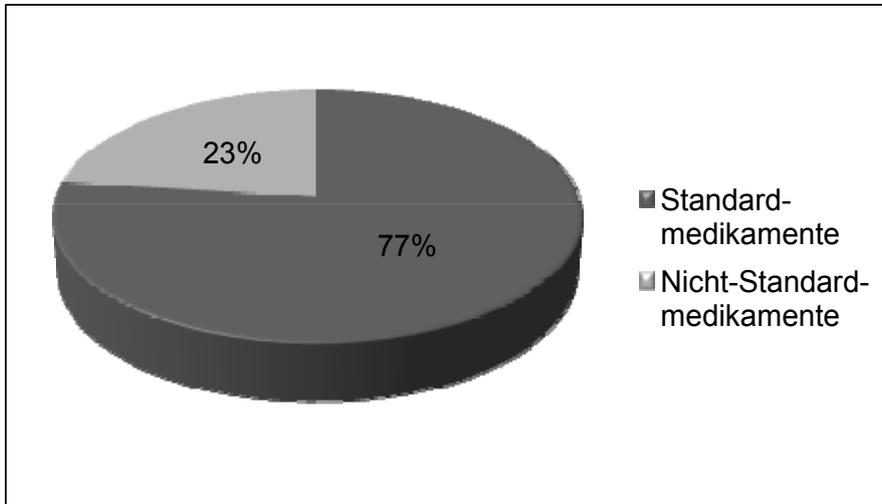


Abbildung 5: Unterteilung der Medikamenteneinnahmen im FUP II ohne sonstige Medikamente (N = 3846)

Die 1109 Nicht-Standardmedikamenteneinnahmen werden in Abbildung 6 detaillierter dargestellt. In drei Viertel der Fälle wurden als Nicht-Standardmedikamente Antazida, gefolgt von den Prokinetika und Phytopharmaka eingenommen. Prokinetika und Phytopharmaka sowie der Wirkstoff Sucralfat erreichten dabei zusammen lediglich einen Anteil von 24 % der Nicht-Standardmedikamenteneinnahmen.

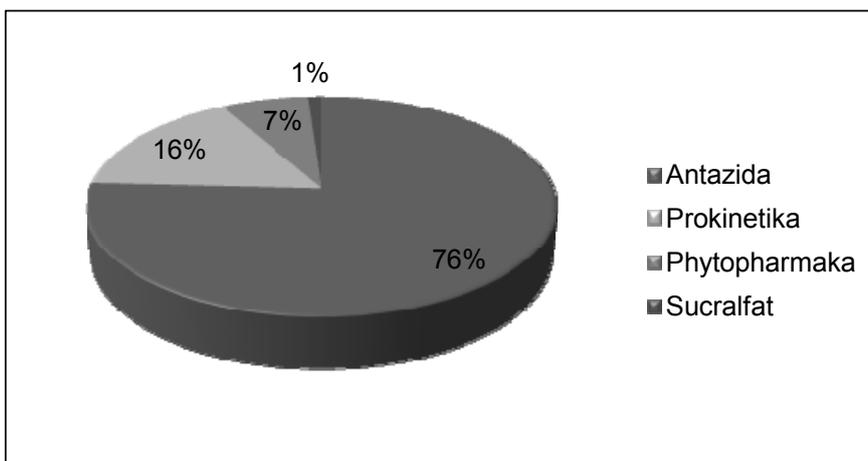


Abbildung 6: Unterteilung der Anzahl der Nicht-Standardmedikamenteneinnahmen von 1027 Patienten im FUP II (N = 1109) [Mehrfachnennung möglich]

3.3 Medikamenteneinnahmen FUP II

In der folgenden Tabelle 5 wurde die Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Medikation erfasst. Diese Ergebnisse beziehen sich dabei auf die Befragung nach der Medikamenteneinnahme im Fragebogen des FUP II. In dieser konnte jeder Patient bis zu vier Medikamenteneinnahmen in den letzten drei Monaten vor Beantwortung des Fragebogens angeben. In der folgenden Darstellung wurden auch Patienten ohne eine Medikamenteneinnahme berücksichtigt.

Von den 5276 Studienteilnehmern mit Beantwortung der Medikamentenfrage gaben fast zwei Drittel der Patienten Standardmedikamente an, gefolgt von keiner Medikamenteneinnahme. Lediglich 19% der Studienteilnehmer nahmen Nicht-Standardmedikamente ein.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten und deren Medikamenteneinnahme bei Beantwortung der Medikamentenfrage im Patientenfragebogen (N = 5276)

Medikamente	Summe^f	Anteil der Patienten^g
Standardmedikamente	3379	64,1 %
Antazida	772	14,6 %
Prokinetika	170	3,2 %
Phytopharmaka	73	1,4 %
Sucralfat	12	0,2 %
Sonstige	76	1,4 %
keine Medikamente	1401	26,6 %

^f Mehrfachnennung möglich

^g wegen möglicher Mehrfachnennung ist der kumulative Prozentwert über 100

3.4 Monotherapie und Medikamentenkombinationen FUP II

Im Patientenfragebogen konnten bis zu vier Medikamente angegeben werden. Einige Patienten behandelten ihre Refluxbeschwerden nicht nur mit einer Medikation (Monotherapie), sondern mit einer Kombination aus mehreren Medikamenten. Infolge dessen ergab sich eine Vielzahl von Medikamentenkombinationen. Insgesamt nahmen 3875 Patienten Medikamente in Monotherapie oder in Kombination ein. Nach einer eigenständigen Datenselektion (siehe Kapitel 2.9.2) und dem Ausschluss von Gruppen mit weniger als zehn Personen wurden im zweiten FUP 3822 Patienten in neun Medikamentengruppen berücksichtigt (Abbildung 7). Die Einnahme ausschließlich von Standardmedikamenten war mit 75 % am höchsten vertreten. In 9,7 % der Fälle wurden Antazida in Monotherapie und in 9,1 % d.F. Standardmedikamente in Verbindung mit Antazida eingenommen. Die anderen sechs Gruppen hatten einen Anteil von jeweils 0,4 - 2,3 %.

Medikamente und deren Kombinationen mit einer Fallzahl unter 10 wurden nicht berücksichtigt. Es handelt sich dabei um (1) Sucralfat, (2) Phytopharmaka in Verbindung mit Antazida, (3) Standardmedikamente in Verbindung mit Sucralfat und (4) die Kombination aus Standardmedikamenten, Antazida und Phytopharmaka. Insgesamt 22 Patienten ließen sich diesen Gruppen zuordnen.

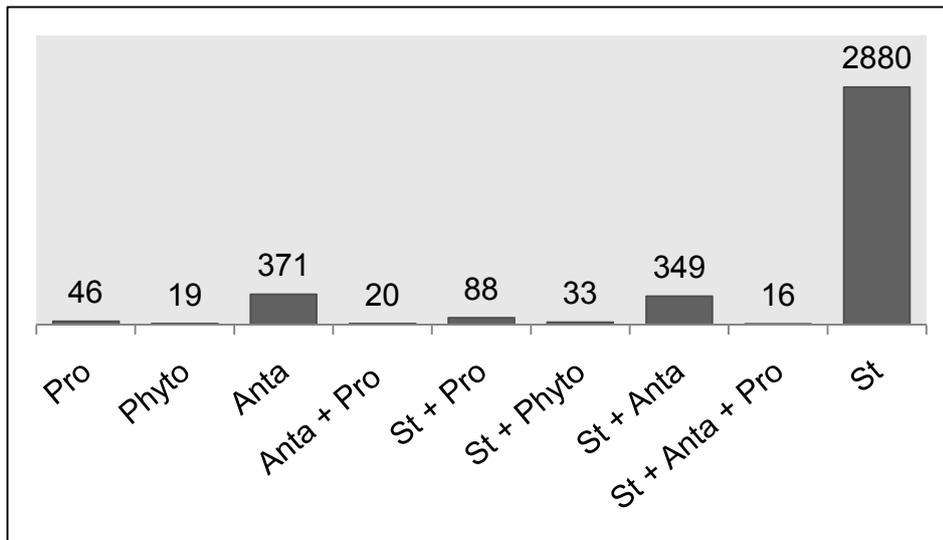


Abbildung 7: Anzahl der Patienten bei der Unterteilung zu einzelnen Monotherapien und Medikamentenkombinationen (N = 3822)^h

3.5 Einnahmefrequenzen der Medikamente

Die im zweiten FUP eruierten Medikamenteneinnahmen konnten in eine regelmäßige Medikation und Bedarfsmedikation (on demand) unterteilt werden (Abbildung 8). Von 5276 Personen, die die Frage nach Medikamentenfrage beantworteten, nahmen 1966 Patienten regelmäßig Standardmedikamente ein, gefolgt von 1413 Patienten mit einer Bedarfsmedikation von Standardmedikamenten. Eine Therapie mit Nicht-Standardmedikamenten bei Bedarf wurde von einem Sechstel der Patienten (866 Personen) angegeben. Eine regelmäßige Medikation mit Nicht-Standardmedikamenten beschrieben lediglich drei Prozent der Patienten.

^h Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

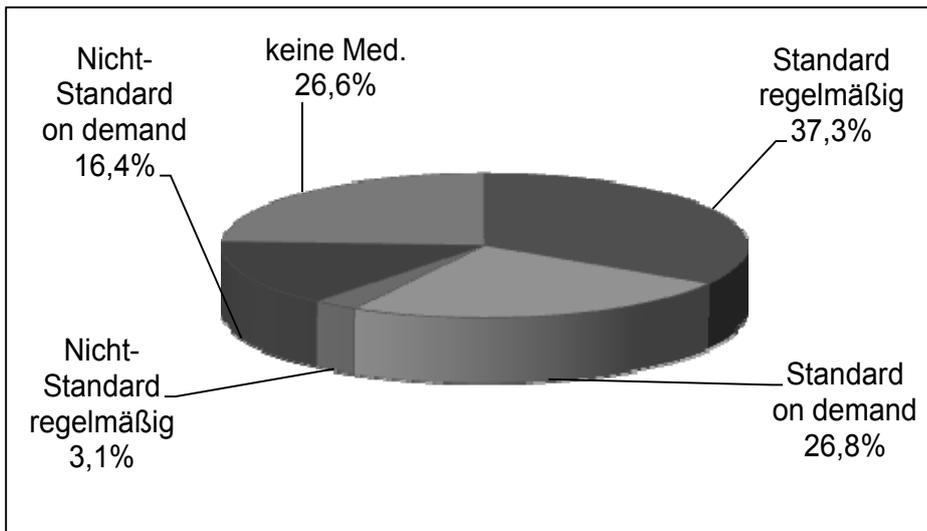


Abbildung 8: Einnahmefrequenzen von Standard- und Nicht-Standardmedikamenten bei Beantwortung der Medikamentenfrage im Patientenfragebogen (N = 5276) [Mehrfachbeantwortung in der Medikamentenbefragung möglich]

Bei einer differenzierten Betrachtung der Nicht-Standardmedikamente (Abbildung 9) waren bei einer regelmäßigen Einnahme die Antazida (bei 67 Personen) und Prokinetika (bei 66 Personen) zu gleichen Teilen vertreten. Bei einer Bedarfsmedikation bildete die Gruppe der Antazida mit 705 Einnahmen den größten Anteil.

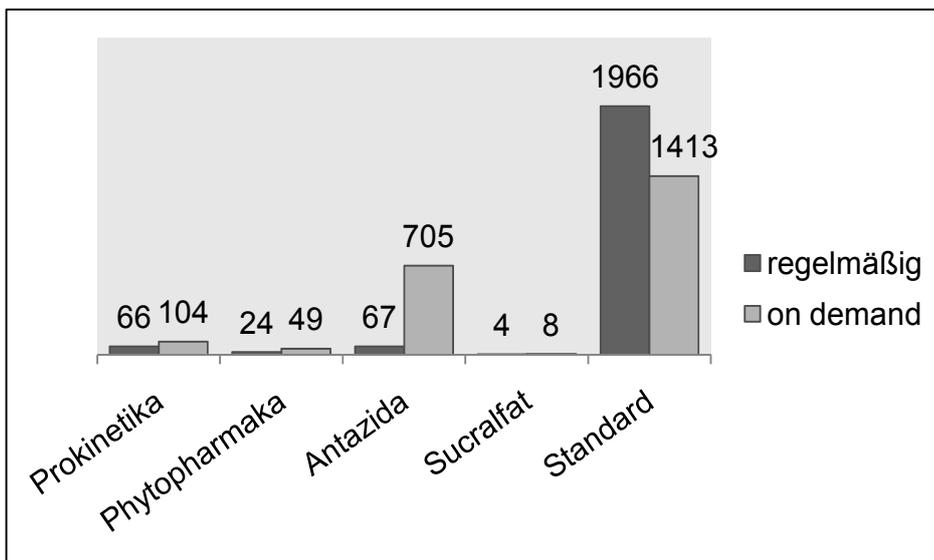


Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit der Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten (unter Angabe der Patientenzahl mit Standardmedikamenteneinnahme) in Abhängigkeit von der Frequenz der Einnahme (N = 3846)

3.6 Einnahmefrequenzen der Monotherapie und Medikamentenkombinationen

Bei den unter Punkt 3.4 aufgeführten Monotherapien und Medikamentenkombinationen lassen sich eine regelmäßige Einnahme und eine Bedarfsmedikation unterscheiden. Diese Darstellung sollte sowohl hinsichtlich der Nicht-Standardmedikamente als auch der Standardmedikamente betrachtet werden. Bei einer Unterscheidung der Einnahmefrequenz wurden Medikamente und deren Kombinationen mit einer Fallzahl unter 10 nicht berücksichtigt.

3.6.1 Monotherapie oder Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger Einnahme sowie Bedarfsmedikation von Standardmedikamenten

In Abbildung 10 ist die regelmäßige und „on demand“-Therapie der Standardmedikamente als Einzeltherapie oder in Verbindung mit einem Nicht-Standardmedikament (Prokinetikum, Phytopharmakon oder Antazidum) dargestellt.

Sowohl bei regelmäßiger Einnahme als auch in einer Bedarfsmedikation nahmen die Standardmedikamente in der Einzeltherapie den weitaus größten Anteil ein. Bei der Therapie mit einem Standardmedikament in Verbindung mit einem Antazidum waren mit 174 regelmäßigen und 175 „on demand“-Medikamenteneinnahmen keine Unterschiede feststellbar. Die anderen Kombinationen waren nur zu einem geringen Anteil vertreten. Medikamente und deren Kombinationen mit einer Fallzahl unter 10 wurden nicht berücksichtigt. Es handelt sich dabei um (1) Standardmedikamente in Verbindung mit Sucralfat, (2) die Kombination aus Standardmedikamenten, Antazida und Prokinetika und (3) die Kombination aus Standardmedikamenten, Antazida und Phytopharmaka.

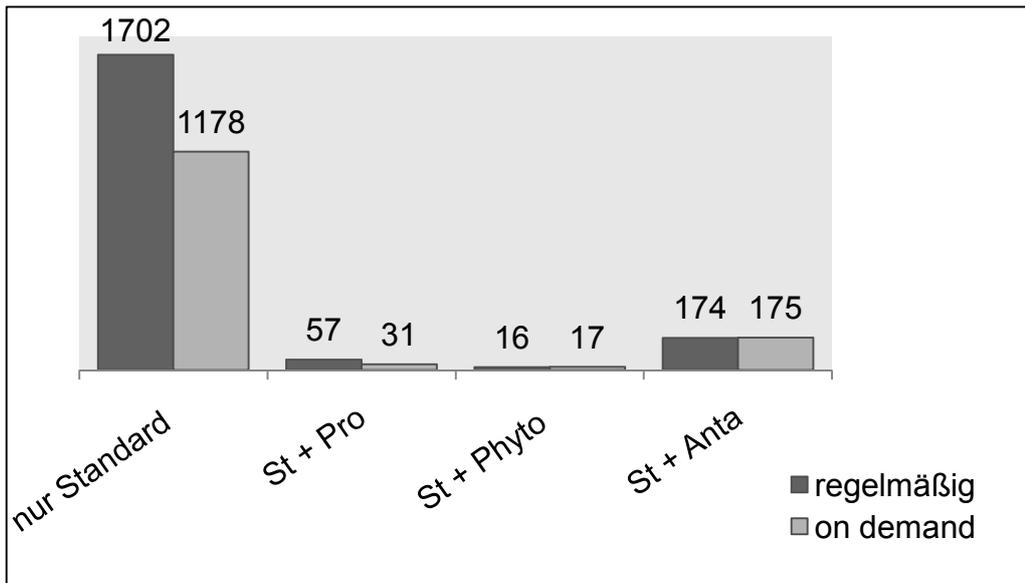


Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger oder „on demand“-Einnahme von Standardmedikamenten^{i,j} (N = 3350)

3.6.2 Monotherapie oder Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger Einnahme sowie Bedarfsmedikation von Nicht-Standardmedikamenten

Abbildung 11 zeigt die regelmäßige und „on demand“-Therapie von Nicht-Standardmedikamenten als Monotherapie (Prokinetikum, Phytopharmakon und Antazidum) oder in Verbindung mit einem Standardmedikament.

Bei allen Einzelmedikamenten und deren Kombinationen hat die „on demand“-Therapie den größten Anteil. Besonders deutlich wird dies bei der Bedarfsmedikation mit einem Antazidum (343 Einnahmen) und einem Antazidum in Verbindung mit einem Standardmedikament (314 Einnahmen), im Vergleich zur regelmäßigen Therapie mit einem Antazidum (28 Einnahmen) oder einem Antazidum in Verbindung mit einem Standardmedikament (34 Einnahmen). Darüber hinaus kam die Therapie mit einem Prokinetikum oder Phytopharmakon in Verbindung mit einem Standardmedikament häufiger vor als eine Einzeltherapie mit einem Prokinetikum oder Phytopharmakon.

ⁱ Das Nicht-Standardmedikament (Prokinetikum, Phytopharmakon, Antazidum) kann in den einzelnen Kombinationen sowohl regelmäßig als auch bei Bedarf eingenommen worden sein.

^j Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

Medikamente und deren Kombinationen mit einer Fallzahl unter 10 wurden nicht berücksichtigt. Es handelt sich dabei um (1) Sucralfat, (2) Phytopharmaka in Verbindung mit Antazida, (3) Standardmedikamente in Verbindung mit Sucralfat und (4) die Kombination aus Standardmedikamenten, Antazida und Phytopharmaka.

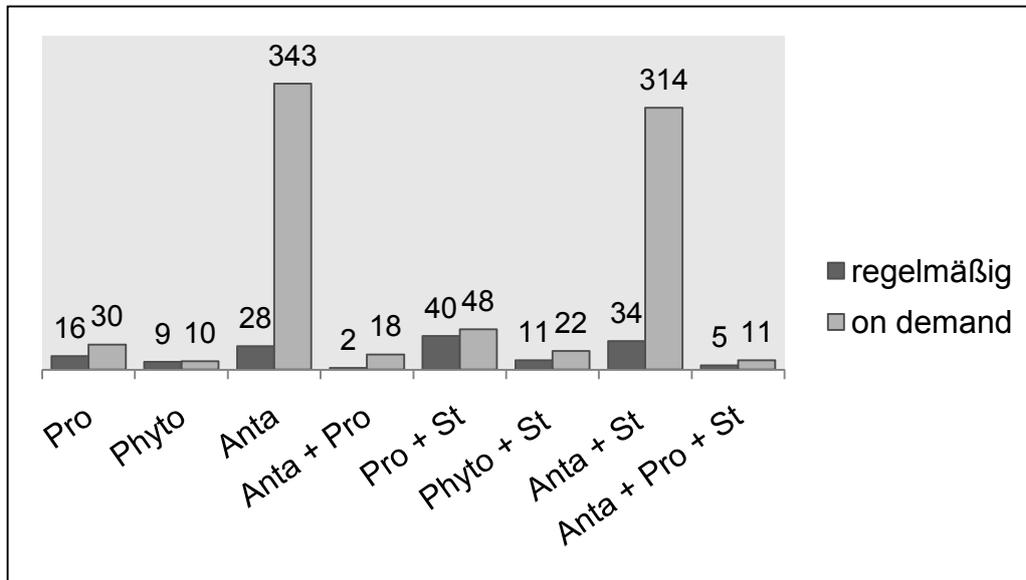


Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit einer Monotherapie oder Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger oder „on demand“-Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten^{k, l} (N = 941)

^k Das Standardmedikament (St) kann in den einzelnen Kombinationen sowohl regelmäßig als auch bei Bedarf eingenommen worden sein.

^l Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

3.7 Symptommhäufigkeit und Symptomschwere bei verschiedenen Medikamentengruppen und Medikamentenkombinationen

Im Folgenden wurden die Mediane des RDQ-Summscores bei der Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten graphisch dargestellt. Sowohl bei dem RDQ-Summscore zur Symptommhäufigkeit als auch Symptomschwere wurden vier Fragen zu Symptomen der Refluxerkrankung berücksichtigt. Bei der Beantwortung zur Symptommhäufigkeit konnten null bis vier Punkte (je mehr Punkte, desto häufiger traten die Beschwerden auf) je Frage vergeben werden. Bei der Beantwortung zur Symptomschwere konnten null bis fünf Punkte (je mehr Punkte, desto stärker waren die Symptome) je Frage vergeben werden (siehe auch Kapitel 2.6.1). Sowohl beim RDQ-Score zur Symptommhäufigkeit als auch Symptomschwere wurden die vergebenen Punkte zusammengefasst. Daraus ergaben sich beim RDQ-Summscore zur Symptommhäufigkeit maximal 16 zu vergebene Punkte und bei den Fragen zur Symptomschwere maximal 20 zu vergebene Punkte. Durch Zusammenfassung des RDQ-Summscores zur Symptommhäufigkeit und Symptomschwere konnte ein RDQ-Gesamtsummscore gebildet werden. Dieser konnte maximal 36 Punkte aufweisen.

Vor der Heilungsphase zu Studienbeginn waren bei einer Vielzahl von Patienten hohe Werte des RDQ-Gesamtsummscores zu verzeichnen. Dieser verringerte sich nach der Heilungsphase. Bei den Patienten mit einer Nicht-Standardmedikamenteneinnahme in der zweiten Nachbefragung reduzierte sich zu Studienbeginn vor der Heilungsphase der Median für den RDQ-Gesamtsummscore von Werten zwischen 15 (Phytopharmaka) und 17 (Prokinetika, Antazida) auf Werte zwischen null (Antazida) und 9 (Phytopharmaka) nach der Heilungsphase. Bei einer kombinierten Einnahme von Standardmedikamenten und Nicht-Standardmedikamenten verzeichneten sich ähnliche Verläufe. Patienten mit einer Standardmedikation und der kombinierten Einnahme von Prokinetika oder Phytopharmaka oder Antazida im zweiten Jahr der Nachbefragung hatten zu Studienbeginn einen Median des RDQ-Gesamtsummscores zwischen 14 (Phytopharmaka und Standardmedikament) und 29 (Antazidum + Prokinetikum + Standardmedikament). Nach der Heilungsphase verringerte sich der Median des RDQ-Gesamtsummscores auf Werte zwischen 3 (Kombination aus Antazidum und Standardmedikament) und 9 (Antazidum + Prokinetikum + Standardmedikament). Alle Patienten ohne eine Medikation in der zweiten Nachbefragung hatten vor der

Heilungsphase eine RDQ-Gesamtsummenscore von 14, im Gegensatz zu einem Gesamtsummenscore von 3 nach der Heilungsphase.

Im zweiten Jahr der Nachbefragung waren bei einer Unterscheidung der Symptomstärke (RDQ-Schwere) und Symptommhäufigkeit (RDQ-Häufigkeit) im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation bei der Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten (Prokinetika, Phytopharmaka, Antazida) höhere Werte beim RDQ-Summenscore zu verzeichnen. Es zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen den einzelnen Nicht-Standardmedikamenten (Abbildung 12). Bei allen drei Nicht-Standardmedikamenten lag der Median des RDQ-Scores zur Symptommhäufigkeit bei 4 und beim RDQ-Score zur Symptomschwere bei 6.

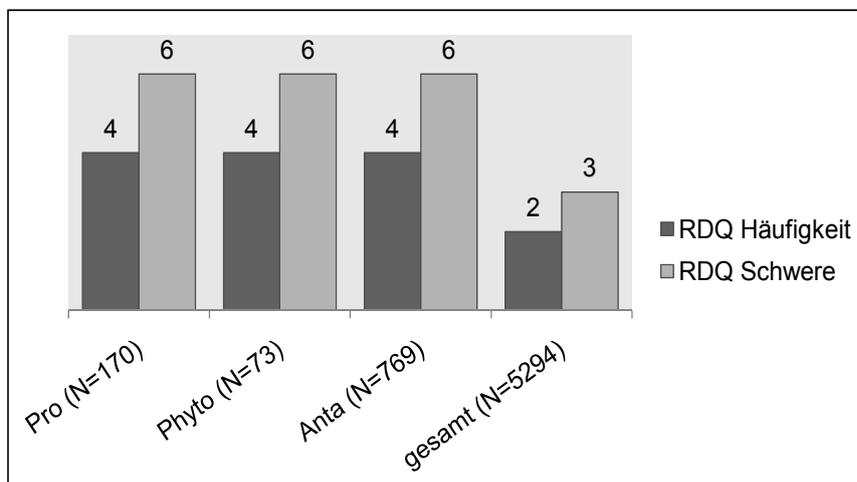


Abbildung 12: Median des RDQ-Scores bei Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation^m

Sowohl bei der Einnahme einer Medikamentenkombination aus Nicht-Standardmedikament und Standardmedikament als auch der alleinigen Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten waren höhere Werte beim RDQ-Score zur Symptommhäufigkeit (RDQ-Häufigkeit) und Symptomschwere (RDQ-Schwere) im Vergleich zur alleinigen Einnahme von Standardmedikamenten oder keiner Medikamenteneinnahme zu verzeichnen (Abbildung 13) . Der Median mit dem

^m Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

geringsten Wert des RDQ-Scores zeigte sich bei keiner Einnahme von Medikamenten. Die höchsten Werte hingegen zeigten sich bei einer kombinierten Einnahme aus Antazidum, Prokinetikum und Standardmedikament. Unter Berücksichtigung von einer alleinigen Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten oder einer Kombination aus Nicht-Standardmedikament und Standardmedikament variierten der Median des RDQ-Scores zur Symptommhäufigkeit zwischen drei und sechs. Beim RDQ-Score zur Symptomschwere lag der Median zwischen vier und zehn. Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in den Fallzahlen der einzelnen Gruppen. Bei einer kombinierten Einnahme aus Antazidum, Prokinetikum und Standardmedikament lag die Fallzahl lediglich bei 16. Hingegen gaben 2865 Patienten mit Beantwortung der Frage zur Symptommhäufigkeit und Symptomstärke eine Monotherapie mit Standardmedikamenten an.

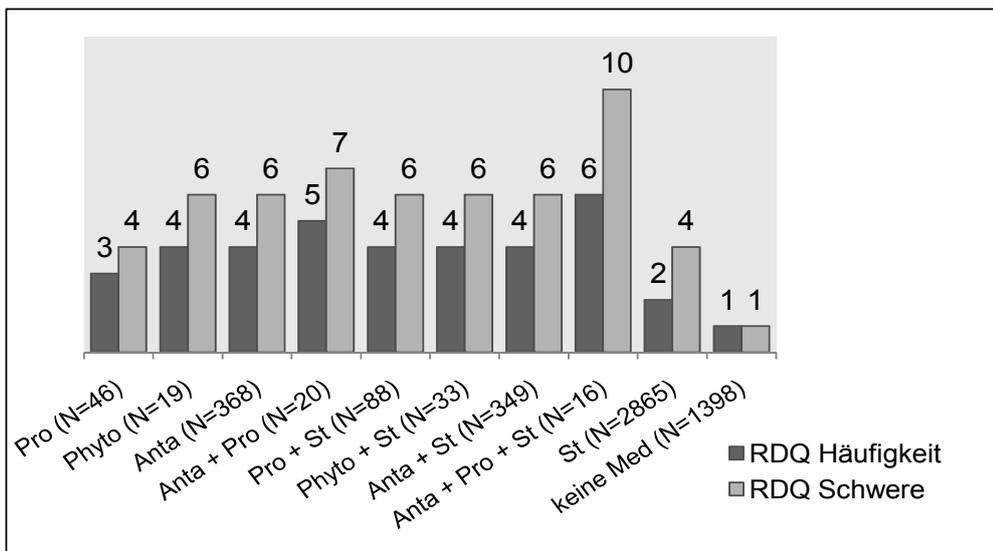


Abbildung 13: Median des RDQ-Scores bei Einnahme von verschiedenen Medikamentenkombinationen oder Monotherapie mit Nicht-Standardmedikamenten im Vergleich zur alleinigen Einnahme von Standardmedikamenten oder keinen Medikamentenⁿ

ⁿ Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament; Med: Medikamente

3.8 Medikamenteneinnahmen in Korrelation zu verschiedenen Faktoren

Die Medikamenteneinnahmen in Abhängigkeit von verschiedenen soziodemografischen, anamnestischen und Risikofaktoren werden allgemein und differenziert bei regelmäßiger und „on demand“-Einnahme betrachtet. Dabei erfolgt ein Vergleich zwischen den Studienpopulationen mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten und der restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikamentation in Korrelation mit den verschiedenen Faktoren.

In Tabelle 6 wurden die Häufigkeiten der Medikamenteneinnahmen, unterteilt nach Prokinetika, Phytopharmaka und Antazida, im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikamentation in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren angegeben. Während bei Frauen signifikant höhere Einnahmen von Prokinetika und Phytopharmaka im Vergleich zur restlichen Studienpopulation zu verzeichnen waren, ließ sich bei Männern hingegen keine signifikant erhöhte Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten beobachten. Prokinetika wurden im Vergleich zur restlichen Studienpopulation insbesondere von Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren eingenommen. Hingegen ließen sich bei den Phytopharmaka und Antazida im Vergleich zur weiteren Studienpopulation keine Unterschiede in der Altersverteilung finden. Patienten mit einer Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten (Prokinetika, Phytopharmaka, Antazida) wiesen wie in der Gesamtstudienpopulation zumeist eine nicht-erosive Refluxerkrankung auf. Patienten, die Nicht-Standardmedikamente einnahmen hatten eine Schulausbildung von weniger als neun Jahren. Bei einem Vergleich zwischen Patienten mit Antazidaeinnahme und ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikamentation waren bei den Patienten mit Antazidaeinnahme eine signifikant höhere Dauer der Schulausbildung in Jahren zu verzeichnen.

Bei der Betrachtung der Faktoren hinsichtlich des Lebensstils zeigte sich bei den drei Nicht-Standardmedikamentengruppen eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie in der Gesamtstudienpopulation. Die meisten Patienten waren Nichtraucher, übergewichtig und gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. Lediglich die Patienten mit Einnahme von Phytopharmaka waren in der Mehrzahl normalgewichtig. Personen mit Einnahme von Prokinetika und Antazida gaben im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikamentation

signifikant häufiger nächtliche und extraösophageale Beschwerden an. Bei der Inzidenz von einer Hiatushernie fand sich bei allen drei Nicht-Standardmedikamenten keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation wiesen Patienten mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten in Bezug auf die Häufigkeit und Schwere der Symptome einen höheren RDQ-Score sowie eine geringe Lebensqualität auf. Darüber hinaus gab ein Großteil der Patienten mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten im Vergleich zur restlichen Studienpopulation vermehrt dyspeptische Beschwerden an. Dieser Unterschied war bei allen drei Nicht-Standardmedikamentengruppen signifikant. Patienten mit der Einnahme von Prokinetika und Phytopharmaka kontaktierten im Vergleich zur restlichen Studienpopulation aufgrund ihrer GERD-Symptome signifikant häufiger einen Arzt.

Tabelle 6: Vergleich zwischen den Studienpopulationen mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten und restlicher Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation (N Aufgrund fehlender Werte zwischen 5321 und 3740) in Korrelation mit verschiedenen Faktoren unter Angabe der Spaltenprozent (Chi²-Test) °

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Geschlecht	männlich	62 (36,5 %)	2776 (53,9 %)	26 (35,6 %)	2812 (53,6 %)	420 (54,4 %)	2418 (53,2 %)
	weiblich	108 (63,5 %)	2375 (46,1 %)	47 (64,4 %)	2436 (46,4 %)	352 (45,6 %)	2131 (46,8 %)
	p-Wert	< 0,001		0,002		0,52	
Alter (in Jahren)	< 40	20 (11,8 %)	709 (13,8 %)	11 (15,1 %)	718 (13,7 %)	107 (13,9 %)	622 (13,7 %)
	40-60	90 (53,3 %)	2219 (43,2 %)	32 (43,8 %)	2277 (43,5 %)	331 (43,0 %)	1978 (43,6 %)
	> 60	59 (34,9 %)	2210 (43,0 %)	30 (41,1 %)	2239 (42,8 %)	331 (43,0 %)	1938 (42,7 %)
	p-Wert	0,034		0,93		0,959	
GERD-Klassifikation	NERD	78 (63,4 %)	2351 (65,0 %)	32 (58,2 %)	2397 (65,0 %)	329 (61,2 %)	2100 (65,6 %)
	ERD	45 (36,6 %)	1267 (35,0 %)	23 (41,8 %)	1289 (35,0 %)	209 (38,8 %)	1103 (34,4 %)
	p-Wert	0,72		0,291		0,047	
Tätigkeit	berufstätig	80 (47,1 %)	2232 (43,6 %)	30 (41,7 %)	2282 (43,8 %)	320 (41,6 %)	1992 (44,1 %)
	nicht berufstätig	35 (20,6 %)	842 (16,5 %)	11 (15,3 %)	866 (16,6 %)	125 (16,3 %)	752 (16,6 %)
	berentet	55 (32,4 %)	2042 (39,9 %)	31 (43,1 %)	2066 (39,6 %)	324 (42,1 %)	1773 (39,3 %)
	p - Wert	0,105		0,836		0,306	

° restliche Studienpopulation entspricht der Gesamtstudienpopulation abzüglich des untersuchten Nicht-Standardmedikamentes (Pro, Phyto, Anta)

Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Dauer der Schulbildung (in Jahren)	≤ 9	92 (56,4 %)	2807 (56,8 %)	38 (52,8 %)	2861 (56,9 %)	389 (52,4 %)	2510 (57,6 %)
	10-12	51 (31,3 %)	1420 (28,8 %)	19 (26,4 %)	1452 (28,9 %)	233 (31,4 %)	1238 (28,4 %)
	> 12	20 (12,3 %)	712 (14,4 %)	15 (20,8 %)	717 (14,3 %)	120 (16,2 %)	612 (14,0 %)
	p-Wert	0,649		0,286		0,031	
BMI	≤ 25	60 (35,5 %)	1518 (29,7 %)	38 (52,1 %)	1540 (29,6 %)	228 (29,7 %)	1350 (29,9 %)
	> 25	109 (64,5 %)	3594 (70,3 %)	35 (47,9 %)	3668 (70,4 %)	539 (70,3 %)	3164 (70,1 %)
	p-Wert	0,105		< 0,001		0,919	
Nikotinkonsum	nein	127 (74,7 %)	4054 (78,9 %)	62 (84,9 %)	4119 (78,7 %)	605 (78,8 %)	3576 (78,8 %)
	ja	43 (25,3 %)	1081 (21,1 %)	11 (15,1 %)	1113 (21,3 %)	163 (21,2 %)	961 (21,2 %)
	p-Wert	0,183		0,198		0,979	
Alkoholkonsum	nein	46 (27,2 %)	1115 (21,7 %)	15 (21,1 %)	1146 (21,9 %)	131 (17,0 %)	1030 (22,7 %)
	ja	123 (72,8 %)	4022 (78,3 %)	56 (78,9 %)	4089 (78,1 %)	640 (83,0 %)	3505 (77,3 %)
	p-Wert	0,088		0,877		< 0,001	
Nächtliche Beschwerden	nein	81 (47,6 %)	3255 (63,2 %)	37 (50,7 %)	3299 (62,9 %)	306 (39,6 %)	3030 (66,7 %)
	ja	89 (52,4 %)	1892 (36,8 %)	36 (49,3 %)	1945 (37,1 %)	466 (60,4 %)	1515 (33,3 %)
	p-Wert	< 0,001		0,032		< 0,001	
Extraösophageale Beschwerden	nein	70 (51,9 %)	2684 (66,4 %)	36 (57,1 %)	2718 (66,1 %)	383 (62,0 %)	2371 (66,6 %)
	ja	65 (48,1 %)	1358 (33,6 %)	27 (42,9 %)	1396 (33,9 %)	235 (38,0 %)	1188 (33,4 %)
	p-Wert	< 0,001		0,138		0,024	
Hiatushernie	nein	68 (55,3 %)	1704 (47,1 %)	32 (58,2 %)	1740 (47,2 %)	263 (48,9 %)	1509 (47,1 %)
	ja	55 (44,7 %)	1913 (52,9 %)	23 (41,8 %)	1945 (52,8 %)	275 (51,1 %)	1693 (52,9 %)
	p-Wert	0,074		0,106		0,45	
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	55 (32,4 %)	2868 (56,0 %)	25 (34,2 %)	2898 (55,5 %)	291 (37,8 %)	2632 (58,2 %)
	hoch	115 (67,6 %)	2256 (44,0 %)	48 (65,8 %)	2323 (44,5 %)	478 (62,2 %)	1893 (41,8 %)
	p-Wert	< 0,001		0,007		< 0,001	

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	49 (28,8 %)	2692 (52,5 %)	22 (30,1 %)	2719 (52,1 %)	263 (34,2 %)	2478 (54,8 %)
	hoch	121 (71,2 %)	2432 (47,5 %)	51 (69,9 %)	2502 (47,9 %)	506 (65,8 %)	2047 (45,2 %)
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Dyspeptische Beschwerden	nein	57 (33,5 %)	2803 (54,7 %)	20 (27,4 %)	2840 (54,4 %)	310 (40,3 %)	2550 (56,4 %)
	ja	113 (66,5 %)	2321 (45,3 %)	53 (72,6 %)	2381 (45,6 %)	459 (59,7 %)	1975 (43,6 %)
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	112 (66,3 %)	2519 (49,5 %)	44 (61,1 %)	2587 (49,8 %)	436 (56,7 %)	2195 (48,9 %)
	hoch	57 (33,7 %)	2574 (50,5 %)	28 (38,9 %)	2603 (50,2 %)	333 (43,3 %)	2298 (51,1 %)
	p-Wert	< 0,001		0,059		< 0,001	
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	110 (65,1 %)	2522 (49,5 %)	45 (62,5 %)	2587 (49,8 %)	426 (55,4 %)	2206 (49,1 %)
	hoch	59 (34,9 %)	2572 (50,5 %)	27 (37,5 %)	2604 (50,2 %)	343 (44,6 %)	2288 (50,9 %)
	p-Wert	< 0,001		0,033		0,001	
QOLRAD-Score	niedrig	127 (74,7 %)	2547 (49,6 %)	55 (75,3 %)	2619 (50,0 %)	540 (69,9 %)	2134 (47,0 %)
	hoch	43 (25,3 %)	2591 (50,4 %)	18 (24,7 %)	2616 (50,0 %)	232 (30,1 %)	2402 (53,0 %)
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	35 (20,7 %)	2061 (40,2 %)	18 (24,7 %)	2078 (39,8 %)	290 (37,6 %)	1806 (39,9 %)
	ja	134 (79,3 %)	3069 (59,8 %)	55 (75,3 %)	3148 (60,2 %)	481 (62,4 %)	2722 (60,1 %)
	p-Wert	< 0,001		0,009		0,233	

Tabelle 7 zeigt einen Vergleich der Medikamenteneinnahmen, unterteilt nach Prokinetika, Phytopharmaka und Antazida, mit der restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren bei *regelmäßiger Einnahme* des Nicht-Standardmedikamentes. Während bei Frauen signifikant höhere Einnahmen von Prokinetika im Vergleich zur restlichen Studienpopulation zu verzeichnen waren, zeigten sich hingegen bei einer regelmäßigen Einnahme von Antazida und Phytopharmaka keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung im Vergleich zur restlichen Studienpopulation. Prokinetika wurden im Vergleich zur restlichen Studienpopulation insbesondere von Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren eingenommen. Hingegen ließen sich bei den Phytopharmaka und Antazida im Vergleich zur weiteren Studienpopulation keine Unterschiede in der Altersverteilung finden. Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten wiesen wie in der Gesamtstudienpopulation zumeist eine nicht-erosiven Refluxerkrankung auf. Personen mit regelmäßiger Einnahme von Prokinetika und Antazida gaben im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation signifikant häufiger nächtliche Beschwerden an. Auch Patienten mit einer Einnahme von Phytopharmaka hatten vermehrt nächtliche Beschwerden. Im Vergleich zur restlichen Studienpopulation war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Vermehrt extraösophagealen Beschwerden wurden lediglich von Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von Prokinetika angegeben. Im Vergleich zur restlichen Studienpopulation wiesen Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten in Bezug auf die Häufigkeit und Schwere der Symptome einen hohen RDQ-Score auf und gaben vermehrt dyspeptische Beschwerden an. Eine signifikant niedrige Lebensqualität ließ sich lediglich bei Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von Phytopharmaka finden und dies lediglich bei den psychischen Faktoren. Bei allen anderen Nicht-Standardmedikamenteneinnahmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation.

Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten kontaktierten im Vergleich zur restlichen Studienpopulation aufgrund ihrer GERD-Symptome signifikant häufiger einen Arzt.

Tabelle 7: Vergleich zwischen den Studienpopulationen mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten und restlicher Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation (N Aufgrund fehlender Werte zwischen 5321 und 3740) in Korrelation mit verschiedenen Faktoren bei regelmäßiger Einnahme des Nicht-Standardmedikamentes unter Angabe der Spaltenprozent (Chi²-Test) ^P

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Geschlecht	männlich	22 (33,3 %)	2816 (53,6 %)	9 (37,5 %)	2829 (53,4 %)	40 (59,7 %)	2798 (53,3 %)
	weiblich	44 (66,7 %)	2436 (46,4 %)	15 (62,5 %)	2468 (46,6 %)	27 (40,3 %)	2456 (46,7 %)
	p-Wert	0,001		0,119		0,293	
Alter (in Jahren)	< 40	4 (6,1 %)	725 (13,8 %)	4 (16,7 %)	725 (13,7 %)	9 (13,4 %)	720 (13,7 %)
	40-60	39 (59,1 %)	2270 (43,3 %)	9 (37,5 %)	2300 (43,5 %)	30 (44,8 %)	2279 (43,5 %)
	> 60	23 (34,8 %)	2246 (42,9 %)	11 (45,8 %)	2258 (42,7 %)	28 (41,8 %)	2241 (42,8 %)
	p-Wert	0,023		0,817		0,978	
GERD-Klassifikation	NERD	33 (63,5 %)	2396 (64,9 %)	11 (61,1 %)	2418 (64,9 %)	25 (53,2 %)	2404 (65,1 %)
	ERD	19 (36,5 %)	1293 (35,1 %)	7 (38,9 %)	1305 (35,1 %)	22 (46,8 %)	1290 (34,9 %)
	p-Wert	0,823		0,734		0,09	
BMI	≤ 25	24 (36,4 %)	1554 (29,8 %)	13 (54,2 %)	1565 (29,8 %)	23 (34,3 %)	1555 (29,8 %)
	> 25	42 (63,6 %)	3661 (70,2 %)	11 (45,8 %)	3692 (70,2 %)	44 (65,7 %)	3659 (70,2 %)
	p-Wert	0,247		0,009		0,423	
Extraösophageale Beschwerden	nein	24 (42,1 %)	2730 (66,3 %)	9 (50,0 %)	2745 (66,0 %)	30 (54,5 %)	2724 (66,1 %)
	ja	33 (57,9 %)	1390 (33,7 %)	9 (50,0 %)	1414 (34,0 %)	25 (45,5 %)	1398 (33,9 %)
	p-Wert	< 0,001		0,153		0,073	

^P restliche Studienpopulation entspricht der Gesamtstudienpopulation abzüglich des untersuchten Nicht-Standardmedikamentes (Pro, Phyto, Anta)
 Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	23 (34,8 %)	2900 (55,5 %)	8 (33,3 %)	2915 (55,3 %)	14 (20,9 %)	2909 (55,7 %)
	hoch	43 (65,2 %)	2328 (44,5 %)	16 (66,7 %)	2355 (44,7 %)	53 (79,1 %)	2318 (44,3 %)
	p-Wert	0,001		0,031		< 0,001	
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	18 (27,3 %)	2723 (52,1 %)	7 (29,2 %)	2734 (51,9 %)	15 (22,4 %)	2726 (52,2 %)
	hoch	48 (72,7 %)	2505 (47,9 %)	17 (70,8 %)	2536 (48,1 %)	52 (77,6 %)	2501 (47,8 %)
	p-Wert	< 0,001		0,026		< 0,001	
Dyspeptische Beschwerden	nein	24 (36,4 %)	2836 (54,2 %)	8 (33,3 %)	2852 (54,1 %)	17 (25,4 %)	2843 (54,4 %)
	ja	42 (63,6 %)	2392 (45,8 %)	16 (66,7 %)	2418 (45,9 %)	50 (74,6 %)	2384 (45,6 %)
	p-Wert	0,004		0,042		< 0,001	
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	36 (54,5 %)	2595 (49,9 %)	13 (54,2 %)	2618 (50,0 %)	44 (65,7 %)	2587 (49,8 %)
	hoch	30 (45,5 %)	2601 (50,1 %)	11 (45,8 %)	2620 (50,0 %)	23 (34,3 %)	2608 (50,2 %)
	p-Wert	0,457		0,682		0,01	
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	40 (60,6 %)	2592 (49,9 %)	18 (75,0 %)	2614 (49,9 %)	38 (56,7 %)	2594 (49,9 %)
	hoch	26 (39,4 %)	2605 (50,1 %)	6 (25,0 %)	2625 (50,1 %)	29 (43,3 %)	2602 (50,1 %)
	p-Wert	0,083		0,014		0,269	
QOLRAD-Score	niedrig	48 (72,7 %)	2626 (50,1 %)	18 (75,0 %)	2626 (50,3 %)	57 (85,1 %)	2617 (49,9 %)
	hoch	18 (27,3 %)	2616 (49,9 %)	6 (25,0 %)	2628 (49,7 %)	10 (14,9 %)	2624 (50,1 %)
	p-Wert	< 0,001		0,016		< 0,001	
Nächtliche Beschwerden	nein	32 (48,5 %)	3304 (62,9 %)	11 (45,8 %)	3325 (62,8 %)	16 (23,9 %)	3320(63,2 %)
	ja	34 (51,5 %)	1947 (37,1 %)	13 (54,2 %)	1968 (37,2 %)	51 (76,1 %)	1930 (36,8 %)
	p-Wert	0,016		0,086		< 0,001	
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	8 (12,1 %)	2088 (39,9 %)	4 (16,7 %)	2092 (39,7 %)	16 (23,9 %)	2080 (39,8 %)
	ja	58 (87,9 %)	3145 (60,1 %)	20 (83,3 %)	3183 (60,3 %)	51 (76,1 %)	3152 (60,2 %)
	p-Wert	< 0,001		0,022		0,008	

In Tabelle 8 wird ein Vergleich der Medikamenteneinnahmen, unterteilt nach Prokinetika, Phytopharmaka und Antazida, mit der restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren bei *on demand Einnahme* des Nicht-Standardmedikamentes dargestellt. Im Vergleich zur restlichen Studienpopulation waren bei Frauen signifikant höhere Einnahmen von Prokinetika und Phytopharmaka zu verzeichnen. Hingegen war bei einer bedarfsweisen Einnahme von Antazida kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung im Vergleich zur restlichen Studienpopulation nachweisbar.

Sowohl bei der Altersverteilung als auch GERD-Klassifikation zeigten sich bei einer *on demand* Therapie mit Antazida, Prokinetika oder Phytopharmaka im Vergleich zur weiteren Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation keine signifikanten Unterschiede. Wie in der Gesamtstudienpopulation waren die meisten Patienten mit einer *on demand* Einnahme von Antazida oder Prokinetika Übergewichtig. Lediglich die Patienten mit Einnahme von Phytopharmaka waren in der Mehrzahl normalgewichtig.

Personen mit einer *on demand* Einnahme von Prokinetika und Antazida gaben im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation signifikant häufiger nächtliche Beschwerden an. Patienten mit einer bedarfsweisen Einnahme von Phytopharmaka hatten wie die Gesamtstudienpopulation in der Mehrzahl keine nächtlichen Beschwerden.

Im Vergleich zur restlichen Studienpopulation wiesen Patienten mit einer *on demand* Therapie mit einem Nicht-Standardmedikament in Bezug auf die Häufigkeit und Schwere der Symptome einen hohen RDQ-Score auf, hatten eine niedrige Lebensqualität und gaben vermehrt dyspeptische Beschwerden an. Keine signifikant niedrige Lebensqualität im Bezug auf psychische Faktoren ließ sich bei Patienten mit einer bedarfsweisen Einnahme von Phytopharmaka finden.

Patienten mit einer *on demand* Einnahme von Prokinetika kontaktierten im Vergleich zur restlichen Studienpopulation aufgrund ihrer GERD-Symptome signifikant häufiger einen Arzt.

Tabelle 8: Vergleich zwischen den Studienpopulationen mit Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten und restlicher Studienpopulation ohne Einnahme der jeweiligen Nicht-Standardmedikation (N Aufgrund fehlender Werte zwischen 5321 und 3740) in Korrelation mit verschiedenen Faktoren bei on demand Einnahme des Nicht-Standardmedikamentes unter Angabe der Spaltenprozent (Chi²-Test) ^q

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Geschlecht	männlich	40 (38,5 %)	2798 (53,6 %)	17 (34,7 %)	2821 (53,5 %)	380 (53,9 %)	2458 (53,2 %)
	weiblich	64 (61,5 %)	2419 (46,4 %)	32 (65,3 %)	2451 (46,5 %)	325 (46,1 %)	2158 (46,8 %)
	p-Wert	0,002		0,009		0,747	
Alter (in Jahren)	< 40	16 (15,5 %)	713 (13,7 %)	7 (14,3 %)	722 (13,7 %)	98 (14,0 %)	631 (13,7 %)
	40-60	51 (49,5 %)	2258 (43,4 %)	23 (46,9 %)	2286 (43,5 %)	301 (42,9 %)	2008 (43,6 %)
	> 60	36 (35,0 %)	2233 (42,9 %)	19 (38,8 %)	2250 (42,8 %)	303 (43,2 %)	1966 (42,7 %)
	p-Wert	0,271		0,849		0,935	
GERD-Klassifikation	NERD	45 (63,4 %)	2384 (65,0 %)	21 (56,8 %)	2408 (65,0 %)	304 (61,9 %)	2125 (65,4 %)
	ERD	26 (36,6 %)	1286 (35,0 %)	16 (43,2 %)	1296 (35,0 %)	187 (38,1 %)	1125 (34,6 %)
	p-Wert	0,782		0,295		0,133	
BMI	≤ 25	36 (35,0 %)	1542 (29,8 %)	25 (51,0 %)	1553 (29,7 %)	205 (29,3 %)	1373 (30,0 %)
	> 25	67 (65,0 %)	3636 (70,2 %)	24 (49,0 %)	3679 (70,3 %)	495 (70,7 %)	3208 (70,0 %)
	p-Wert	0,256		0,001		0,712	
Extraösophageale Beschwerden	nein	46 (59,0 %)	2708 (66,1 %)	27 (60,0 %)	2727 (66,0 %)	353 (62,7 %)	2401 (66,4 %)
	ja	32 (41,0 %)	1391 (33,9 %)	18 (40,0 %)	1405 (34,0 %)	210 (37,3 %)	1213 (33,6 %)
	p-Wert	0,191		0,399		0,082	

^q restliche Studienpopulation entspricht der Gesamtstudienpopulation abzüglich des untersuchten Nicht-Standardmedikamentes (Pro, Phyto, Anta)

Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		Pro	N - Pro	Phyto	N – Phyto	Anta	N – Anta
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	32 (30,8 %)	2891 (55,7 %)	17 (34,7 %)	2906 (55,4 %)	277 (39,5 %)	2646 (57,6 %)
	hoch	72 (69,2 %)	2299 (44,3 %)	32 (65,3 %)	2339 (44,6 %)	425 (60,5 %)	1946 (42,4 %)
	p-Wert	< 0,001		0,004		< 0,001	
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	31 (29,8 %)	2710 (52,2 %)	15 (30,6 %)	2726 (52,0 %)	248 (35,3 %)	2493 (54,3 %)
	hoch	73 (70,2 %)	2480 (47,8 %)	34 (69,4 %)	2519 (48,0 %)	454 (64,7 %)	2099 (45,7 %)
	p-Wert	< 0,001		0,003		< 0,001	
Dyspeptische Beschwerden	nein	33 (31,7 %)	2827 (54,5 %)	12 (24,5 %)	2848 (54,3 %)	293 (41,7 %)	2567 (55,9 %)
	ja	71 (68,3 %)	2363 (45,5 %)	37 (75,5 %)	2397 (45,7 %)	409 (58,3 %)	2025 (44,1 %)
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	76 (73,8 %)	2555 (49,5 %)	31 (64,6 %)	2600 (49,9 %)	392 (55,8 %)	2239 (49,1 %)
	hoch	27 (26,2 %)	2604 (50,5 %)	17 (35,4 %)	2614 (50,1 %)	310 (44,2 %)	2321 (50,9 %)
	p-Wert	< 0,001		0,042		0,001	
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	70 (68,0 %)	2562 (49,7 %)	27 (56,3 %)	2605 (50,0 %)	388 (55,3 %)	2244 (49,2 %)
	hoch	33 (32,0 %)	2598 (50,3 %)	21 (43,8 %)	2610 (50,0 %)	314 (44,7 %)	2317 (50,8 %)
	p-Wert	< 0,001		0,385		0,003	
QOLRAD-Score	niedrig	79 (76,0 %)	2595 (49,9 %)	37 (75,5 %)	2637 (50,1 %)	483 (68,5 %)	2191 (47,6 %)
	hoch	25 (24,0 %)	2609 (50,1 %)	12 (24,5 %)	2622 (49,9 %)	222 (31,5 %)	2412 (52,4 %)
	p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Nächtliche Beschwerden	nein	49 (47,1 %)	3287 (63,1 %)	26 (53,1 %)	3310 (62,8 %)	290 (41,1 %)	3046 (66,0 %)
	ja	55 (52,9 %)	1926 (36,9 %)	23 (46,9 %)	1958 (37,2 %)	415 (58,9 %)	1566 (34,0 %)
	p-Wert	0,001		0,159		< 0,001	
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	27 (26,2 %)	2069 (39,8 %)	14 (28,6 %)	2082 (39,7 %)	274 (38,9 %)	1822 (39,7 %)
	ja	76 (73,8 %)	3127 (60,2 %)	35 (71,4 %)	3168 (60,3 %)	430 (61,1 %)	2773 (60,3 %)
	p-Wert	0,005		0,114		0,712	

3.9 Monotherapie und Medikamentenkombinationen in Korrelation zu verschiedenen Faktoren

Eine Einteilung der Medikamenteneinnahmen in einzelne Kombinationen oder die Angabe eine Monotherapie wird im Folgenden dargestellt. Dabei erfolgte eine tabellarische Gegenüberstellung und deskriptive Darstellung der einzelnen Medikamentenkombinationen und Monotherapien in Abhängigkeit zu verschiedenen soziodemografischen, anamnestischen und Risikofaktoren.

Ungeachtet der Einnahmefrequenz und der Substanzgruppe konnten sowohl bei regelmäßiger Einnahme als auch bei der Bedarfseinnahme Medikamentenkombinationen unterschieden werden. Darüber hinaus wurde unterschieden, ob diese Einnahmefrequenzen sich auf das Standard- oder Nicht-Standardmedikament bezogen. Aufgrund der Vielzahl der untersuchten Untergruppen und deren Vergleiche wurden die Daten lediglich deskriptiv dargestellt und auf statistische Tests verzichtet. Die Interpretation solcher Tests ist aufgrund der Vielzahl der Kombinationen und der daraus resultierenden zufälligen statist. Signifikanzen nicht mehr sinnvoll.

3.9.1 Monotherapie und Medikamentenkombinationen ohne Berücksichtigung der Einnahmefrequenz

Verglich man die einzelnen Medikamentenkombinationen miteinander, konnten hinsichtlich der untersuchten Faktoren Unterschiede in der Häufigkeit der Medikamenteneinnahmen beobachtet werden. Insbesondere Frauen nahmen Prokinetika und Phytopharmaka als Mono- oder Kombinationstherapie ein. Im Gegensatz dazu nahmen Männer überwiegend Antazida ein. Ein Großteil der Patienten mit Einnahme von Prokinetika und Phytopharmaka in Monotherapie, sowie eine Kombination aus Standardmedikament und Prokinetika waren zwischen 40 und 60 Jahren alt. Hingegen zeigte sich unter den mit Antazida therapierten Patienten ein hoher Anteil an über 60-Jährigen. Dies traf ebenfalls auf Patienten mit einer Kombination aus Standardmedikament und Phytopharmakon oder Antazidum zu.

Im Gegensatz zu den anderen Medikamentenkombinationen und Monotherapien waren die Probanden mit einer Phytopharmakon-Monotherapie überwiegend normalgewichtig. Lediglich bei einer Kombination aus Prokinetikum und Standardmedikament wurden von der Mehrzahl der Patienten extraösophageale Beschwerden angegeben. Im

Vergleich zur Gesamtstudienpopulation gaben alle Patienten sowohl mit einer Einzel- oder als Kombinationstherapie stärkere und häufigere Symptome der Refluxerkrankung an. Bei allen Probanden mit einer Kombination aus Standard- und Nicht-Standardmedikation war die Inzidenz dyspeptischer Beschwerden erhöht. Unabhängig von der Kombination der Medikamente wurde von den Patienten eine geringe Lebensqualität angegeben. Lediglich unter einer Therapie mit Antazida wurde eine hohe Anzahl von Personen mit einem hohen SF36-Summenscore für körperliche Symptome beobachtet. Sowohl unter einer Mono- oder einer Kombinationstherapie mit einem Antazidum als auch einer Kombinationstherapie aus Phytopharmakon und Standardmedikament traten vermehrt nächtliche Beschwerden auf. Bis auf eine Antazidamonotherapie wurden von der Mehrzahl der Patienten Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen angegeben.

Tabelle 9: Anzahl (N) und Verteilung der Patienten (Spaltenprozent) bei Medikamentenkombinationen oder Monotherapie einer Nicht-Standardmedikamentengruppe stratifiziert nach verschiedenen Faktoren[†]

		Pro	Phyto	Anta	Anta + Pro	St + Pro	St + Phyto	St + Anta	St+ Anta+ Pro
Geschlecht	männlich	15 (33 %)	6 (32 %)	207 (56 %)	4 (20 %)	34 (39 %)	12 (36 %)	193 (55 %)	9 (56 %)
	weiblich	31 (67 %)	13 (68 %)	164 (44 %)	16 (80 %)	54 (61 %)	21 (64 %)	156 (45 %)	7 (44 %)
Alter (in Jahren)	< 40	9 (20 %)	4 (21 %)	63 (17 %)	1 (5 %)	8 (9 %)	4 (12 %)	37 (11 %)	2 (13 %)
	40-60	22 (49 %)	10 (53 %)	150 (41 %)	12 (60 %)	48 (55 %)	13 (39 %)	155 (44 %)	8 (50 %)
	> 60	14 (31 %)	5 (26 %)	155 (42 %)	7 (35 %)	32 (36 %)	16 (49 %)	157 (45 %)	6 (37 %)
GERD-Klassifikation	NERD	24 (73 %)	6 (55 %)	142 (60 %)	6 (50 %)	41 (61 %)	14 (54 %)	164 (62 %)	7 (64 %)
	ERD	9 (27 %)	5 (45 %)	94 (40 %)	6 (50 %)	26 (39 %)	12 (46 %)	101 (38 %)	4 (36 %)
BMI	≤ 25	22 (49 %)	11 (58 %)	118 (32 %)	7 (35 %)	27 (31 %)	14 (42 %)	89 (26 %)	4 (25 %)
	> 25	23 (51 %)	8 (42 %)	250 (68 %)	13 (65 %)	61 (69 %)	19 (58 %)	258 (74 %)	12 (75 %)
Extraösophageale Beschwerden	nein	22 (61 %)	9 (64 %)	187 (66 %)	7 (54 %)	35 (47 %)	16 (55 %)	176 (59 %)	6 (50 %)
	ja	14 (39 %)	5 (36 %)	95 (34 %)	6 (46 %)	39 (53 %)	13 (45 %)	120 (41 %)	6 (50 %)

[†] Pro: Prokinetikum; Phyto: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		Pro	Phyto	Anta	Anta + Pro	St + Pro	St + Phyto	St + Anta	St+ Anta+ Pro
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	22 (48 %)	6 (32 %)	150 (41 %)	6 (30 %)	26 (30 %)	11 (33 %)	128 (37 %)	1 (6 %)
	hoch	24 (52 %)	13 (68 %)	218 (59 %)	14 (70 %)	62 (70 %)	22 (67 %)	221 (63 %)	15 (94 %)
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	21 (46 %)	5 (26 %)	140 (38 %)	6 (30 %)	21 (24 %)	9 (27 %)	110 (32 %)	1 (6 %)
	hoch	25 (54 %)	14 (74 %)	228 (62 %)	14 (70 %)	67 (76 %)	24 (73 %)	239 (68 %)	15 (94 %)
Dyspeptische Beschwerden	nein	19 (41 %)	7 (37 %)	166 (45 %)	10 (50 %)	26 (29 %)	8 (24 %)	128 (37 %)	2 (13 %)
	ja	27 (59 %)	12 (63 %)	202 (55 %)	10 (50 %)	62 (71 %)	25 (76 %)	221 (63 %)	14 (87 %)
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	28 (62 %)	10 (53 %)	181 (49 %)	13 (65 %)	58 (66 %)	20 (63 %)	220 (63 %)	13 (81 %)
	hoch	17 (38 %)	9 (47 %)	188 (51 %)	7 (35 %)	30 (34 %)	12 (37 %)	128 (37 %)	3 (19 %)
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	30 (67 %)	14 (74 %)	195 (53 %)	13 (65 %)	52 (59 %)	19 (59 %)	193 (55 %)	15 (94 %)
	hoch	15 (33 %)	5 (26 %)	174 (47 %)	7 (35 %)	36 (41 %)	13 (41 %)	155 (45 %)	1 (6 %)
Nächtliche Beschwerden	nein	25 (54 %)	11 (58 %)	175 (47 %)	7 (35 %)	46 (52 %)	16 (48 %)	113 (32 %)	3 (19 %)
	ja	21 (46 %)	8 (42 %)	196 (53 %)	13 (65 %)	42 (48 %)	17 (52 %)	236 (68 %)	13 (81 %)
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	15 (33 %)	9 (47 %)	235 (63 %)	8 (40 %)	10 (11 %)	5 (15 %)	42 (12 %)	2 (13 %)
	ja	31 (67 %)	10 (53 %)	136 (37 %)	12 (60 %)	77 (89 %)	28 (85 %)	306 (88 %)	14 (87 %)

3.9.2 Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz von Standardmedikamenten

In Tabelle 10 sind die Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der regelmäßigen Einnahme von Standardmedikamenten dargestellt. Im Gegensatz zur Gesamtstudienpopulation war ein Großteil der Patienten mit Einnahme von Prokinetika oder Phytopharmaka in einer Kombination mit einem Standardmedikament weiblich. Bei einer regelmäßigen Einnahme von einem Standardmedikament in Verbindung mit Prokinetika oder Antazida waren ein Großteil der Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren alt. Im Gegensatz dazu waren viele Patienten mit der Kombination aus Standardmedikament und Phytopharmaka bzw. Standardmedikament und Antazida und Prokinetika im Alter über 60 Jahre. Wie in der Gesamtstudienpopulation hatte die Mehrheit der Patienten bei einer kombinierten Einnahme aus Standardmedikament und Nicht-Standardmedikament eine nicht-erosive Refluxerkrankung. Extraösophageale Beschwerden traten insbesondere unter einer Therapie mit einem Standardmedikament und einem Prokinetikum bzw. Phytopharmakon auf. Nächtliche Beschwerden traten hingegen oft unter der Kombination mit einem Standardmedikament und einem Antazidum auf. Bei allen Medikamentenkombinationen zeigten sich im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation höhere Werte bei der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere sowie eine niedrige Lebensqualität und das vermehrte Auftreten von dyspeptischen Beschwerden. Die von dem überwiegenden Anteil der Patienten berichteten Arztbesuche erfolgten aufgrund von GERD-Symptomen und können durch die Kombinationstherapie mit einem verschreibungspflichtigen Standardmedikament erklärt werden.

Tabelle 10: Anzahl (N) und Verteilung der Patienten (Spaltenprozent) bei Medikamentenkombinationen einer Standardmedikation und Nicht-Standardmedikamentengruppe stratifiziert nach verschiedenen Faktoren bei regelmäßiger Einnahme der Standardmedikation^s

		St + Pro	St + Phyt	St + Anta	St + Ant + Pro
Geschlecht	männlich	20 (35 %)	5 (31 %)	89 (51 %)	4 (57 %)
	weiblich	37 (65 %)	11 (69 %)	85 (49 %)	3 (43 %)
Alter (in Jahren)	< 40	4 (7 %)	1 (6 %)	17 (10 %)	2 (29 %)
	40-60	34 (60 %)	5 (31 %)	79 (45 %)	2 (29 %)
	> 60	19 (33 %)	10 (63 %)	78 (45 %)	3 (42 %)
GERD-Klassifikation	NERD	27 (60 %)	7 (50 %)	88 (64 %)	4 (67 %)
	ERD	18 (40 %)	7 (50 %)	49 (36 %)	2 (33 %)
BMI	≤ 25	21 (37 %)	6 (37 %)	48 (28 %)	1 (14 %)
	> 25	36 (63 %)	10 (63 %)	125 (72 %)	6 (86 %)
Extraösophageale Beschwerden	nein	22 (44 %)	7 (47 %)	84 (57 %)	2 (33 %)
	ja	28 (56 %)	8 (53 %)	62 (43 %)	4 (67 %)

^s Pro: Prokinetikum; Phyt: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		St + Pro	St + Phyt	St + Anta	St + Ant + Pro
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	18 (32 %)	4 (25 %)	65 (37 %)	1 (14 %)
	hoch	39 (68 %)	12 (75 %)	109 (63 %)	6 (86 %)
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	14 (25 %)	3 (19 %)	59 (34 %)	1 (14 %)
	hoch	43 (75 %)	13 (81 %)	115 (66 %)	6 (86 %)
Dyspeptische Beschwerden	nein	17 (30 %)	2 (13 %)	84 (37 %)	1 14 %
	ja	40 (70 %)	14 (87 %)	110 (63 %)	6 (86 %)
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	35 (61 %)	14 (93 %)	119 (68 %)	5 (71 %)
	hoch	22 (39 %)	1 (7 %)	55 (32 %)	2 (29 %)
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	35 (61 %)	9 (60 %)	97 (56 %)	6 (86 %)
	hoch	22 (39 %)	6 (40 %)	77 (44 %)	1 (14 %)
Nächtliche Beschwerden	nein	29 (51 %)	8 (50 %)	62 (36 %)	3 (43 %)
	ja	28 (49 %)	8 (50 %)	112 (64 %)	4 (57 %)
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	6 (11 %)	3 (19 %)	11 (6 %)	0 (0,0 %)
	ja	51 (89 %)	13 (81 %)	163 (94 %)	7 (100 %)

In Tabelle 11 sind die Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der on demand Einnahme von Standardmedikamenten dargestellt. Im Gegensatz zur Gesamtstudienpopulation war ein Großteil der Patienten mit Einnahme von Prokinetika oder Phytopharmaka in einer Kombination mit einem Standardmedikament weiblich. Bei einer on demand Einnahme von einem Standardmedikament in Verbindung mit Prokinetika oder Phytopharmaka war ein Großteil der Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren alt. Im Gegensatz dazu waren viele Patienten mit der Kombination aus Standardmedikament und Antazida im Alter über 60 Jahre. Wie in der Gesamtstudienpopulation hatte die Mehrheit der Patienten bei einer kombinierten Einnahme aus Standardmedikament und Nicht-Standardmedikament eine nicht-erosive Refluxerkrankung. Bei allen vier Medikamentenkombinationen wies der überwiegende Teil der Patienten keine extraösophageale Beschwerden auf. Nächtliche Beschwerden traten hingegen oft unter der Kombination mit einem Standardmedikament und einem Antazidum oder Phytopharmakon auf. Bei allen Medikamentenkombinationen zeigten sich im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation höhere Werte bei der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere sowie eine niedrige Lebensqualität und das vermehrte Auftreten von dyspeptischen Beschwerden. Lediglich bei der bedarfsweisen Einnahme von einem Standardmedikament in Verbindung mit einem Phytopharmakon zeigten sich eine hohe Lebensqualität bei den körperlichen Symptomen. Die von dem überwiegenden Anteil der Patienten berichteten Arztbesuche erfolgten aufgrund von GERD-Symptomen und können durch die Kombinationstherapie mit einem verschreibungspflichtigen Standardmedikament erklärt werden.

Tabelle 11: Anzahl (N) und Verteilung der Patienten (Spaltenprozent) bei Medikamentenkombinationen einer Standardmedikation und Nicht-Standardmedikamentengruppe stratifiziert nach verschiedenen Faktoren bei einer on demand Einnahme der Standardmedikation[†]

		St + Pro	St + Phyt	St + Anta	St + Ant + Pro
Geschlecht	männlich	14 (45 %)	7 (41 %)	104 (59 %)	5 (63 %)
	weiblich	17 (55 %)	10 (59 %)	71 (41 %)	3 (37 %)
Alter (in Jahren)	< 40	4 (13 %)	3 (18 %)	20 (12 %)	0 (0,0 %)
	40-60	14 (45 %)	8 (47 %)	76 (43 %)	5 (62 %)
	> 60	13 (42 %)	6 (35 %)	79 (45 %)	3 (38 %)
GERD-Klassifikation	NERD	14 (64 %)	7 (58 %)	76 (59 %)	3 (60 %)
	ERD	8 (36 %)	5 (42 %)	52 (41 %)	2 (40 %)
BMI	≤ 25	6 (19 %)	8 (47 %)	41 (24 %)	2 (25 %)
	> 25	25 (81 %)	9 (53 %)	133 (76 %)	6 (75 %)
Extraösophageale Beschwerden	nein	13 (54 %)	9 (64 %)	92 (61 %)	4 (67 %)
	ja	11 (46 %)	5 (36 %)	58 (39 %)	2 (33 %)

[†] Pro: Prokinetikum; Phyt: Phytopharmakon; Anta: Antazidum; St: Standardmedikament

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

		St + Pro	St + Phyt	St + Anta	St + Ant + Pro
Häufigkeit der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	8 (26 %)	7 (41 %)	63 (36 %)	0 (0 %)
	hoch	23 (74 %)	10 (59 %)	112 (64 %)	8 (100 %)
Ausmaß der Beschwerden (RDQ-Score)	niedrig	7 (23 %)	6 (35 %)	51 (29 %)	0 (0 %)
	hoch	24 (77 %)	11 (67 %)	124 (71 %)	8 (100 %)
Dyspeptische Beschwerden	nein	9 (29 %)	6 (35 %)	64 (37 %)	1 (13 %)
	ja	22 (71 %)	11 (65 %)	111 (63 %)	7 (87 %)
SF36 körperlicher Summenscore	niedrig	23 (74 %)	6 (35 %)	101 (58 %)	8 (100 %)
	hoch	8 (26 %)	11 (65 %)	73 (42 %)	0 (0 %)
SF36 psychischer Summenscore	niedrig	17 (55 %)	10 (59 %)	96 (55 %)	8 (100 %)
	hoch	14 (45 %)	7 (41 %)	78 (45 %)	0 (0 %)
Nächtliche Beschwerden	nein	17 (55 %)	8 (47 %)	51 (29 %)	0 (0 %)
	ja	14 (45 %)	9 (53 %)	124 (71 %)	8 (100 %)
Arztbesuche aufgrund von GERD-Symptomen	nein	4 (13 %)	2 (12 %)	31 (18 %)	2 (25 %)
	ja	26 (87 %)	15 (88 %)	143 (82 %)	6 (75 %)

3.9.3 Medikamentenkombinationen unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz von Nicht-Standardmedikamenten

Wie in Abbildung 8 zu erkennen, handelte es sich bei dem Großteil der Einnahmen von Nicht-Standardmedikamenten um Bedarfsmedikationen. Dadurch waren eine Unterteilung im Bezug auf die Einnahmefrequenz sowie eine statistische Analyse und grafische Darstellung nicht sinnvoll.

In Tabelle 9 sind die Medikamentenkombinationen ungeachtet der Einnahmefrequenz dargestellt. Wegen des überdurchschnittlich hohen Anteils von Nicht-Standardmedikamenten als Bedarfsmedikation müssten die Ergebnisse der Tabelle 9 weitgehend der Anzahl der bei Bedarf eingenommenen Nicht-Standardmedikamente entsprechen. Die Untersuchung der Ergebnisse der Medikamentenkombinationen bei regelmäßiger Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten soll wegen der geringen Fallzahl unberücksichtigt bleiben.

4 Diskussion

4.1 Medikamenteneinnahmen

In einer Vielzahl von Studien wurden in den vergangenen Jahren die Medikamenteneinnahmen in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung eruiert. In Tabelle 12 sind einige Studien kurz umrissen. Die Größe der gesamten Studienkohorte betrug zwischen 44 und 28.622 Patienten. Direkte Vergleiche zu der vorliegenden ProGERD-Studie erscheinen jedoch schwierig, da in den verschiedenen Studien das Studiendesign sowie die Ein- und Ausschlusskriterien stark variieren.

Tabelle 12: Studien zur Medikamenteneinnahme bei Refluxbeschwerden

Autor	Studienjahr	N	Medikament	Anteil	Bemerkung
[Kuster, 94]	1985	89	H ₂ RA	19 %	6-Jahres-Follow-up bei 107 Patienten mit GERD
			Antazidum	55 %	
[Pace, 95]	1988	77	PPI	2 %	Retrospektive Studie unter GERD-Patienten mit erosiver Refluxerkrankung
			H ₂ RA	52 %	
			Antazidum	5 %	
			Prokinetikum	1 %	
[Schindlbeck, 92]	1990	105	PPI	3 %	Schriftliche Nachbefragung von Patienten mit Refluxsymptomen und pathologischer pH-Metrie; Medizinische Klinik München
			H ₂ RA	19 %	
			Antazidum	30 %	
			Prokinetikum	3 %	
			keine Medikamente	39 %	
[McDougall, 98]	1993 ^u	77	Antazidum/keine Med	26 %	3-Jahres-Follow-up bei Patienten nach einer Gastroskopie im Ulster Hospital, Irland
			Antazidum reg	9 %	
			H ₂ RA reg	6 %	
			PPI reg	55 %	
[McDougall, 96]	1993 ^u	101	PPI / H ₂ RA	48 %	10-Jahres-Follow-up bei Patienten mit Refluxösophagitis Grad I-III nach Savary-Miller
			Antazidum reg	24 %	
			Antazidum od	7 %	
			keine Medikamente	22 %	
[Garcia Rodriguez, 99]	1994	1193	PPI	43 %	Postalische Befragung von 1500 neu diagnostizierten Patienten mit GERD in Großbritannien
			H ₂ RA	76 %	
			Prokinetikum	6 %	
			Antazidum	11 %	
[Isolauri, 95]	1994	1700	H ₂ RA	1,6 %	Fragebögen an 2500 zufällig ausgewählte Personen der Allgemeinbevölkerung in Finnland ohne ärztliche Diagnose einer GERD
			Antazidum	3,7 %	
			Sucralfat	0,6 %	
			Prokinetikum	0,1 %	
			keine Medikamente	93 %	
[Cooper, 04]	1994	5579	PPI	17 %	Kohortenstudie unter Patienten mit Refluxsymptomen /
			H ₂ RA	72 %	
			Prokinetikum	17 %	

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

Autor	Studienjahr	N	Medikament	Anteil	Bemerkung
	1998		PPI	43 %	Refluxerkrankung zwischen 1994-1998 in Ohio, USA
			H ₂ RA	47 %	
			Prokinetikum	17 %	
[Bolin, 00]	1996	1200	Antazidum	59 %	Telefonische Befragung in Australien zur Therapie des Sodbrennens
			rezeptpfl. Med.	19 %	
			keine Medikamente	18 %	
[Ruigomez, 06]	1996	1841	PPI	15 %	Patienten mit Sodbrennen (ohne Diagnose einer GERD) UK Primary Care Database
			Antazidum	25 %	
			keine Medikamente	40 %	
		5318	PPI	30 %	Patienten mit einer GERD; UK Primary Care Database
			Antazidum	12 %	
			keine Medikamente	24 %	
[Ruigomez, 07]	1996	591	PPI	22 %	Patienten mit einer ERD / neu diagnostizierter GERD; UK Primary Care Database
			H ₂ RA	29 %	
			Prokinetikum	8 %	
			Antazidum	22 %	
		154	PPI	33 %	Patienten mit einer NERD / neu diagnostizierter GERD; UK Primary Care Database
			H ₂ RA	35 %	
			Prokinetikum	12 %	
			Antazidum	33 %	
[Locke, 97]	1997 ^u	1511	Antazidum	57 %	Fragebögen an zufällig ausgewählten Patienten der Allgemeinbevölkerung in Olmsted County Anfang der 1990er Jahre ohne ärztliche Diagnose einer GERD
			PPI	0,8 %	
			H ₂	8,6 %	
			Prokinetikum	0,9 %	
			Sucralfat	1,2 %	
[Ronkainen, 05]	1998	1000	Antazidum	12 %	Postalische Fragebögen an zufällig ausgewählten Personen der schwedische Bevölkerung
			H ₂ RA	0,3 %	
			PPI	0,5 %	
[Ofman, 02]	1999	72	Antazidum OTC	74 %	Patienten mit Symptomen einer GERD; zufällige Auswahl unter 3000 Patienten des Medical Center USA
			H ₂ RA OTC	51 %	
			PPI	46 %	
			Prokinetikum	20 %	
		131	Antazidum OTC	31 %	Kontrollgruppe: Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden ohne Hauptsymptome einer GERD
			H ₂ RA OTC	5 %	
			PPI	8 %	
			Prokinetikum	2 %	
[Spechler, 01]	1999	91	PPI	64 %	10 Jahres Follow up von Patienten mit GERD (n = 247, 1988) 160 Pat.
			H ₂ RA	65 %	
			Prokinetikum	15 %	
[Miyamoto, 07]	1999	44	PPI	25 %	Langzeitstudie in West-Japan an Patienten über 65 Jahre; Einschluss der Patienten 1998 und Optimierung der Therapie vom Hausarzt über 2 Monate
			H ₂ RA	41 %	
			Prokinetikum	10 %	
			keine Medikamente	23 %	
	2003	PPI	33 %		
		H ₂ RA	23 %		
		Prokinetikum	5 %		
		keine Medikamente	39 %		

Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung

Autor	Studienjahr	N	Medikament	Anteil	Bemerkung
[Bretagne, 05]	2000	5045	PPI	79 %	Fragebögen an 598 Gastroenterologen und Befragung von Patienten mit typischen Refluxsymptomen
			Antazidum	18 %	
			Prokinetikum	7 %	
			H ₂ RA	5 %	
			keine Medikamente	8 %	
[Inadomi, 01]	2001 ^u	71	PPI	42 %	1 Jahr Follow up bei Patienten mit Refluxsymptomen; Veterans Administration Center in Michigan
			H ₂ RA	34 %	
			Prokinetikum	7 %	
			St + Prokinetikum	1 %	
			keine Medikamente	16 %	
[Diaz-Rubio, 04]	2002	2500	PPI	7 %	Telefonische Befragung von zufällig ausgewählten Personen in der spanischen Allgemeinbevölkerung
			H ₂ RA	4 %	
			Prokinetikum	2 %	
			Antazidum	29 %	
[Guillemot, 05]	2003	3318	PPI	79 %	Fragebögen an 1500 Hausärzte in Frankr. bezügl. Pat. mit GERD-Sympt.
			Antazidum	35 %	
[Bretagne, 06]	2003	5395	Standardmedikament	6,5 %	Fragebögen an 8000 zufällig ausgewählten Personen in Frankreich zu Symptomen einer GERD
			Antazidum	10,4 %	
			Prokinetikum	2 %	
			keine Medikamente	50 %	
[Jones, 07a]	2004	105	PPI	74 %	Monitoring unter Hausärzten in Ohio bei Patienten mit chronischer GERD
			PPI + H ₂ / Antazidum	11 %	
			H ₂ RA	12 %	
			Antazidum	1 %	
			keine Medikamente	1 %	
[Kirby, 08]	2005	28 622	PPI	78 %	Monitoring unter 966 Hausärzten in Australien bei Patienten mit einer GERD
			H ₂ RA	15 %	
			Antazidum	6 %	
			keine Medikamente	5 %	
[Jian, 07]	2006 ^u	1993	PPI	86 %	Fragebögen an 871 Hausärzte in Frankreich bezüglich Patienten mit einer GERD
			H ₂ RA	0,3 %	
			Prokinetikum	2 %	
			Antazidum	3,3 %	
[Jones, 07b]	2006 ^u	929	Antazidum OTC	52 %	Tel. Befragung in den USA, UK, F; D unter GERD-Pat. zu OTC-Medikamenten
			H ₂ RA OTC	10 %	
			PPI OTC	3 %	
[Ducrotte, 07]	2007 ^u	929	PPI	58 %	Tel. Befragung in den USA, UK, F; D unter GERD-Pat. zu ärztlich verschriebenen Medikamenten
			H ₂ RA	8 %	
			Antazidum	13 %	
			keine Medikamente	20 %	

^u Jahr der Veröffentlichung; Studienjahr unbekannt

Anhand dieser tabellarischen Darstellung einer Vielzahl von Studien sieht man deutlich den Wandel der medikamentösen Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung über drei Jahrzehnte. Vor dem routinemäßigen Einsatz der Protonenpumpenhemmer hatten die Antazida in den 1980er Jahren einen hohen Stellenwert in der Therapie der GERD. Daneben bildeten die H₂RA als säuresuppressive Medikamente eine weitere wichtige Gruppe. Andere Medikamentengruppen wie Prokinetika oder Sucralfat als mukoprotektive Substanz waren in der Mehrzahl der Studien nur gering vertreten. Jedoch haben die Studien Mitte der 1980er und Anfang der 1990er Jahre aufgrund der geringen Fallzahl lediglich eine begrenzte Aussagekraft.

Ab Mitte der 1990er Jahren waren die Studien hingegen umfangreicher, mit Fallzahlen über 1000 Personen. Nachdem sich die Protonenpumpeninhibitoren als wirkungsvolle medikamentöse Therapie etablierten, wuchs deren Einsatz stetig. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten wurde in einer Vielzahl von Studien bewiesen. Diese Studien wurden in mehreren Übersichtsarbeiten zusammengefasst und von der Mehrzahl der Experten bestätigt [Armstrong, 05a; Cappell, 05; Dent, 99; Maton, 03; Moayyedi, 05; Moayyedi, 06]. Trotz wachsendem Einsatz von Protonenpumpenhemmern wurden die H₂RA in den 1990er Jahren noch vermehrt eingesetzt. Erst nach der Jahrtausendwende sank deren Einsatz stetig. Hingegen bildeten die Protonenpumpenhemmer ab dem Jahr 2000 die wichtigste Medikamentengruppe. Wie in der ProGERD-Studie wurden in mehreren weiteren Studien von ungefähr drei Viertel der Patienten mit einer Refluxerkrankung die Einnahme von Protonenpumpenhemmern angegeben. Der Anteil war jedoch (erwartungsgemäß) geringer in Befragungen zur Medikamenteneinnahmen in verschiedenen Allgemeinbevölkerungen, da in diesen Studien eine Vielzahl von Patienten ohne eine diagnostizierte Refluxerkrankung mit eingeschlossen wurden.

Im Gegensatz zu den Protonenpumpenhemmern sank der Anteil der Medikamenteneinnahmen von den Antazida über die Jahre. Insbesondere bei Befragungen unter Patienten mit einer diagnostizierten GERD lag der Anteil in einigen Studien deutlich niedriger als in den 1980er und 1990er Jahren. Dennoch zeigten auch einzelne Studien bei Befragungen unter Hausärzten bezüglich Patienten mit einer Refluxerkrankung Anteile von Antazidaeinnahmen zwischen 18 und 35 % [Bretagne, 05; Guillemot, 05]. Da es sich bei den Antazida um nicht verschreibungspflichtige Medikamente handelt, wurden hohe Einnahmen insbesondere bei Befragungen in der

Allgemeinbevölkerung verzeichnet [Diaz-Rubio, 04; Jones, 07b]. In der ProGERD-Studie wurden von 14,6 % der Patienten Antazidaeinnahmen angegeben.

In der folgenden Diskussion dieser Arbeit wird noch differenzierter auf einzelne Studien eingegangen und mit der ProGERD-Studie verglichen.

4.1.1 Prokinetika

In der ProGERD-Studie gaben 170 Patienten die Einnahmen von Prokinetika an. Das entsprach 3,2 % der Studienpatienten, die die Frage nach Medikamenteneinnahme beantwortet hatten. Prokinetika wurden von 66 Personen regelmäßig eingenommen. Der überwiegende Teil der Probanden nahm Prokinetika als Bedarfsmedikation ein. Im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen wurden Prokinetika nur in einer geringen Anzahl angegeben. In anderen Studien variierte der Anteil von eingenommenen Prokinetika in der Therapie der GERD zwischen 0,1 - 20 %. Aufgrund des überwiegenden Einsatzes von Cisaprid in den vergangenen Jahrzehnten und dessen Verbot im Jahr 2000 wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen sind lediglich die Medikamenteneinnahmen von Prokinetika ab dem Jahr 2000 zu verwerten. Zwischen dem Jahr 2000 und 2006 nahmen diesen Studien zufolge Prokinetika 2 - 7 % der in der Therapie der GERD eingesetzten Medikamente ein. Dieser bedeutende Rückgang des Einsatzes von Prokinetika ist darauf zurückzuführen, dass Cisaprid anderen Prokinetika weit überlegen war [Storr, 00]. Nach dem Verbot von Cisaprid und dem starken Rückgang der Verschreibung von Prokinetika konnten die anderen auf dem Markt erhältlichen Prokinetika Cisaprid nicht ersetzen. Ursachen dafür sind ein geringer Nutzen und die schlechte Verträglichkeit [Glessner, 02; Galmiche, 98]. Somit zeigten alle Studien ab dem Jahr 2000, wie auch die ProGERD-Studie mit einem Anteil der Prokinetika an eingenommenen Medikamenten von 3,2 %, dass Prokinetika in der Therapie der GERD nur ein geringer Stellenwert zukommt. Die Anzahl der Patienten in den Studien variierte zwischen 71 und 5045 Patienten. Die Daten wurden zumeist durch eine telefonische oder schriftliche Befragung von Personen mit einer diagnostizierten GERD oder mit Refluxbeschwerden erhoben. Dabei zeigte sich die Tendenz, dass Prokinetika vermehrt von Patienten in fachärztlicher Behandlung eingenommen wurden [Bretagne, 06; Bretagne, 05; Inadomi, 01]. Dagegen nahmen einer Befragung unter Hausärzten und einer telefonischen Befragung in der spanischen Bevölkerung zufolge nur zwei Prozent der Personen Prokinetika ein [Miyamoto, 07; Jian, 07; Diaz-Rubio, 04]. Jedoch muss bei der Interpretation dieser Zahlen und einer Übertragung auf die deutsche Gesamtbevölkerung berücksichtigt werden, dass die anderen europäischen Länder ein unterschiedliches Gesundheitssystem aufweisen und die ärztlichen Medikamentenverschreibungen aufgrund unterschiedlicher Medikamentenpreise variieren können.

Bei der Untersuchung einzelner Faktoren in der ProGERD-Studie fiel auf, dass der Großteil der Patienten mit Einnahme von Prokinetika weiblich sowie zwischen 40 und 60 Jahren alt war und eine nicht-erosive Refluxerkrankung aufwies. Dieses Ergebnis stimmt mit den Aussagen in einer Übersichtsarbeit von Maton et al. überein. Darin betonte er, dass die Prokinetika in der Abheilung von Ösophagitiden nicht effektiver als Placebo seien und wegen ihrer Nebenwirkungen bei jungen Erwachsenen und älteren Patienten nicht hochdosiert eingesetzt werden sollten [Maton, 03]. Dennoch wiesen in der ProGERD-Studie 37 % der Patienten mit Einnahme von Prokinetika und durchgeführter Gastroskopie eine erosive Refluxerkrankung auf. Dieser Anteil ist etwas höher gegenüber der Gesamtstudienpopulation des FUP II (37 % vs. 35 %). Nach Madisch et al. wird bei Patienten mit einer erosiven Refluxerkrankung eine Therapie mit Prokinetika nicht empfohlen [Madisch, 05].

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Studien war nicht möglich. In keiner weiteren Studie wurden Patienten, die mit Prokinetika behandelt wurden, hinsichtlich verschiedener epidemiologischer und soziodemografischer Faktoren untersucht.

Im Einklang mit den Ergebnissen von Vivian et al. weisen Prokinetika in der Routineversorgung der Refluxerkrankung keinen signifikanten Stellenwert auf [Vivian, 00]. Auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wird in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung der Einsatz von Prokinetika nicht empfohlen [Armstrong, 05b; Cappell, 05; Ferguson, 07; Koop, 05c; Labenz, 06; Labenz, 07]. Der geringe Einsatz dieser Medikamente kann für Deutschland außerdem auf eine Verschreibungspflicht der Wirkstoffgruppe zurückgeführt werden. Im Hinblick auf die geringe Wirksamkeit ist eine ärztliche Verordnung nur bei speziellen Indikationen zu erwarten.

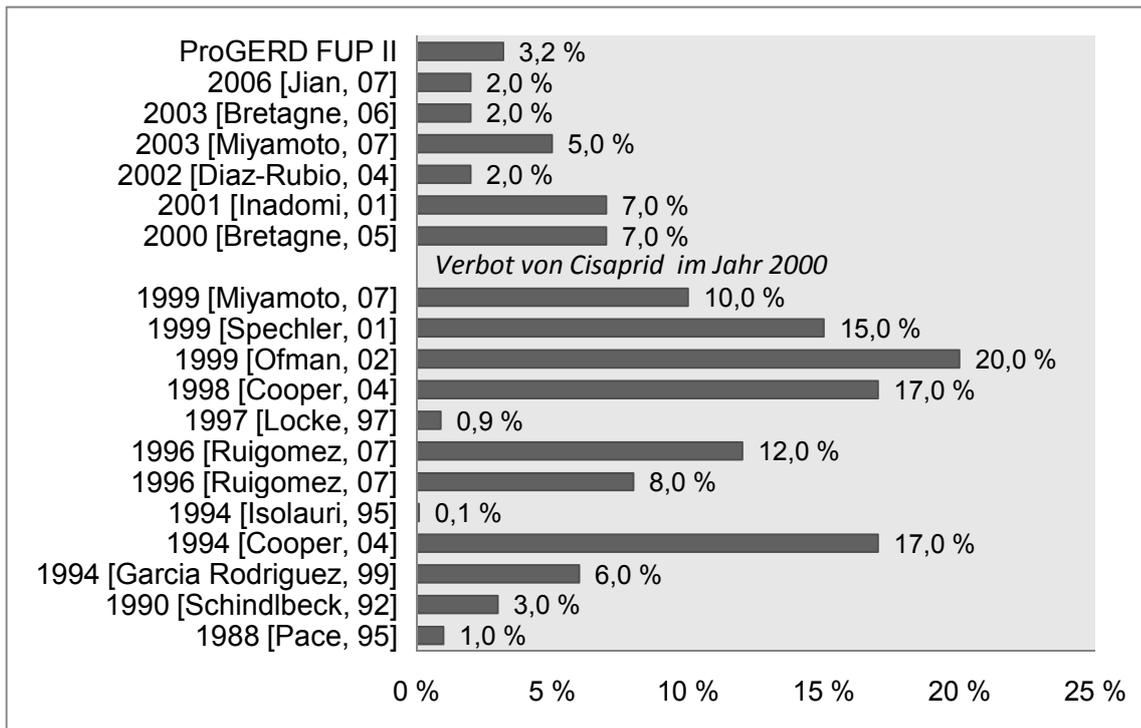


Abbildung 14: Einnahme von Prokinetika in der Routineversorgung mit Studienjahr

4.1.2 Mukoprotektive Medikamente

Aussagen über die Bedeutung von mukoprotektiven Medikamenten in der Behandlung von Refluxbeschwerden sind von vielen Autoren sehr unterschiedlich. Einige Autoren beschreiben unter dem mukoprotektiven Medikament Sucralfat eine ähnlich hohe Verbesserung von Refluxbeschwerden und Abheilung von leichten Ösophagitiden wie H₂RA [Brady, 96; Pettit, 05]. Diese beziehen sich dabei meist auf Übersichtsarbeiten der 1980er Jahre oder Wirksamkeitsstudien mit geringen Fallzahlen [Chiba, 97; Tytgat, 87a; Meuwissen, 89]. Teilweise konnte die Gleichwertigkeit von Sucralfat gegenüber H₂RA im Bezug auf eine Verbesserung von Refluxbeschwerden nicht nachvollzogen werden. In der Wirksamkeitsstudie von Chiba et al. zeigten die H₂RA in 52 % eine Heilung von Ösophagitiden, im Gegensatz zum Sucralfat mit lediglich 39 %. Dennoch wurde diese Studie als Beweis für eine ähnlich hohe Verbesserung der Beschwerden beider Medikamentengruppen herangezogen [Chiba, 97]. In der Arbeit von Brady et al. wurde die Aussage zu einer vergleichbaren Wirksamkeit von Sucralfat und H₂RA sogar im selben Artikel mit einer weiteren Wirksamkeitsstudie widerlegt. In dieser plazebokontrollierten Studie zeigte sich keine Symptomverbesserung oder Abheilung von Ösophagitiden unter der Anwendung von Sucralfat [Brady, 96; Williams, 87]. Auch viele weitere Autoren messen mukoprotektiven Medikamenten einen geringen Nutzen in

der Therapie der Refluxerkrankung zu [Dent, 98; Fass, 03b; Galliche, 98; Storr, 00; Storr, 04]. Unter anderem wird dies mit den hohen Therapiekosten, der mehrfachtäglichen Einnahme und dem Vorhandensein von anderen wirkungsvolleren Medikamenten begründet [Fass, 03b; Storr, 04]. Bei diesen Aussagen handelte es sich ausschließlich um Expertenmeinungen. Es wurden dabei keine Wirksamkeitsstudien zitiert, welche eine geringe Wirksamkeit von Sucralfat bewiesen. Teilweise beruhten diese Aussagen auf Ergebnissen von großen Konsensuskonferenzen und Leitlinien [Dent, 99; Storr, 04]. In einigen Leitlinien der gastroösophagealen Refluxerkrankung werden mukoprotektive Medikamente als Therapieoption nicht einmal mehr genannt [Labenz, 07]. Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist die Verschreibungspflicht von Sucralfat. Dieses Medikament ist nicht frei in der Apotheke verkäuflich und muss von einem Arzt rezeptiert werden. Es ist zu vermuten, dass Ärzte Patienten mit Refluxbeschwerden oder Ösophagitiden stattdessen wirkungsvollere Medikamente verschreiben.

In der gesamten ProGERD-Studie wurde lediglich von zwölf Personen der insgesamt 5276 Patienten mit beantworteter Frage nach Medikamenteneinnahme die Anwendung von Sucralfat angegeben. Dies entspricht einem Anteil an der Gesamtpopulation von 0,2 %. Alginat, ein weiteres mukoprotektives Medikament, wurde in der ProGERD-Studie ebenfalls nur von einer geringen Anzahl von Patienten eingenommen, obwohl diese Substanz in Verbindung mit Antazida eine stärkere Symptomreduktion zeigte als eine Antazida-Monotherapie [Lai, 06].

Zur Therapie der Refluxerkrankung sind in den vergangenen Jahren lediglich zwei weitere Studien zu finden. In beiden Studien wurden Fragebögen an zufällig ausgewählte Personen versandt. Dadurch wurden sowohl Patienten mit einer GERD als auch Personen ohne eine Refluxerkrankung eingeschlossen. In der Studie von Locke et al. mit einer Fallzahl von 1511 Personen in einer Region in Minnesota, USA, und einer Prävalenz typischer Refluxsymptome von 19,8 % gab nur ein geringer Teil der Personen (18 Patienten) die Einnahme von Sucralfat an [Locke, 97]. In der Studie von Isolauri et al. mit einer Fallzahl von 1700 Personen in Finnland gab ein Fünftel der Patienten regelmäßige typische Refluxsymptome an, und nur in wenigen Fällen wurde das Medikament Sucralfat eingenommen [Isolauri, 95]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der ProGERD-Studie überein. In dieser war der Anteil von Patienten, die Sucralfat verwendeten, noch geringer, worin sich auch die Tendenz zum weiter

abnehmenden Stellenwert des Sucralfats in der Therapie der Refluxerkrankung abzeichnete.

Die Ergebnisse der Studien verdeutlichen einen geringen bis vernachlässigbaren Stellenwert von mukoprotektiven Medikamenten in der modernen Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Darüber hinaus sehen andere Autoren einen Einsatz von Sucralfat bei Schwangeren und Patienten mit duodenogastroösophagealen Reflux. Insbesondere bei Patienten mit einer nicht-erosiven Refluxerkrankung stellt der Reflux von alkalischen Gallenflüssigkeiten und deren Kontakt mit der Ösophagusschleimhaut eine wichtige pathophysiologische Grundlage für das Entstehen der Symptome dar. Dies kann eine Ursache für ein Therapieversagen von säuresuppressiven Standardmedikamenten sein. Bei diesen Patienten können mukoprotektive Medikamente eine Therapieoption darstellen [Cappell, 05]. Einschränkend muss aber benannt werden, dass Capell et al. sich mit dieser Aussage auf eine Arbeit von Richter et al. beriefen. In dieser Arbeit sahen die Autoren einen Nutzen von Sucralfat bei einem duodenogastroösophagealen Reflux. Dieser blieb aber anhand von Studien unbewiesen [Richter, 04]. Somit handelt es sich bei diesen Aussagen lediglich um Expertenmeinungen ohne wissenschaftlichen Beweis.

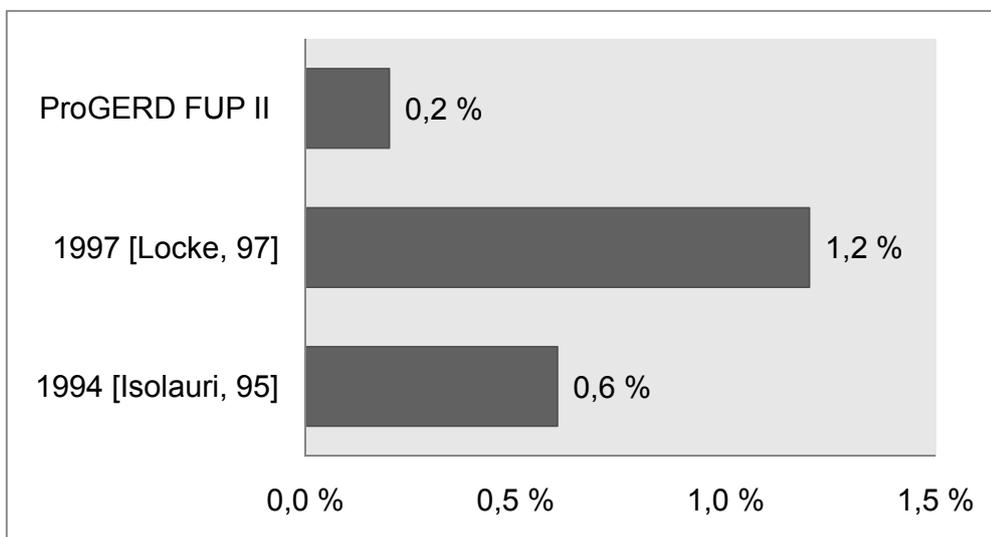


Abbildung 15: Einnahme von mukoprotektiven Medikamenten in der Routineversorgung unter Angabe des Studienjahres

4.1.3 Phytopharmaka

Lediglich 73 Patienten haben in der ProGERD-Studie die Einnahme von Phytopharmaka angegeben. Dies entsprach einem Anteil von 1,4 % an der gesamten Studienpopulation, die die Frage nach Einnahme von Medikamenten beantwortete. Ein Großteil der Patienten therapierte die Refluxbeschwerden mit dem Kombinationspräparat Iberogast®. Andere pflanzliche oder natürliche Präparate enthielten Artischockenextrakte, Pfefferminzöl oder Heilerde. In den meisten Fällen wurden diese Medikamente bei Bedarf eingenommen. Studien zur Einnahme von Phytopharmaka in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung ließen sich nicht finden. In einem Editorial der Wiener Medizinischen Wochenschrift sieht die Autorin B. Kopp Phytopharmaka als wirksame und weitgehend nebenwirkungsfreie Medikamente an. Dabei wurde in diesem Artikel die Wirksamkeit von Phytopharmaka anhand von Studien nicht belegt. Weiterhin ist sie der Meinung, dass immer mehr Patienten die unterschiedlichsten Symptome im Zuge bewusster und gesunder Lebensführung mit pflanzlichen Präparaten therapieren [Kopp, 04]. Phytopharmaka sind frei verkäuflich und in vielen Geschäften und Apotheken leicht zu erhalten.

In mehreren Anwendungsstudien wurde die Wirksamkeit von Phytopharmaka bei dyspeptischen Beschwerden, unter Berücksichtigung einzelner Symptome wie Sodbrennen, saures Aufstoßen und epigastrischen Schmerzen untersucht. In den meisten Studien zeigte sich eine deutliche Besserung von gastrointestinalen Beschwerden unter der Einnahme eines Phytopharmakons [Saad, 06; Thompson, 02]. Die Gesamtheit dieser Studien bezog sich aber auf funktionelle und dyspeptische Beschwerden. Bei diesen können Refluxbeschwerden lediglich als Nebensymptom auftreten.

In einer plazebokontrollierten Vergleichsstudie unter 60 Patienten wurde die Wirksamkeit des Phytopharmakons Iberogast® untersucht. Bei vielen dyspeptischen Einzelsymptomen führte dieses zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden. Lediglich bei den Einzelsymptomen Sodbrennen und saures Aufstoßen konnte keine signifikante Verbesserung dokumentiert werden [Madisch, 01]. Nach Zweber et al. zeigte keines auf dem Markt verfügbare pflanzliche Präparat einen Anstieg des pH-Werts im Magen oder eine signifikante Verbesserung von Sodbrennen [Zweber, 06].

In der ProGerd-Studie behandelte nur ein geringer Anteil der Patienten ihre Beschwerden mit einem Phytopharmakon. Ein Grund für diese Beobachtung kann die oben beschriebene geringe Wirksamkeit von Phytopharmaka bei Refluxbeschwerden sein.

Im Rahmen der ProGERD-Studie wurden mehrere epidemiologische und soziodemografische Faktoren untersucht. Insbesondere Frauen und Patienten zwischen 40 und 60 nahmen Phytopharmaka ein. In einer Studie von Zaffani et al. war ein Großteil der Personen, die Phytopharmaka anwendeten, ebenfalls weiblich [Zaffani, 06]. In Hinblick auf die GERD-Klassifikation wiesen 42 % Prozent der Patienten mit Einnahme eines Phytopharmakons eine erosive Refluxerkrankung auf. Dieser Anteil ist höher, jedoch nicht signifikant, gegenüber der Gesamtstudienpopulation des FUP II (42 % vs. 35 %). Da keine Studie eine Abheilung von Ösophagitiden mit Phytopharmaka zeigte, wären diese Patienten mit einer Monotherapie inadäquat therapiert.

Weiterhin hatten die Patienten unter der Therapie mit Phytopharmaka vermehrt dyspeptische Beschwerden, hohe Werte hinsichtlich der Schwere und der Häufigkeit von Refluxsymptomen sowie eine geringe Lebensqualität und kontaktierten häufiger einen Arzt wegen GERD-Symptomen. Diese Ergebnisse können darauf hinweisen, dass sich die Refluxsymptome unter einer Therapie mit Phytopharmaka nur unzureichend verbesserten.

Insgesamt wurden Phytopharmaka in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung nur selten eingesetzt. Sie sind im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen nicht sehr wirksam und spielen daher in der Behandlung von Refluxsymptomen eine untergeordnete Rolle. Die Behandlung mit dieser Substanzgruppe wird darüber hinaus nicht von den Krankenkassen erstattet. Phytopharmaka sind nicht verschreibungspflichtig. Die Kosten müssen vom Patienten selbst getragen werden. Da die Medikamente nicht zu den günstigsten frei verkäuflichen Medikamenten gegen Refluxbeschwerden zählen, werden sie von Ärzten vermutlich eher selten verordnet.

4.1.4 Antazida

Im Rahmen der ProGERD-Studie gaben 772 Patienten an, in den letzten drei Monaten Antazida eingenommen zu haben. Dies entspricht einem Anteil von 14,6 % an der gesamten Studienpopulation, die die Frage zur Einnahme von Medikamenten beantwortete, beziehungsweise drei Viertel der Einnahmen von Nicht-Standardmedikamenten. Ein Grund für die häufige Einnahme von Antazida ist dessen leichte Verfügbarkeit, da diese Wirkstoffgruppe in Apotheken und vielen Verkaufsstellen frei verkäuflich ist. Außerdem handelt es sich um günstige Medikamente, welche eine schnelle aber nicht lang anhaltende Verbesserung von Refluxbeschwerden zeigen [Ferguson, 07]. Über 90 % dieser insgesamt 772 Patienten nahmen Antazida bei Bedarf ein. Diese Einnahmehäufigkeit wird auch von vielen Autoren geschätzt, welche keine regelmäßige Einnahme von Antazida empfehlen, sondern die Indikation nur bei sporadischen Refluxbeschwerden sehen [Katelaris, 02; Koop, 05b]. Wegen der geringeren Wirkung von Antazida gegenüber Standardmedikamenten und der fehlenden Abheilung von Ösophagitiden sollte diese Substanzgruppe lediglich bei leichten Symptomen und einer nicht-erosiven Refluxerkrankung eingesetzt werden [Grater, 05; Pettit, 05]. Einige Vergleichsstudien zeigten sogar keinen Vorteil von Antazida gegenüber Placebo, woraufhin ein klinischer Nutzen bei Refluxbeschwerden bezweifelt werden kann [Furman, 82; Graham, 83; Meyer, 79; Weberg, 89].

In einigen Studien zeigte sich nur bei 20 % der untersuchten Patienten mit einer GERD nach Applikation von Antazida eine Symptomverbesserung [Mössner, 05]. Nach der Canadian Consensus Conference sind Antazida bei schweren und häufigen Symptomen nicht effektiv und zur Therapie der Refluxerkrankung nicht ausreichend [Armstrong, 05b; Schiefke, 05]. Dieser Leitlinie entsprachen die Ergebnisse der ProGERD-Studie nur teilweise. Eine nicht-erosive Refluxerkrankung lag bei 61 % der Patienten vor, die Antazida einnahmen. Dies waren 329 von 538 Personen mit Einnahme von Antazida und Durchführung einer Gastroskopie im FUP II. Weitere 209 Patienten (39 %) wiesen eine erosiven Refluxerkrankung auf. Von diesen 209 Patienten gaben ungefähr die Hälfte (94 Personen) die alleinige Einnahme von Antazida an und therapierte ihre Erkrankung somit nicht nach aktuellen Leitlinien, da der alleinige Einsatz von Antazida bei einer erosiven Refluxerkrankung nicht empfohlen wird. Auf der anderen Seite wiesen sowohl Patienten mit einer alleinigen Einnahme von Antazida als auch eine kombinierte Einnahme aus Antazidum und Standardmedikament

gegenüber dem Gesamtkollektiv hinsichtlich der Schwere und der Häufigkeit der Symptome einen höheren RDQ-Score auf. Insbesondere die Patienten mit der alleinigen Einnahme von Antazida haben nach aktuellen Leitlinien keine adäquate Therapie erhalten. Dieser höhere Score sollte aber kritisch interpretiert werden, da eine Vielzahl von Personen im Gesamtstudienkollektiv keine oder nur geringe Symptome aufwiesen. Bei der Gesamtstudienpopulation im zweiten Follow-up lag der Median beim RDQ-Score für Symptommhäufigkeit bei 2 (von maximal 16 zu vergebenden Punkten) und der Median beim RDQ-Score für Symptomschwere bei 3 (von maximal 20 zu vergebenden Punkten). Bei der statistischen Auswertung des RDQ-Scores der einzelnen Medikamentengruppen erfolgte eine Nominalskalierung. Im Bezug auf die Gesamtstudienpopulation des FUP II wurde der RDQ-Score an der 50. Perzentile in zwei Gruppen eingeteilt. Danach war lediglich die Aussage möglich, ob der Median des RDQ-Wertes bei den einzelnen Medikamentengruppen höher oder niedriger als bei der Gesamtstudienpopulation lag. Bei einer genauen Betrachtung des RDQ-Scores sind sowohl bei einer Antazida-Monotherapie als auch einer kombinierten Einnahme aus Antazidum und Standardmedikament lediglich gering höhere Werte nachweisbar. Sowohl bei der Monotherapie als auch kombinierten Einnahme von Antazida liegt der Median für die Symptommhäufigkeit bei 4 und der Median für die Symptomschwere bei 6. Somit sind im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation der RDQ-Score für die Symptommhäufigkeit und Symptomschwere bei der Einnahme von Antazida zwar erhöht; bei einer genauen Betrachtung der Mediane aber nur um wenige Punkte, so dass diese Patienten durchaus nur leichte bis milde Symptome aufweisen konnten. Somit hätten diese Patienten nach mehreren Expertenmeinungen dennoch eine adäquate und leitliniengerechte Therapie mit Antazida erfahren [Armstrong, 05b; Dent, 99; Koop, 05c; Grater, 05; Pettit, 05].

Im Rahmen der ProGERD-Studie fiel weiterhin unter der Therapie mit Antazida die signifikant höhere Angabe von nächtlichen Beschwerden auf. Diese Beobachtung spiegelt die Ergebnisse vieler Studien wieder. Die Anwendung dieser Medikamentengruppe ist durch eine kurzzeitige Symptomverbesserung und eine fehlende Magensäuresuppression begrenzt [Storr, 00; Storr, 04]. Sie können die im Magen vorhandene Säure allenfalls neutralisieren und wirken dadurch nur über wenige Stunden [Vivian, 00]. Antazida sind symptomatisch nur kurzzeitig wirksam [Grater, 05]. Eine präventive Einnahme bei Sodbrennen ist nicht zu empfehlen [Wright, 07]. Aus diesem Grund ist eine Prävention und Therapie nächtlicher Beschwerden mit Antazida nicht möglich.

Weiterhin gaben 481 Patienten (62 %), die Antazida einnahmen, eine Arztkonsultation aufgrund von GERD-Symptomen an. Von diesen 481 Patienten gaben ungefähr ein Drittel (136 Personen) die alleinige Einnahme von Antazida an. Die restlichen Patienten kombinierten das Antazidum mit einem verschreibungspflichtigen Medikament (PPI, H₂RA, Prokinetikum). Den Vorteil der Antazida sehen einige Autoren jedoch insbesondere in der Möglichkeit der Selbsttherapie von Refluxbeschwerden – ohne Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe [Galmiche, 98]. Daraus könnte ein unzureichender Therapieerfolg unter einer Antazida-Medikation oder die oben benannte zusätzliche Einnahme von verschreibungspflichtigen Medikamenten abgeleitet werden, welche einen Arztbesuch erforderlich machen. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass die Häufigkeit der Arztbesuche bei einer Antazida-Einnahme dem der Gesamtstudienpopulation entspricht und die Anzahl der Arztbesuche somit gegenüber dem Gesamtkollektiv nicht signifikant erhöht sind. Eine weitere Erklärung für die häufigen Arztkonsultationen sowohl bei der Antazida-Einnahme als auch in der restlichen Gesamtstudienpopulation könnte der ärztliche Kontakt zur Beantwortung des Arztfragebogens sein, da sich bei Einschluss in die ProGERD-Studie alle Patienten und im zweiten Jahr der Nachbefragung viele Patienten noch in ärztlicher Behandlung befanden.

Bei einer Unterscheidung der Einnahmehäufigkeit, gaben von den 772 Patienten mit Einnahme eines Antazidums 67 Personen eine regelmäßige und 705 Personen eine on demand Einnahme an. Bei einer genaueren Differenzierung der untersuchten anamnestischen und soziodemografischen Faktoren zeigten sich sowohl bei einer regelmäßigen als auch on demand Antazida-Einnahme gegenüber der

Gesamtstudienpopulation signifikant höhere Werte bei der Symptomschwere und Symptommhäufigkeit, bei vermehrt dyspeptischen und nächtlichen Symptomen und einer signifikant niedrigen Lebensqualität. Sowohl beim Geschlecht, beim Alter und der GERD-Klassifikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur restlichen Studienpopulation ohne Einnahme von Antazida.

Antazida finden seit vielen Jahrzehnten ihren Einsatz in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Arbeiten über die Einnahme von Standard- und Nicht-Standardmedikamenten in der Behandlung der Refluxkrankheit sind in großer Zahl schon zu Beginn der 1980er Jahre publiziert worden. Im Jahr 1985 untersuchten Kuster et al. 89 Patienten mit einer GERD in einem 6-Jahres-Follow-up, wobei 55 % der Patienten Antazida einnahmen [Kuster, 94]. Ähnlich hohe Zahlen wurden Anfang der 1990er Jahre in einer Studie von Schindlbeck et al. veröffentlicht, in der Antazida von 30 % der 105 Patienten mit einer GERD eingenommen wurden [Schindlbeck, 92]. Einige Jahre zuvor, 1988, zeigten jedoch Pace et al. in einer retrospektiven Studie unter 77 Patienten mit einer erosiven Refluxerkrankung, dass Antazida in nur fünf Prozent der Fälle eingenommen wurden [Pace, 95]. McDougall et al. veröffentlichten Ende der 1990er Jahre zwei Studien. In diesen lag der Anteil von Antazida-Einnahmen zwischen 7 und 24 % [McDougall, 98; McDougall, 96].

Diese Studien zeigten, dass der Anteil von Antazida in der Therapie der Refluxerkrankung sehr variierte. Dies konnte zum einen auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückgeführt werden. Zum anderen war die geringe Fallzahl ein wichtiger Grund für die verschiedenen Medikamentenangaben. In den Untersuchungen waren nur 77 bis 105 Patienten eingeschlossen. Ferner gewannen die Standardmedikamente im Laufe der Zeit immer mehr an Bedeutung. Die ersten Studien erfolgten noch vor dem routinemäßigen Einsatz von Protonenpumpenhemmern, so dass die Ärzte zu der modernen Standardtherapie nur wenige, zumeist nicht sehr wirkungsvolle Alternativen hatten. Dies kann den damals hohen Einsatz von Antazida erklären.

Mitte der 1990er Jahre waren die Fallzahlen bei den Untersuchungen zur Medikamenteneinnahme bei einer GERD größer. Ruigomez et al. nutzten 1996 die UK General Practice Research Database in Großbritannien für eine Arbeit über Patienten mit GERD und Personen mit Sodbrennen. Patienten mit der Diagnose einer Refluxerkrankung nahmen in 30 % Standardmedikamente ein. In 12 % wurde die

Erkrankung mit Antazida und in weiteren 24 % konservativ, nicht medikamentös, therapiert. Im Gegensatz dazu therapierten 15 % der Personen ohne eine ärztliche Diagnose ihre Symptome mit Protonenpumpeninhibitoren, 25 % mit Antazida und 40 % nicht medikamentös [Ruigomez, 06]. Demnach wurden Personen mit Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe und anschließender Diagnostik häufiger mit Standardmedikamenten und weniger oft mit Antazida therapiert. In einer zweiten Studie von Ruigomez et al. wurden Patienten mit einer neu diagnostizierten NERD und Patienten mit einer ERD miteinander verglichen [Ruigomez, 07]. Es konnte eine höhere Einnahme von Antazida bei Patienten mit einer NERD gezeigt werden. Im Vergleich zur ProGERD-Studie war in der ersten Arbeit von Ruigomez der Anteil von Patienten, die aufgrund einer GERD mit Antazida behandelt wurden, mit zwölf Prozent ähnlich hoch. Im Gegensatz dazu nahmen in der Arbeit von Ruigomez 25 % der Patienten ohne diagnostizierte Refluxsymptomatik Antazida ein. Es ist daher auch für die Gesamtbevölkerung in Deutschland, Österreich und der Schweiz bei Personen mit Refluxbeschwerden, jedoch nicht diagnostizierter Erkrankung, ein höherer Anteil von Antazida-Einnahmen zu vermuten. Diese Annahme lässt sich auch durch eine Studie von Jones et al. bestätigen [Jones, 07a]. In dieser wurden in den USA über die Hausärzte 205 Patienten mit einer chronischen und neu diagnostizierten gastroösophagealen Refluxerkrankung befragt. Lediglich ein Prozent der Personen mit einer chronischen GERD nahm Antazida ein. Hingegen wurden in dieser Gruppe in über 90 % der Fälle Standardmedikamente eingenommen. Im Gegensatz dazu therapierten 30 % der Patienten mit einer neu diagnostizierten GERD ihre Beschwerden mit einem Antazidum. Nur jeder zehnte Patient nutzte ein Standardmedikament. Trotz der geringen Fallzahl zeigte diese Studie eindrucksvoll den Verlauf der verabreichten Medikamente bei einer diagnostizierten Refluxerkrankung. Daher ist auch für die ProGERD-Studie zu erwarten, dass im Gegensatz zum Anteil der Patienten mit einer Nicht-Standardmedikation der Anteil der Patienten mit einer Standardmedikation im zeitlichen Verlauf zunimmt. In weiteren Studien bestätigte sich ebenfalls ein geringer Anteil von Patienten mit einer Einnahme von Antazida, sowohl in einer hausärztlichen als auch fachärztlichen Betreuung. In vier Studien zwischen 1994 und 2006 lag der Anteil dieser Patienten zwischen 3,3 und 18 %. In der ProGERD-Studie nahmen 14,6 % der Patienten, die die Frage nach Medikamenteneinnahme beantwortet hatten, Antazida ein [Bretagne, 05; Garcia Rodriguez, 99; Jian, 07; Kirby, 08]. Eine weitaus höhere Einnahme von Antazida war in einer Arbeit von Guillemot et al. zu beobachten [Guillemot, 05]. Von 3318 Patienten

nahmen 35 % Antazida ein. Diese Studie ist aber wegen der Einschlusskriterien kritisch zu bewerten. Es wurden nur Patienten mit einer NERD oder leichten bis milden Refluxösophagitis berücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen war dieses Ergebnis teilweise zu erwarten, da laut Fachmeinung bei Personen mit einer NERD und milden bis moderaten Refluxsymptomen eine Therapie mit Antazida gerechtfertigt ist [Grater, 05; Maton, 03].

Neben retrospektiven Studien und der Befragung von Haus- und Fachärzten wurden in einigen Studien Personen durch eine zufällige Auswahl auch direkt postalisch oder telefonisch zu ihren Refluxsymptomen und einer etwaigen Refluxerkrankung befragt. Da in diesen Studien auch Personen ohne Refluxbeschwerden eingeschlossen wurden, untersuchten diese Arbeiten weniger die Refluxerkrankung in der Routineversorgung als vielmehr die Prävalenz und Therapie der Erkrankung in einer repräsentativen Subgruppe einer Gesamtbevölkerung. Es konnten in diesen Studien Aussagen zu Personen mit Refluxbeschwerden ohne Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe getroffen werden.

In den letzten Jahren sind mehrere Studien mit diesem Design publiziert worden. In den folgenden Arbeiten wurden 1000 bis 5395 Patienten in verschiedenen Ländern ausgewählt und zu ihren Refluxbeschwerden befragt [Bolin, 00; Bretagne, 06; Diaz-Rubio, 04; Isolauri, 95; Locke, 97; Ronkainen, 05]. Zwischen 3,7 und 59 % der Patienten therapierten Refluxsymptome wie Sodbrennen oder Regurgitation mit Antazida. Der geringste Anteil (3,7 %) an Antazida-Einnahmen war in einer Arbeit von Isolauri zu finden [Isolauri, 95]. An 2500 zufällig ausgewählte Personen in Finnland wurden Fragebögen zu Symptomen der Refluxerkrankung gesandt. Insgesamt 1700 Personen wurden in die Studie eingeschlossen. Jeder zehnte Proband gab tägliches Sodbrennen an. In 15 % der Fälle traten die Symptome wöchentlich und in 21 % d. F. mindestens einmal im Monat auf. Diese Prävalenzen der Beschwerden stimmen mit Angaben aus anderen Ländern der westlichen Welt überein, so dass die Ergebnisse realistisch, repräsentativ und auf andere Bevölkerungen übertragbar sind. Dennoch ist der Anteil der Antazida-Einnahmen mit 3,7 % sehr gering. Dies ist darauf zurückzuführen, dass auch Patienten ohne Refluxbeschwerden in die Studie eingeschlossen wurden. In den Studien von Bretagne et al., Ronkainen et al. und Diaz-Rubio et al. lagen die Häufigkeiten von Antazida-Einnahmen bei jeweils 10,4 %, 12 % und 29 % [Bretagne, 06; Diaz-Rubio, 04; Ronkainen, 05]. Diese Zahlen sind in etwa

vergleichbar mit den Ergebnissen der ProGERD-Studie. Da aber in den oben zitierten Studien auch eine große Anzahl von Patienten ohne eine gastroösophageale Refluxerkrankung oder Refluxsymptome eingeschlossen wurde, ist von weit häufigeren Einnahmen von Antazida in der Routineversorgung auszugehen. Dies ließ sich auch durch die Arbeiten von Bolin et al. und Locke et al., mit Einnahmen von Antazida zwischen 56 und 59 % bestätigen [Bolin, 00; Locke, 97]. Jedoch lassen sich diese beiden Ergebnisse nur eingeschränkt verwenden, da die Studie von Locke et al. Anfang der 1990er Jahre durchgeführt wurde, als Medikamente wie Protonenpumpenhemmer einen geringen Stellenwert hatten und H₂-Rezeptor-Antagonisten noch nicht als OTC-Produkte verfügbar waren [Locke, 97]. In der Arbeit von Bolin et al. wurde nach der Therapieoption bei Sodbrennen gefragt. Dadurch wiesen nicht alle Patienten Refluxsymptome oder eine GERD auf, so dass diese Zahlen kritisch bewertet und daher nicht mit den Ergebnissen der ProGERD-Studie verglichen wurden [Bolin, 00].

In einer weiteren Studie wurden aus einer Liste von 3000 Patienten mit gastrointestinalen Symptomen jeweils 100 Patienten mit und ohne GERD-Symptomen ausgewählt, mittels eines standardisierten Fragebogens befragt und zusätzlich durch zwei Gastroenterologen interviewt. Im Ergebnis gaben 74 % der Patienten mit einer GERD und 31 % der Patienten ohne GERD-Symptome die Einnahme von Antazida an [Ofman, 02]. Die meisten Patienten mit einer GERD hatten bis dahin keine ärztliche Hilfe in Anspruch genommen, sondern ihre Refluxbeschwerden selbst behandelt. Eine häufige Einnahme von Antazida zeigten auch die Arbeiten von Jones und Ducrotte [Ducrotte, 07; Jones, 07b]. In einer telefonischen Befragung von 1853 Personen in den USA, Großbritannien, Frankreich und Deutschland wurden symptomatische Patienten mit einer ärztlichen Diagnose einer GERD und Patienten ohne eine GERD-Diagnose unterschieden. Beide Gruppen zeichneten sich durch häufige Einnahmen von OTC-Antazida aus (52 % vs. 78 %). Bei den Patienten mit einer ärztlich diagnostizierten Refluxerkrankung wurden hingegen in nur 13 % d. F. von einem Arzt Antazida verschrieben.

Diese Zahlen zeigen die hohe Nutzung von Antazida in der Routineversorgung. Vor allem Patienten, die wegen ihrer Refluxsymptome keinen Arzt konsultieren, behandeln ihre Beschwerden selbst mit frei verkäuflichen Antazida. Dagegen sank der Anteil an Personen, die Antazida einnahmen, wenn ärztliche Hilfe in Anspruch genommen und die Diagnose einer GERD gestellt wurde.

Über den Stellenwert der Antazida in der modernen Therapie der Refluxerkrankung gibt es sehr unterschiedliche Aussagen. Einige Autoren beschreiben anhand von klinischen Studien einen begrenzten bis keinen klinischen Effekt und bestätigen somit den geringen Stellenwert dieser Medikamentengruppe [Dent, 99; Jaspersen, 01; Schiefke, 05; Talley, 03]. Nach einigen Vergleichsstudien der 1980er Jahre zeigen Antazida kein Vorteil gegenüber Plazebo in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung [Furman, 82; Graham, 83; Meyer, 79; Weberg, 89]. Wiederum andere Autoren sind der Meinung, dass Antazida sich über Jahrzehnte bewährt haben, vor allem in der Selbstmedikation einen hohen Stellenwert haben und noch heute als geeignetes Arzneimittel gelten [Bosseckert, 04; Wagner, 07]. Dabei handelt es sich aber lediglich um Expertenmeinungen, da Wirksamkeitsstudien nicht zitiert wurden.

Viele Autoren kommen aber zu dem Schluss, dass Antazida in der Kurzzeittherapie oder der initialen Behandlung von Refluxbeschwerden, einschließlich Selbstmedikation, eingesetzt werden können. Der ausschließliche Einsatz dieser Medikamentengruppe in der Langzeittherapie wird indes nicht empfohlen. Lediglich als adjuvante Medikamente können Antazida neben einer Standardmedikation über längere Zeit eingesetzt werden [Cappell, 05; Koop, 05b; Maton, 03; Moayyedi, 05].

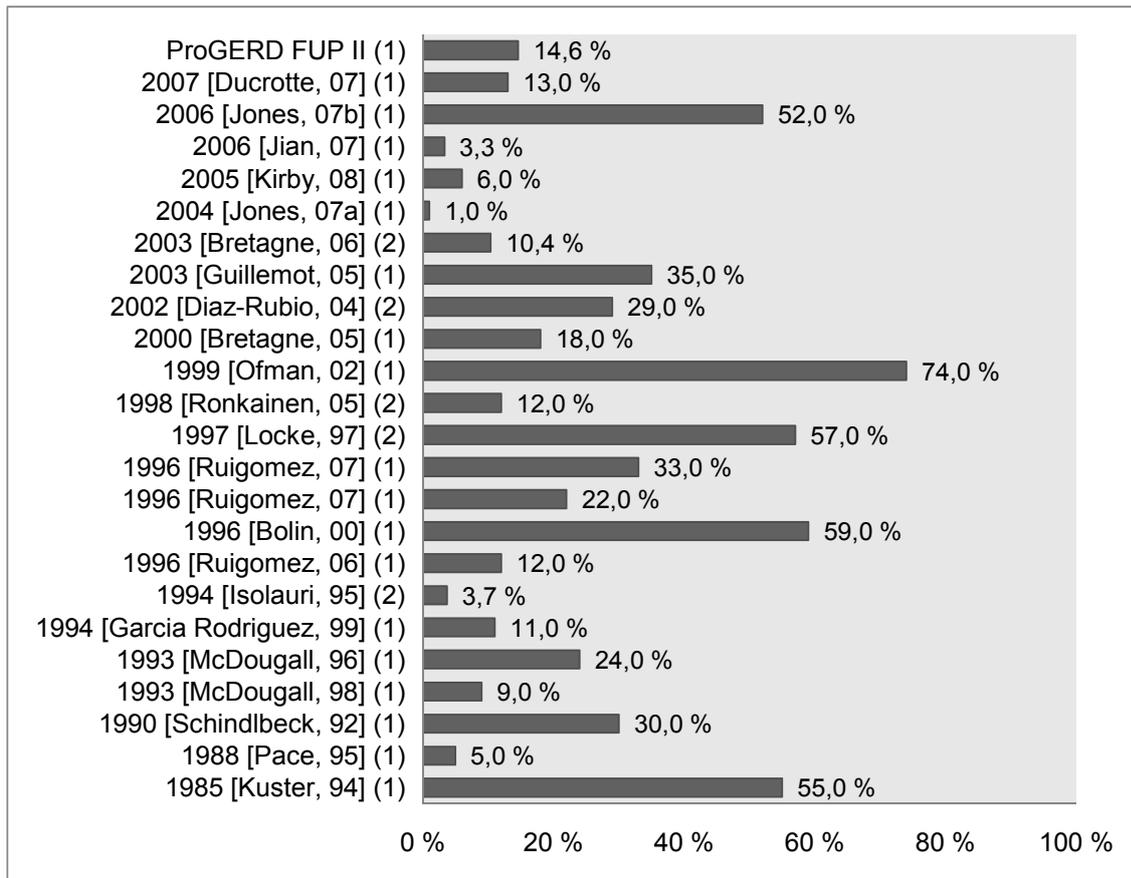


Abbildung 16: Einnahme von Antazida in der Routineversorgung unter Angabe des Studienjahres^v

^v (1) ausgewähltes Patientenkollektiv mit Symptomen einer GERD; (2) zufällige Auswahl von Personen einer Allgemeinbevölkerung

4.2 Medikamentenverschreibung von Hausärzten und Fachärzten

Neben einer Befragung von Patienten über deren Therapiegewohnheiten bei der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung ließen sich einige Arbeiten über die Medikamentenverschreibung von Ärzten bei Patienten mit einer GERD finden. In Tabelle 13 sind Studien über die Medikamentenverschreibung von Haus- und Fachärzten zusammengefasst. In der Arbeit von Meining et al. im Jahr 2002 wurden niedergelassene Haus- und Fachärzte aus den Regionen um München und Dresden eingeschlossen. Hinsichtlich einer medikamentösen Therapie der Refluxerkrankung empfahlen 54% der Hausärzte und 51% der Fachärzte eine sofortige Therapie mit Medikamenten gegen Refluxbeschwerden. Im Gegensatz dazu würden 45% der Hausärzte und 48% der Fachärzte erst nach einer weiterführenden Untersuchung zur Erhärtung der Diagnose eine Therapie einleiten. In 96% der Fälle sollte die weiterführende Diagnostik aus einer Endoskopie bestehen [Meining, 02]. Unter den insgesamt 255 Haus- und Fachärzten folgten 80% einer Step-down-Therapie, beginnend mit einem PPI. Lediglich 8,3% der Ärzte würden eine initiale Behandlung mit einem Antazidum beginnen, was einer Step-up-Therapie entspräche. Nur 2,4% der befragten Ärzte würden die Refluxbeschwerden mit einem Prokinetikum oder Phytopharmakon therapieren. In der Subgruppenanalyse begannen 74% der Hausärzte und 88% der Fachärzte mit einer Step-down-Therapie und 26% der Haus- und 12% der Fachärzte mit einer Step-up-Therapie. Nach heutigen Leitlinien wird in der medikamentösen Langzeitversorgung der Refluxerkrankung eine Step-down-Therapie empfohlen. Bei dieser Therapie wird mit einem PPI begonnen und anschließend die Medikamentendosis langsam reduziert, bis zur minimalen Tages- oder Bedarfsmedikation. Im Gegensatz zu einer Step-up-Therapie, bei welcher mit der Änderung der Lebensweise und mit Antazida begonnen wird und bei ausbleibender Symptombesserung zu einem potenteren Medikament gewechselt wird, zeigt die Step-down-Therapie eine kürzere Therapiedauer, schnellere Heilung, schnellere Schmerzbefreiung, zufriedenerere Patienten und niedrigere Kosten [Jaspersen, 01]

Somit zeigte die Arbeit von Meining et al., dass ein Großteil der Ärzte eine Initialtherapie mit einem PPI bevorzugt und bei einer Beschwerdeverbesserung die Dosis reduziert oder zu einem weniger potenteren Standardmedikament wechselt. Dadurch wurde eine zwischen Haus- und Fachärzten unterschiedliche Tendenz bei den Therapieoptionen

deutlich. Für die Routineversorgung ist daher zu erwarten, dass insbesondere Hausärzte vermehrt Nicht-Standardmedikamente einsetzen.

Im Hinblick auf die Studie von Meining et al. befragte Hritz et al. 2002/2003 in einer weiteren Untersuchung 421 Ärzte in Ungarn mittels eines ähnlichen Fragebogens. In der Initialtherapie begannen die ungarischen Ärzte in 62 % der Fälle mit einem PPI, gefolgt von 23 % d.F. mit H₂-Rezeptor-Antagonisten. In nur fünf Prozent der Fälle wurde eine Step-up-Therapie mit einem Antazidum begonnen [Hritz, 05]. Somit wurde auch in anderen europäischen Ländern eine Step-down-Therapie favorisiert. Im Vergleich zu Deutschland wurden PPIs jedoch etwas zurückhaltender eingesetzt. Ein Grund dafür kann im Vergleich zu anderen Anti-Refluxmedikamenten der hohe Preis dieser Medikamentengruppe bei bestehendem Patentrecht sein. Lediglich von der etwas günstigeren Substanz Omeprazol sind mehrere Generika auf dem Markt.

In der Arbeit von Rubin et al. gab es keine Unterscheidung zwischen Haus- und Fachärzten [Rubin, 07]. Es wurden lediglich Hausärzte mit oder ohne ein spezielles Interesse für die Gastroenterologie oder einer gastroenterologischen Weiterbildung in Großbritannien befragt. Ärzte mit fundierten Kenntnissen der Gastroenterologie therapierten eine GERD häufiger mit einem PPI und seltener mit Antazida als Kollegen ohne Fachwissen. Dennoch setzte in beiden Gruppen ungefähr die Hälfte der Ärzte Antazida ein.

Wong et al. konkretisierte seine Untersuchungen 2003 in asiatischen Ländern (China, Indonesien, Korea, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Thailand) auf Fragestellungen nach der Therapie bei milden und schweren Symptomen sowie auf die Frage nach der Einnahmehäufigkeit der Haupttherapie [Wong, 04]. Zwischen Haus- und Fachärzten zeigten sich deutliche Unterschiede bei der verordneten Therapie. Ein Drittel der Fachärzte behandelte eine GERD mit einer PPI-Monotherapie. In neun Prozent wurden Antazida als Monotherapie eingesetzt. Im Gegensatz dazu therapierten nur 17 % der Hausärzte ihre Patienten mit einem PPI. Ein Antazidum rezeptierten 22 % der Hausärzte. Milde Symptome wurden von 21 % der Hausärzte und 5 % der Fachärzte mit Antazida behandelt. Im Gegensatz zu vier Prozent der Hausärzte verschrieb kein Facharzt bei schweren Symptomen Antazida. Diese Studie verdeutlicht die Diskrepanz in der Verordnung von Standard- und Nicht-Standardmedikamenten zwischen Hausärzten und Fachärzten. Dennoch war der Einsatz von Standardmedikamenten deutlich geringer als in westlichen Ländern der Welt. Die Studie von Wong et al. wurde

in asiatischen Ländern durchgeführt. In diesen liegt eine geringere Prävalenz der gastroösophagealen Refluxerkrankung als in europäischen Ländern vor. Außerdem unterscheiden sich die Gesundheitssysteme zu anderen westlichen Industrieländern, so dass diese Studienergebnisse nur bedingt auf Deutschland übertragbar sind.

Eine umfangreiche Arbeit zu den von Haus- und Fachärzten favorisierten Therapieoptionen erfolgte durch Bretagne et al. in Frankreich [Bretagne, 07]. Beide Arztgruppen begannen in ungefähr 70 % der Fälle mit einer Step-down-Therapie. In über 90 % d.F. wurden Protonenpumpenhemmer eingesetzt. Antazida wurden deutlich häufiger von Hausärzten verschrieben. Meist verordneten sowohl Haus- als auch Fachärzte eine regelmäßige medikamentöse Therapie. In nur einem Viertel d.F. wurde eine Bedarfsmedikation eingesetzt. In beiden Arztgruppen war die Zufriedenheit über die Wirksamkeit von Antazida sehr gering. Dennoch wurden in über 50 % der Fälle Antazida eingesetzt.

Im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien zeichnete sich die ProGERD-Studie im Follow-up II durch einen hohen Anteil an Fachärzten aus. Der Großteil dieser Ärzte hatte die Patienten zu Studienbeginn in die Untersuchung eingeschlossen und mit einem PPI in der Heilungsphase therapiert. Es ist zu vermuten, dass durch die Betreuung durch einen Facharzt und den Einsatz von PPIs zu Studienbeginn, der Anteil der Nicht-Standardmedikamente nicht repräsentativ war.

Zusammenfassend kann in der Routineversorgung von einem höheren Anteil von Hausärzten ausgegangen werden, welche somit einen entscheidenden Einfluss auf die Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung nehmen. Da insbesondere unter den Hausärzten ein vermehrter Einsatz von Nicht-Standardmedikamenten beschrieben wurde, ist anzunehmen, dass dieser Medikamentengruppe auch in der Routineversorgung der Refluxerkrankung im Vergleich zur ProGERD-Studie größere Bedeutung beigemessen wird.

Tabelle 13: Befragung von Haus- und Fachärzten zur Favorisierung von Medikamentengruppen in der Behandlung einer GERD

Autor / Studienort	Hausärzte	Fachärzte	PPI	H ₂ RA	Antazida	Prokinetika	Phytopharmaka
[Meining, 02] Deutschland	151	104	80 %	5,5 %	8,3 %	2,4 %	
[Hritz, 05] Ungarn	174		56 %	28 %	7 %	7 %	
		173	77 %	13 %	0 %	10 %	
[Rubin, 07] UK	94 ^w		40 %	11 %	45 %		
	129		35 %	4 %	52 %		
[Bretagne, 07] Frankreich	93		91 %	27 %	66 %	49 %	
		65	96 %	9 %	53 %	43 %	
[Wong, 04] Südostasien ^x	205		17 %	17 %	22 %		
		221	32 %	6 %	9 %		

^w Hausärzte mit speziellem Interesse oder Weiterbildungen in der Gastroenterologie

^x China, Indonesien, Korea, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Thailand

4.3 Monotherapie und Medikamentenkombinationen

Bei der Beurteilung des Stellenwerts von Nicht-Standardmedikamenten in der Routineversorgung dürfen die einzelnen Medikamentengruppen nicht nur separat betrachtet werden, sondern es müssen auch deren Kombinationen untereinander berücksichtigt werden. In einer Vielzahl von Studien wurde die gemeinsame Einnahme von verschiedenen Medikamentengruppen untersucht. Viele Patienten therapierten ihre Beschwerden gleichzeitig mit Nicht-Standardmedikamenten und Standardmedikamenten. In der ProGERD Studie wurde sowohl eine Monotherapie mit nur einem Medikament als auch die Einnahme von Medikamentenkombinationen in Korrelation zu verschiedenen anamnestischen und soziodemografischen Variablen untersucht. Leider ließ sich in keiner anderen Studie eine solch differenzierte Analyse finden. Es wurden lediglich die Medikamenteneinnahmen in einem bestimmten Patientenkollektiv eruiert ohne Unterscheidung verschiedener Variablen.

Von den 3875 Patienten in der ProGERD-Studie, die angaben, eines oder mehrere Medikamente einzunehmen, nahmen 75 % ein Standardmedikament in Monotherapie ein. Weitere 12,5 % der Patienten kombinierten eine Standardmedikation mit einem Nicht-Standardmedikament. Somit therapierten fast 90 % der 3875 Patienten ihre Refluxerkrankung nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Canadian Consensus Conference und weiterer Autoren [Cappell, 05; Koop, 05c; Armstrong, 05b; Dent, 99; DeVault, 05; Labenz, 07; Moayyedi, 05; Tytgat, 07]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Jones et al. in einer Befragung unter Hausärzten zu Patienten mit einer GERD. In dieser Studie nahmen über 70 % der Personen Protonenpumpeninhibitoren in Monotherapie ein und weitere 11 % in Verbindung mit H₂RA oder Antazida [Jones, 07a]. In einer Arbeit von Bretagne et al. wurden zufällig ausgewählte Personen in Frankreich befragt. Von 1681 Personen mit Refluxbeschwerden (unabhängig von der Symptommhäufigkeit) nahmen lediglich 9,5 % PPIs in Monotherapie und weitere 6,4 % in Kombination mit anderen Medikamenten ein. Allein 419 Personen wiesen dabei regelmäßige Refluxbeschwerden (mindestens einmal wöchentlich) auf. Von diesen Personen nahmen 102 Patienten PPIs in Monotherapie und weitere 74 Patienten in Kombination mit anderen Medikamenten ein [Bretagne, 06]. Die Befragung von Bretagne et al. erfolgte unter der Normalbevölkerung in Frankreich mit einer Vielzahl von Personen mit Refluxbeschwerden, jedoch ohne eine ärztlich diagnostizierte GERD. In einer weiteren Studie von Wong et al. wurde die

Medikamenteneinnahme von Patienten aus Südostasien (China, Indonesien, Korea, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Thailand) mit einer diagnostizierten GERD erfasst, die sich in haus- und fachärztlicher Behandlung befanden. PPIs als Monotherapie wurden wesentlich häufiger (etwa 32 %) von Fach- als von Hausärzten verordnet (17 %). Vor allem in der sekundären ärztlichen Versorgung (Facharzt) wurden leitliniengerecht verstärkt PPIs eingesetzt. In der primären Versorgung war dieser Anteil geringer [Wong, 04].

Eine Monotherapie mit Nicht-Standardmedikamenten gaben in der ProGERD-Studie 12 % von 3875 Patienten an. Von diesen 12 % nahmen über 80 % Antazida als alleiniges Medikament ein. Die übrigen Personen therapierten ihre Beschwerden mit Prokinetika, Phytopharmaka oder der Kombination aus Antazida und Prokinetika. Zu einer ähnlichen Aussage kommen Diaz-Rubio et al. in ihrer Arbeit von 2003 [Diaz-Rubio, 04]. In einer telefonischen Befragung von zufällig ausgewählten Personen der spanischen Bevölkerung nahmen 29 % der Personen ein Antazidum gegen Refluxsymptome ein. In über 70 % der Fälle war dies das einzige eingenommene Medikament. Die hohen Werte lassen sich dadurch erklären, dass sowohl Personen ohne der Diagnose einer GERD als auch Personen, die keine ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen, berücksichtigt wurden. Diese Zahlen werden auch durch die Ergebnisse von Jones et al. untermauert [Jones, 07a]. Ein Prozent der Patienten mit einer chronischen GERD nahm lediglich ein Antazidum als Monotherapeutikum ein. Bei den Patienten ohne eine diagnostizierte GERD lag der Anteil jedoch bei 30 %. In der Arbeit von Wong et al. verschrieben Fachärzte in nur neun Prozent der Fälle Antazida als alleinige Therapie. Von den Hausärzten wurden hingegen 22 % der Patienten mit Antazida in Monotherapie behandelt [Wong, 04]. Demnach ist zur Beurteilung des Stellenwertes der Nicht-Standardmedikamenten nicht nur entscheidend, ob die Erkrankung diagnostiziert und ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wurde, sondern auch, ob es sich bei der Betreuung um eine primäre (Hausarzt) oder sekundäre (Facharzt) medizinische Versorgung handelte. In der ProGERD-Studie wurden die Patienten ausschließlich durch Fachärzte in die Studie eingebracht und in den meisten Fällen von ihnen weiter betreut. Es ist zu vermuten, dass der Anteil an Patienten mit einer alleinigen Therapie mit Nicht-Standardmedikamenten viel höher ist, da in der Routineversorgung die Hausärzte in der Behandlung der Refluxerkrankung maßgeblichen Einfluss haben. Prokinetika und Phytopharmaka wurden in den zuvor

zitierten Studien nicht erfasst oder hatten nur eine untergeordnete Bedeutung. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der ProGERD-Studie. Daher ist in der Routineversorgung nur ein geringer Stellenwert dieser Medikamente anzunehmen.

Wurden in der ProGERD-Studie bei den Patienten, die Antazida in Monotherapie einnahmen, anamnestische Variablen untersucht, fiel im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation eine höhere Symptommhäufigkeit und Symptomschwere auf. Gleichzeitig wurden vermehrt nächtliche Beschwerden angegeben. Dennoch wurde aufgrund von GERD-Symptomen in den meisten Fällen keine ärztliche Hilfe in Anspruch genommen. Wegen der hohen Inzidenz nächtlicher Beschwerden und der hohen Symptommhäufigkeit und -schwere kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser Patienten nicht adäquat behandelt wurde und die Therapie der Refluxerkrankung auf wirkungsvollere Medikamente umgestellt werden müsste. Darüber hinaus zeigte ein Drittel der Patienten mit einer Antazida-Monotherapie in der Gastroskopie erosive Veränderungen. Auch diese Patienten sollten nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Canadian Consensus Conference sowie weiterer Autoren nicht mit einem Antazidum alleine therapiert werden und bedürfen einer Behandlung mit einem Standardmedikament [Koop, 05c; Armstrong, 05b; Dent, 99; Madisch, 05]. Lediglich Patienten mit milden Beschwerden und geringer Symptommhäufigkeit ohne eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität können mit einer Antazidum-Monotherapie behandelt werden [Ferguson, 07; Koop, 05b; Labenz, 07]. Dieses therapeutische Vorgehen wurde auch durch eine Studie von Ronkainen et al. in der Routineversorgung bestätigt [Ronkainen, 06]. In dieser nahmen Patienten mit gelegentlichen Refluxsymptomen am häufigsten Antazida ein. Dagegen kamen bei wöchentlichen oder täglichen Symptomen vermehrt Standardmedikamente zum Einsatz. Die seltene Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe trotz starker Symptome der Patienten kann damit begründet werden, dass die Patienten ihre Beschwerden nicht ernst nehmen und nur als „unangenehme Symptome“ bezeichnen, die zwar durch selbst verschuldete, falsche Lebensgewohnheiten verursacht werden, aber vom Patienten selbst, ohne die Konsultation eines Arztes, behandelt werden können [Bjorkmann, 01].

Hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit von Medikamenten zeigte sich in der ProGERD-Studie, dass überwiegend Nicht-Standardmedikamente bei Bedarf eingenommen wurden. Im Vergleich zu einer regelmäßigen Einnahme therapierten fast doppelt soviel

Patienten ihre Beschwerde allein mit einem Prokinetikum bei Bedarf. Der Einsatz von Phytopharmaka war bei beiden Einnahmearten (regelmäßig/bei Bedarf) gleich hoch. Da Prokinetika und Phytopharmaka im zweiten Jahr der Nachbefragung nur von insgesamt 65 Patienten eingenommen wurden, hatten diese beiden Therapeutika nur einen untergeordneten Stellenwert. Eine Antazidum-Monotherapie wurde von 371 Patienten eingenommen und war somit in der Gruppe der Nicht-Standardmedikamente überdurchschnittlich oft vertreten. Diese Medikamente wurden zudem fast ausschließlich bei Bedarf eingenommen. Von den 371 Personen nahmen lediglich 28 Personen Antazida regelmäßig ein. Dieses Ergebnis spiegelt die aktuellen Therapieempfehlungen wider. Diesen zufolge sollen Antazida in Monotherapie nur noch kurzfristig und bei Bedarf eingenommen werden [Armstrong, 05b; Koop, 05b; Nicolaus, 07].

In der ProGERD-Studie therapierten einige Patienten die Refluxerkrankung neben einer Monotherapie von Standard- oder Nicht-Standardmedikamenten mit einer Kombination beider Gruppen. Fast 13% der 3875 Patienten nahmen gleichzeitig Standard- und Nicht-Standardmedikamente ein. In über 70% dieser Fälle bedeutete dies eine Kombination aus Standardmedikament und Antazidum. In weiteren 18% d.F. erfolgte eine Behandlung mit Standardmedikamenten und Prokinetika. Weitere Kombinationen kamen nur selten vor. Auch viele Autoren sehen in der Kombination aus PPI / H₂RA und Antazidum eine weitere Behandlungsoption in der modernen Therapie von Refluxsymptomen [Cappell, 05; Katz, 03; Maton, 03]. Durch die gleichzeitige Gabe dieser beiden Substanzklassen kann eine schnelle Symptomverbesserung durch das Antazidum und eine lang anhaltende Beschwerdefreiheit durch das Standardmedikament kombiniert werden [Peterson, 02; Wright, 07]. Auch Tytgat et al. kommen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2007 zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus säuresuppressiven Medikamenten und Antazida effektiver ist als die alleinige Therapie mit Standardmedikamenten [Tytgat, 07]. Einen besonderen Stellenwert hat diese Kombination bei einer Bedarfsmedikation mit Standardmedikamenten. Insbesondere bei einem gelegentlichen Auftreten von Refluxsymptomen können Antazida zusätzlich zu einer säuresuppressiven Therapie verabreicht werden. Bei vielen Patienten mit einer GERD kommt es unter dieser Therapie zu einer schnellen Symptommfreiheit, Heilung und Verbesserung der Lebensqualität [Fennerty, 05]. In einigen Ländern sind bereits feste Kombinationen aus einem PPI (Omeprazol) und

Antazidum (Natriumbikarbonat) erhältlich. Erste Studien zeigen einen schnelleren Wirkungseintritt bei höheren Plasmakonzentrationen [Hunt, 07]. Andere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen beiden Substanzklassen keine Interaktionen bekannt sind und Antazida die Pharmakokinetik von Protonenpumpenhemmern nicht beeinflussen [Dettmar, 06; Holtmann, 04]. Eine weitere Indikation für die Applikation dieser Medikamentenkombination liegt bei Patienten mit einem duodenogastralen Reflux, einer häufigen Begleiterscheinung des sauren Refluxes, vor [Fein, 02]. Säuresuppressive Medikamente sind in erster Linie bei saurem Reflux effektiv. Der Einfluss auf alkalische hepato-pankreatische Flüssigkeiten ist nur sehr gering. Antazida hingegen können diese Flüssigkeiten und deren Salze binden und absorbieren [Bosseckert, 04]. Dadurch kommt es bei der gleichzeitigen Gabe von Antazida und Säuresuppressiva zu einem höheren Wirkungsspektrum.

In der ProGERD-Studie nahmen 13 % der Patienten mit einer Medikation eine Kombination aus Standard- und Nicht-Standardmedikamenten ein. In anderen Studien ist dieser Anteil geringer. In der Untersuchung von Jones et al. gaben lediglich vier Prozent der Patienten mit einer neu diagnostizierten GERD die gleichzeitige Einnahme von H₂RA und Antazida an. Elf Prozent der Patienten mit einer chronischen GERD gaben eine Kombination aus PPI und H₂RA oder Antazida an, wobei der Anteil der Patienten mit der alleinigen Kombination aus PPI und Antazida nicht erfasst werden konnte [Jones, 07a]. In der Arbeit von Bretagne et al., einer Befragung von 8000 Personen in Frankreich nahmen von den 1681 Patienten mit Sodbrennen 6,4 % PPIs mit anderen Medikamenten ein, wobei eine genauere Unterteilung ebenfalls nicht vorgenommen wurde [Bretagne, 06]. In der Studie von Diaz-Rubio et al. gaben in einer telefonischen Befragung in der spanischen Bevölkerung acht Prozent der Personen eine kombinierte Einnahme von Antazida mit anderen Medikamenten gegen Refluxbeschwerden an [Diaz-Rubio, 04]. Auch in dieser Arbeit wurde keine Subgruppenanalyse vorgenommen. Eine Kombinationstherapie aus mehreren Substanzgruppen ist sowohl in der primären (Hausarzt) als auch sekundären (Facharzt) ärztlichen Versorgung etabliert. Die feste Kombination aus Antazida und säuresuppressiven Medikamenten ist bei den gegenwärtigen Therapieoptionen aber noch selten. Bei der Auswertung dieser Studien sollte berücksichtigt werden, dass in der ärztlichen Versorgung Antazida selten als Standardmedikation verschrieben werden und die Patienten häufig bei Persistenz ihrer Beschwerden zusätzlich frei verkäufliche

Medikamente wie Antazida einnehmen [Jones, 06]. Damit kann die in den beschriebenen Studien geringe Anzahl von Patienten mit einer festen Kombination aus PPI / H₂RA und Antazida erklärt werden.

Von den 349 Patienten in der ProGERD-Studie mit einer Kombination aus Standardmedikament und Antazida nahmen 174 Personen das Standardmedikament regelmäßig und 175 Personen bei Bedarf ein. In beiden Gruppen waren eine höhere Symptomschwere und Symptommhäufigkeit sowie vermehrt nächtliche Symptome und mehrere Arztbesuchen pro Jahr aufgrund von GERD-Symptomen zu verzeichnen. Die Patienten mit einer Bedarfsmedikation des Standardmedikaments konnten demzufolge ihre Symptome nur unzureichend kontrollieren. Auch die gleichzeitige Einnahme eines Antazidums bei dieser Kombination konnte die Beschwerden nicht befriedigend verbessern. Im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hatten diese Patienten stärkere Symptome und eine stärkere Einschränkung ihrer Lebensqualität. Demzufolge waren diese Personen nicht ausreichend therapiert. Da eine Bedarfsmedikation nicht ausreichte, wäre eine wirkungsvollere Medikation nötig gewesen. In der Heilungsphase wurden alle Patienten in der ProGERD-Studie über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt. Diese Medikation konnte in der Nachbeobachtungsphase beibehalten werden oder bei Symptomverbesserung im Rahmen einer Step-down-Therapie reduziert werden. Bei den 175 Patienten mit einer on-demand Therapie mit einem Standardmedikament in Verbindung mit einem Antazidum verringerte sich sowohl die Symptommhäufigkeit als auch Symptomschwere in der Heilungsphase. Der Median des RDQ-Gesamtsummenscores, welcher sowohl die Symptommhäufigkeit als auch Symptomschwere berücksichtigt, reduzierte sich bei diesen Patienten von 16 (vor der Heilungsphase) auf 3 (nach der Heilungsphase). Infolgedessen könnte bei deutlicher Symptomverbesserung die medikamentöse Therapie reduziert werden. Da sich mit dieser Therapieoption im zweiten Jahr der Nachbefragung die Beschwerden nicht mehr ausreichend kontrollieren lassen konnten, hätte nach aktueller Studienlage die Therapie auf die zuletzt wirksame medikamentöse Therapie umgestellt werden müssen, um eine Symptomverbesserung / Symptomfreiheit zu erzielen [Ferguson, 07; Jaspersen, 01; Katelaris, 02; Tytgat, 07]. Diese Patienten sind somit untertherapiert. Zum Erreichen einer Beschwerdefreiheit oder Symptomlinderung ist die bedarfsweise Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und eine zusätzliche Therapie mit Antazida nicht mehr ausreichend, so dass eine

regelmäßige Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer nötig wäre. Wenn man davon ausgeht, dass eine Vielzahl von Patienten in der Routineversorgung in Deutschland ihre Refluxerkrankung nach dem oben genannten Therapieregime behandeln und einige Patienten darunter keine ausreichende Beschwerdelinderung erfahren und infolge dessen eine regelmäßige Therapie mit einem PPI nötig wäre, würde sich daraus eine höhere Kostenbelastung für das Gesundheitssystem ergeben. Da Protonenpumpenhemmer im Gegensatz zu Antazida verschreibungspflichtig sind, müssen diese vom Arzt rezeptiert werden und belasten dessen Medikamentenbudget. Die Kosten für Antazida hingegen müssen in Deutschland vom Patienten selbst getragen werden und belasten somit nicht die gesetzlichen Krankenkassen.

Bei einer regelmäßigen Einnahme von Standardmedikamenten in Kombination mit einem Antazidum zeigten sich ebenfalls signifikant höhere Symptommhäufigkeiten und eine höhere Symptomschwere mit vermehrten dyspeptischen Beschwerden sowie einer signifikant geringen Lebensqualität. Im Rahmen der medikamentösen Behandlung der Refluxerkrankung sind diese Patienten bereits mit einer wirksamen Therapieform (Standardmedikamente) eingestellt [Jaspersen, 01; Jones, 01; Katelaris, 02]. Dennoch konnten ihre Symptome nur unzureichend kontrolliert werden, und nur durch eine täglich mehrfache Gabe eines PPIs wäre eine weitere Therapieoptimierung möglich [Labenz, 07]. Aber auch bei höheren Dosen von Protonenpumpeninhibitoren kommt es in einigen Fällen zu keiner Symptomverbesserung bzw. Symptommfreiheit. Insbesondere die gleichzeitige Einnahme von Antazida bei Bedarf, bei bereits regelmäßiger Therapie mit Standardmedikamenten kann ein wichtiges Indiz für eine Symptomverschlechterung oder Therapieresistenz sein [Bytzer, 03; Vakil, 04]. Der Hauptgrund für die zusätzliche Einnahme von frei verkäuflichen Medikamenten bei einer ärztlich verordneten Medikation bei Refluxbeschwerden war einer Befragung von Patienten in mehreren Ländern zufolge die unbefriedigende Wirkung der vom Arzt verschriebenen medikamentösen Therapie [Jones, 06]. Besonders Patienten mit einer nicht-erosiven Refluxerkrankung sprachen weniger auf eine Standardtherapie an und konnten ihre Beschwerden nur unzureichend kontrollieren [DeVault, 06]. Nach Piche et al. kam es bei 10-30% der Patienten mit GERD unter einer PPI-Therapie zu keiner Symptomverbesserung [Piche, 05]. Nur etwa die Hälfte aller Patienten ist mit dem Therapieergebnis von PPIs voll zufrieden. Im Gegensatz dazu sind ungefähr 10% der Patienten unzufrieden bis höchst unzufrieden [Coron, 07; Wertheimer, 07]. In der

Literatur werden für dieses Therapieversagen unter Standardmedikamenten viele Ursachen beschrieben. Ein wichtiger Grund für die unzureichende Verbesserung der Beschwerden oder nächtlicher Symptome kann eine falsche Einnahmezeit sowie eine geringe Compliance der Patienten sein. Um eine effektive Blockade der Protonenpumpen zu erzielen, sollten PPIs eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Eine abendliche Gabe von PPIs kann nächtliche Beschwerden verbessern bzw. verhindern [Gunaratnam, 06]. Nach einer Studie von Sung et al. wusste weniger als ein Prozent der Patienten, dass PPIs vor den Mahlzeiten eingenommen werden sollten. Darüber hinaus muss den Patienten verdeutlicht werden, dass die Gruppe der Protonenpumpeninhibitoren nicht mit Antazida verwechselt werden darf. Im Gegensatz zu den Antazida kommt es bei der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren durch eine systemische Wirkungsweise zu einem verzögerten Wirkungseintritt [Sung, 07]. Da bei den Patienten in der ProGERD-Studie mit regelmäßiger Einnahme von Standardmedikamenten mit zeitgleicher Einnahme von Antazida häufig nächtliche Symptome auftraten, kann durch eine Optimierung des Einnahmezeitpunkts eine Symptomverbesserung angestrebt werden [Labenz, 07].

Neben Einnahmefehlern durch den Patienten gibt es weitere Gründe für eine Therapieresistenz. Auch andere Erkrankungen können Refluxbeschwerden hervorrufen. Zum einen sind dies Erkrankungen der Speiseröhre, wie Achalasie, Eosinophile Ösophagitis, viszerale Hypersensitivität oder ein Nicht-Säure-Reflux (duodenogastroösophagealer / galliger Reflux). Zum anderen können die Beschwerden auch kardial, pulmonal oder vaskulär bedingt oder auf ein Malignom zurückzuführen sein [Fass, 05; Flook, 07; Fass, 07; Bredenoord, 08; Cheung, 06; Vaezi, 04; Tack, 06] Laut Dehne et al. wird bei etwa 20 % der Patienten mit einer GERD-Medikation Therapieversagen beobachtet. Die wichtigsten Gründe hierfür sind eine falsche Einnahmezeit, die Komedikation mit H₂RA, eine individuelle schnelle Metabolisierung der PPI oder ein Gallereflux [Dehne, 02].

Auch haben einige Patienten neben einer gastroösophagealen Refluxerkrankung gleichzeitig eine Funktionelle Dyspepsie [Modlin, 07]. Durch eine erfolgreiche Therapie mit Standardmedikamenten kann eine Dyspepsie demaskiert werden. Dabei können unspezifische oder refluxähnliche Symptome persistieren [Baker, 06]. Nach Labenz et al. haben 20 % der Patienten mit Funktioneller Dyspepsie einen pathologischen Säurereflux [Labenz, 02]. Das Symptom Sodbrennen kann sowohl als Hauptsymptom

bei einer GERD als auch als Nebensymptom bei der Funktionellen Dyspepsie auftreten. Beide Erkrankungen können zeitgleich vorliegen und zu ähnlichen Symptomen führen, so dass eine Unterscheidung beider Krankheiten schwierig erscheint [Pehl, 02; Savarino, 07]. Insbesondere die Differenzierung zwischen einer NERD und Funktionellen Dyspepsie ist wegen des in der Diagnostik fehlenden Goldstandards schwierig [Keohane, 07]. Auch bei der ProGERD-Studie gab eine Vielzahl von Patienten dyspeptische Beschwerden an. Insbesondere bei der Einnahme von Standardmedikamenten in Verbindung mit Antazida hatten viele Personen signifikant häufiger dyspeptische Beschwerden im Vergleich zur restlichen Studienpopulation mit einer Medikamenteneinnahme. Da hauptsächlich Patienten mit einer Refluxerkrankung auf eine Standardmedikation ansprechen, können bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Funktionellen Dyspepsie die Beschwerden persistieren, was der Patient wiederum als Therapieversagen interpretieren kann [Kahrilas, 03b]. Dies konnte in der ProGERD-Studie die zusätzliche Einnahme von Antazida bei hoher Symptommhäufigkeit und Symptomschwere erklären. Da die oben genannten Erkrankungen nur unzureichend durch Standardmedikamente behandelt werden können, sollten bei jedem Therapieversagen die Diagnose einer gastroösophagealen Refluxerkrankung überprüft und andere Ursachen ausgeschlossen werden [Ferguson, 07].

Da Prokinetika bei einer Refluxerkrankung nur schwach wirksam sind, haben sie in der modernen Therapie der GERD einen untergeordneten Stellenwert [Labenz, 06]. In einer früheren Arbeit von Moss et al. war der einzige Anwendungsbereich für Prokinetika die kombinierte Einnahme mit Protonenpumpeninhibitoren bei Patienten mit einer NERD [Moss, 03]. In aktuellen klinischen Studien zeigten Prokinetika sowohl in einer Monotherapie als auch in Kombination mit Standardmedikamenten keinen therapeutischen Benefit [Armstrong, 05a]. Prokinetika in Verbindung mit Standardmedikamenten steigerten nicht die Effektivität der Behandlung im Vergleich zu einer Monotherapie mit H₂RA oder PPIs [Koop, 05a]. Insbesondere durch die hohen Nebenwirkungen ist die Anwendung der Prokinetika, verglichen mit den Standardmedikamenten, begrenzt [Armstrong, 05b]. Die einzige Indikation für eine kombinierte Einnahme von Prokinetika und PPIs ist die Behandlung des „gas bloat“-Syndroms nach einer chirurgischen Therapie der GERD (Fundoplikatio). Durch eine operative Verstärkung des unteren ösophagealen Schließmuskels kann es bei einigen Patienten infolge eines verminderten Entweichens von Gasen über den oberen

Verdauungstrakt zu einer vermehrten Luftansammlung im Magen kommen. Prokinetika können bei diesen Patienten die Magenpassage beschleunigen und die Symptome lindern [Reddymasu, 07]. Auch die geringe Fallzahl der Patienten in der ProGERD-Studie mit der Einnahme von Prokinetika zeigte den geringen Stellenwert dieser Therapieform. Darüber hinaus hatten diese Patienten signifikant höhere Werte hinsichtlich der Schwere und der Häufigkeit der Symptome sowie vermehrt extraösophageale und dyspeptische Beschwerden.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Nicht-Standardmedikamenteneinnahme in der Routineversorgung. Die Daten wurden im Follow-up II der ProGERD-Studie in den Jahren 2002 bis 2003 eruiert. Anhand von 5321 teilnehmenden Probanden wurde eine repräsentative Studienpopulation gebildet, welche Rückschlüsse auf die Medikamenteneinnahme in einer Gesamtbevölkerung ermöglichen sollte. Infolge der Einschlusskriterien in die ProGERD-Studie sind die Ergebnisse der Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten in der Routineversorgung nur bedingt auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Zum einen wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, welche aufgrund ihrer Erkrankung durch einen Facharzt oder einen Arzt mit einer gastroenterologischen Weiterbildung und Endoskopiezulassung betreut wurden. Insbesondere Patienten mit leichten Refluxsymptomen befinden sich häufig in hausärztlicher Behandlung (primäre ärztliche Versorgung) oder therapieren ihre Beschwerden selbst mit Hilfe frei verkäuflicher Medikamente [Dent, 01b]. Darüber hinaus wurde in die ProGERD-Studie die gleiche Anzahl an Patienten mit einer erosiven wie auch einer nicht-erosiven Refluxerkrankung eingeschlossen. In den Bevölkerungen der westlichen Industrieländer sind aber Patienten mit einer NERD überdurchschnittlich häufiger vertreten. Dadurch sind in den vorliegenden Studien Patienten mit schweren Symptomen, einer erosiven Refluxerkrankung und Personen in Facharztbehandlung überrepräsentiert.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass nur Patienten mit einer ärztlich diagnostizierten gastroösophagealen Refluxerkrankung eingeschlossen wurden. Unberücksichtigt blieben Personen mit Refluxbeschwerden, die keine ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen. Insbesondere diese Personen ohne die Diagnose einer GERD, jedoch mit Refluxsymptomen behandeln ihre Beschwerden häufig mit Nicht-Standardmedikamenten wie den frei verkäuflichen Antazida oder Phytopharmaka. Frei

verkäufliche (OTC) Standardmedikamente wie H₂-Rezeptor-Antagonisten waren im Jahre 2002 (FUP II) noch nicht erhältlich. Daher war die Nicht-Standardmedikation in der ProGERD-Studie unterrepräsentiert. Im zweiten Jahr der Nachbefragung war der Stellenwert von den freiverkäuflichen Nicht-Standardmedikamenten in der Gesamtbevölkerung wahrscheinlich weit höher.

Auf der anderen Seite wurden Patienten berücksichtigt, die nach Studienbeginn durch die Standardmedikation geheilt wurden und im zweiten Jahr der Nachbefragung keine Symptome oder nur leichte Beschwerden ohne einen Einfluss auf die Lebensqualität angaben. Im Rahmen einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz handelt es sich nach Koop et al. bei Patienten mit einer nicht-erosiven Refluxerkrankung und sporadischen oder leichten Symptomen mit einer geringen Einschränkung der Lebensqualität definitionsgemäß nicht um Personen mit einer GERD [Katelaris, 02; Koop, 05b]. Unter Berücksichtigung dieser Probanden wurden viele Patienten ohne Beschwerden und ohne eine Medikation im FUP II miterfasst, obwohl sie definitionsgemäß keine Refluxerkrankung aufwiesen. Unter Ausschluss dieser Personen (keine Beschwerden und keine Medikation im Follow-up II), welche definitionsgemäß im zweiten Jahr der Nachbefragung keine Refluxerkrankung mehr aufweisen, hätte sich die Gesamtstudienpopulation im Follow-up II um diese Patienten reduziert. Dadurch wären Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung und der Einnahme einer Nicht-Standardmedikation anteilmäßig häufiger vertreten, woraus sich ein höherer Stellenwert der Nicht-Standardmedikation im FUP II ergeben hätte.

Es schien darüber hinaus auch schwierig, andere gastrointestinale Erkrankungen mit Symptomen wie Sodbrennen oder Regurgitation von einer GERD abzugrenzen. Es bestand die Möglichkeit, dass Patienten mit zeitgleichem Auftreten weiterer gastrointestinaler Erkrankungen wie der Funktionellen Dyspepsie in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Vielzahl von Symptomen kann sowohl bei der GERD als auch bei einer Funktionellen Dyspepsie auftreten [Jung, 07]. Dies ist sehr wahrscheinlich, da viele Nicht-Standardmedikamente sowohl in der Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung als auch bei diesen Krankheitsbildern eingesetzt werden [Saad, 06]. Außerdem gaben zahlreiche Patienten in der Nachbefragung dyspeptische Beschwerden an. Diese Beschwerden können sowohl bei einer gastroösophagealen Refluxerkrankung als auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen auftreten. In der ProGERD-Studie wurden Komorbiditäten nur

unzureichend differenziert berücksichtigt. Bei Patienten mit eher unspezifischen dyspeptischen Beschwerden und Sodbrennen als Begleitsymptom kann gleichzeitig eine Refluxerkrankung vorliegen [Pehl, 02]. Diese Personen therapieren ihre dyspeptischen Beschwerden oft mit Nicht-Standard(-Anti-Reflux)medikamenten, welche gleichzeitig auch eine Verbesserung von Refluxbeschwerden bewirken können. Falls Patienten unter dieser Medikation keine deutliche Symptomverbesserung oder Beschwerdefreiheit erzielen, kann dies unter anderem auf eine unzureichende Therapie von anderen Begleiterkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts wie der Funktionellen Dyspepsie zurückzuführen sein. Daher müssen in zukünftigen Studien zur Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung auch Begleiterkrankungen des Gastrointestinalsystems berücksichtigt und differenziert betrachtet werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine der häufigsten Krankheiten in den westlichen Industrieländern. Hauptsymptome dieser Erkrankung sind Sodbrennen und saures Aufstoßen (Regurgitation). Diese entstehen durch das vermehrte Aufsteigen von Mageninhalt durch den unteren Schließmuskel der Speiseröhre und dem Kontakt der Ösophagus-Schleimhaut mit Magensäure und hepato-pankreatischen Flüssigkeiten bzw. durch eine erhöhte Sensibilität der Schleimhaut gegenüber diesen Substanzen. In Deutschland leidet jeder Zehnte an Sodbrennen. Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist nicht bekannt, weil eine Vielzahl von Patienten ihre Symptome selbst therapiert und die Refluxerkrankung oftmals nicht durch einen Arzt diagnostiziert wurde. Neben den typischen Symptomen Sodbrennen und Regurgitation können aber auch unspezifische Beschwerden, wie Übelkeit, Schmerzen hinter dem Brustbein oder im Oberbauch, chronischer Husten oder Halsschmerzen, auftreten.

Bei der gastroösophagealen Refluxerkrankung können drei Subgruppen unterschieden werden: In etwa einem Drittel der Fälle lässt sich durch apparative Diagnostik eine Entzündung der Ösophagusschleimhaut eruieren. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten liegen keine Veränderungen der Schleimhaut vor. Die dritte Gruppe bilden Patienten mit einer Barrett-Schleimhaut der Speiseröhre (Zylinderzellmetaplasie). Das Risiko, ein Adenokarzinom zu entwickeln, welches in den meisten Fällen nicht mehr kurativ behandelt werden kann, ist in dieser Gruppe erhöht.

In der Diagnose der Refluxerkrankung gibt es keinen Goldstandard. Patienten mit einer erosiven Veränderung der Ösophagusschleimhaut können mit einer hohen Sensitivität durch eine endoskopische Untersuchung erfasst werden. Personen ohne eine entzündliche Veränderung der Speiseröhre werden durch eine genaue Evaluation von Symptomen diagnostiziert. Oft ist gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten deutlich eingeschränkt. Bei diesen Patienten, mit oft unspezifischen Symptomen, ist die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen des oberen Magen-Darm-Trakts häufig schwierig.

Bei der Behandlung der Refluxerkrankung stehen chirurgische und medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Nach einer operativen Intervention benötigen viele Patienten weiterhin Medikamente gegen persistierende Refluxbeschwerden. Zu den Standardmedikamenten gehören die säuresuppressiven Substanzen, wie

Protonenpumpenhemmer und H₂-Rezeptor-Antagonisten. Diese vermindern die Produktion der Magensäure. Zur Gruppe der Nicht-Standardmedikamenten gehören die geschichtlich älteren Medikamente gegen Refluxbeschwerden. Diese Präparate können Magensäure binden (Antazida), einen Schutzfilm in der Speiseröhre bilden (Sucralfat), den Druck des unteren Ösophagussphinkters erhöhen oder die Magenpassage beschleunigen (Prokinetika, Phytopharmaka); sie haben jedoch keinen direkten Einfluss auf die Bildung und Konzentration der Magensäure. Viele dieser Medikamente sind in der modernen Therapie der Refluxkrankheit obsolet. Die Standardmedikamente sind im Gegensatz zu den Nicht-Standardmedikamenten sehr effektiv in der Kontrolle von Refluxsymptomen und in der Abheilung von Entzündungen der Speiseröhre. Dennoch ist die Einnahme von Nicht-Standardmedikamenten in der Bevölkerung noch weit verbreitet und eine Vielzahl von Personen therapiert ihre Beschwerden mit diesen Präparaten selbst, ohne ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Im Rahmen der ProGERD-Studie sollte im zweiten Jahr der Nachbefragung der Stellenwert der Nicht-Standardmedikamente in der Routineversorgung untersucht werden. Die ProGERD-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie mit 6215 Patienten. Die Personen mit einer diagnostizierten gastroösophagealen Refluxerkrankung wurden im Jahr 2000 durch Prüfärzte endoskopiert, in die ProGERD-Studie eingeschlossen und in einer vier- bis achtwöchigen Behandlungsphase mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol therapiert. In einer anschließenden Nachbeobachtungsphase wurde der Langzeitverlauf der Erkrankung bei diesen Patienten erfasst. Ziel dieser Studie war die Analyse der Refluxerkrankung in der Bevölkerung über zehn Jahre. Durch eine jährliche Befragung mit standardisierten Fragebögen und endoskopischen Untersuchungen sollten Daten zu Refluxsymptomen, Medikamenteneinnahmen, Krankheitskosten, Risikofaktoren und der Lebensqualität ermittelt werden. Die Auswertung zur Beurteilung des Stellenwertes von Nicht-Standardmedikamenten in der Routineversorgung erfolgte im zweiten Jahr der Nachbefragung. Von den 6215 zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten beantworteten 5276 Personen die Fragen zur Medikamenteneinnahme im zweiten Studienjahr. Bei ungefähr zwei Drittel dieser Patienten lagen endoskopische und histologische Befunde vor.

Von diesen Personen nahmen 26,6 % keine Medikamente ein. Die übrigen Patienten haben in über 60 % d.F. Standardmedikamente angegeben. Fast 20 % der Befragten haben Nicht-Standardmedikamente gegen Refluxbeschwerden eingenommen. Ein

Großteil dieser Personen therapierte die Symptome zu gleichen Teilen mit einem Antazidum (als Monotherapie) oder in einer Kombination aus Antazidum und einem Standardmedikament. Die Einnahme war unabhängig vom Geschlecht. Bei einer Unterscheidung der Einnahmefrequenz wurde eine Antazida-Monotherapie fast ausschließlich bei Bedarf eingenommen. Eine Kombination aus Antazidum und einem Standardmedikament bei regelmäßiger Einnahme oder als Bedarfsmedikation wurde von gleich vielen Patienten angegeben. Sowohl bei einer Antazida-Monotherapie als auch einer gleichzeitigen Einnahme von Antazida und Standardmedikamenten war – unabhängig vom Einnahmerhythmus – die Häufigkeit und die Schwere der Symptome signifikant erhöht. Darüber hinaus gaben diese Patienten eine niedrige Lebensqualität und ein gehäuftes Auftreten von nächtlichen und dyspeptischen Beschwerden an. Neben einer Vielzahl von Patienten mit einer nicht-erosiven Refluxerkrankung haben auch Personen mit einem positiven Gastroskopiebefund und diagnostizierten Erosionen in der Speiseröhre Nicht-Standardmedikamente sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Standardmedikamenten eingenommen.

Andere Nicht-Standardmedikamente wie Prokinetika, Phytopharmaka und Sucralfat waren in der ProGERD-Studie nur geringfügig vertreten und haben in der modernen Therapie der Refluxerkrankung wegen einer unzureichenden Wirksamkeit nur einen untergeordneten Stellenwert.

Die Ergebnisse der ProGERD-Studie haben gezeigt, dass die wenig effektiven Nicht-Standardmedikamente erwartungsgemäß seltener eingesetzt wurden als Standardmedikamente. Dennoch hat die Gruppe der Antazida noch immer einen hohen Stellenwert in der Therapie der Refluxbeschwerden. Da aber sowohl bei einer Monotherapie mit Antazida als auch bei einer Kombination mit Standardmedikamenten diese Patienten signifikant höhere Symptomwerte aufwiesen, kann bei vielen Patienten von einer unzureichenden Therapie ausgegangen werden. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sollten Nicht-Standardmedikamenten nur bei leichten Symptomen und einer nicht-erosiven Refluxerkrankung angewendet werden. Bei Symptompersistenz und bei erosiven Veränderungen der Speiseröhre sollten die potenteren Standardmedikamente in regelmäßiger Einnahme eingesetzt werden. Insbesondere bei einer Bedarfsmedikation mit Standardmedikamenten nahmen einige Patienten zusätzlich Antazida ein. Dabei sollen die Vorteile beider Substanzgruppen kombiniert werden. Einerseits zeigen die

Antazida einen schnellen Wirkungseintritt, aber eine nur kurz anhaltende Symptomverbesserung. Auf der anderen Seite wirken die Standardmedikamente über mehrere Stunden, jedoch bei einem verzögerten Wirkungseintritt. Diese Kombination ist aber nur gerechtfertigt, wenn die Refluxbeschwerden adäquat kontrolliert werden und eine schnelle Symptombefreiung erfolgt. Bei einer regelmäßigen Einnahme von Standardmedikamenten kann hingegen die zusätzliche Einnahme von Antazida eine Symptomverschlechterung anzeigen, weil unter einer Standardmonotherapie Beschwerden persistieren können.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind nur bedingt auf die Gesamtbevölkerung übertragbar und können in erster Linie nur auf Patienten mit einer ärztlich diagnostizierten Refluxerkrankung und deren Routineversorgung bezogen werden. Weil aber viele Patienten ihre Refluxsymptome mit frei verkäuflichen Medikamenten selbst therapieren und keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und Standardmedikamente darüber hinaus verschreibungspflichtig sind, kann von einem höheren Stellenwert der Nicht-Standardmedikamenten in der Gesamtbevölkerung ausgegangen werden. Die Kosten für die Nicht-Standardmedikamente müssen dabei vom Patienten selbst getragen werden. Es erfolgt keine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse. Eine Vielzahl von Patienten nehmen aber auch freiverkäufliche Nicht-Standardmedikamente zusätzlich zu einer Standardmedikation ein, da die vom Arzt verordnete Therapie zu keiner ausreichenden Symptomverbesserung oder Beschwerdefreiheit führt. Somit ist ein Teil der Patienten in der Routineversorgung untertherapiert. Bei diesen Patienten sollte keine bedarfsweise Einnahme von Standardmedikamenten erfolgen. Im Rahmen einer leitliniengerechten Therapie der Refluxerkrankung sollten diese Patienten regelmäßig Protonenpumpeninhibitoren einnehmen. Da die Verordnung dieser Substanzgruppe zu Lasten der Krankenkasse geht, folgen aus einer Optimierung der Therapie der Refluxerkrankung höhere Ausgaben im Gesundheitssystem.

Zur eindeutigen Klärung des Stellenwertes der Nicht-Standardmedikamente in der Gesamtbevölkerung bedarf es Studien mit Einschluss von Personen mit Refluxbeschwerden unabhängig von einer ärztlichen Konsultation. Da Refluxbeschwerden aber auch bei anderen Erkrankungen des Verdauungstrakts vorkommen können, wäre bei diesem Studienkollektiv eine eindeutige Symptomzuordnung zu einer gastroösophagealen Refluxerkrankung schwierig.

Es ist zu erwarten, dass der Stellenwert der Nicht-Standardmedikamente in Zukunft sinkt. Neben den H₂-Rezeptor-Antagonisten sind in immer mehr Ländern auch die Protonenpumpenhemmer als frei verkäufliche Präparate verfügbar. Dadurch kann eine Vielzahl von Patienten ihre Beschwerden mit potenteren Medikamenten selbst behandeln und unter dieser Therapie eine Symptombefreiung oder Beschwerdebesserung erfahren. Ein weiterer Grund für den zu erwartenden abnehmenden Stellenwert der Nicht-Standardmedikamente liegt in der Entwicklung mehrerer neuer Substanzen (Gastrin-Antagonisten, H₃-Rezeptorantagonisten). In klinischen Studien zeigten diese einen schnelleren Wirkungseintritt. Im Gegensatz zu den heute verfügbaren Standardmedikamenten sollen diese nach wenigen Minuten zu einer Symptomverbesserung führen. Infolge dessen ist eine gleichzeitige Einnahme eines Nicht-Standardmedikaments (Antazidum) mit schnellem Wirkungseintritt und eines Standardmedikaments mit einer Wirkdauer von mehreren Stunden nicht mehr notwendig. Die modernen Substanzen sollen die Vorteile dieser beiden Medikamentengruppen in einem Präparat kombinieren.

Trotz eines geringeren Stellenwertes von Nicht-Standardmedikamenten gegenüber Standardmedikamenten im Bezug auf dessen Wirksamkeit bei Symptomen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und einem zu erwartenden sinkenden Stellenwertes von Nicht-Standardmedikamenten in den nächsten Jahren, haben diese Medikamentengruppen eine hohe Bedeutung bei der Entlastung der Gesundheitsausgaben im öffentlichen Gesundheitswesen. Im Gegensatz zu den hochpreisigen Protonenpumpeninhibitoren müssen die Kosten der meisten Nicht-Standardmedikamente vom Patienten selbst getragen werden und gehen somit nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. In der vorliegenden Arbeit nahmen fast 20 % der Patienten Nicht-Standardmedikamente ein. Insbesondere leichte Symptome können leitliniengerecht mit diesen Medikamentengruppen therapiert werden. Unter ökonomischen Gesichtspunkten sind somit die Nicht-Standardmedikamenten bei der medikamentösen Therapie der Refluxerkrankung ein wichtiger Faktor zur Entlastung der Gesundheitsausgaben im Gesundheitssystem.

6 Literaturverzeichnis

- Aanen, M. C.; Weusten, B. L.; Numans, M. E.; de Wit, N. J.; Baron, A. und Smout, A. J. (2006): Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 24), Nr. 9, Seite 1377-1384. URL: PM:17059519
- Annese, V.; Caletti, G.; Cipolletta, L.; Costamagna, G.; D'Onofrio, V.; Leandro, G.; Koch, M.; Pace, F.; Penagini, R.; Repici, A.; Ricci, E.; Vigneri, S. und Zaninotto, G. (2005): Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease, *Endoscopy* (Band 37), Nr. 5, Seite 470-478. URL: PM:15844028
- Armstrong, D. (2005a): Gastroesophageal reflux disease, *Curr.Opin.Pharmacol.* (Band 5), Nr. 6, Seite 589-595. URL: PM:16214410
- Armstrong, D.; Marshall, J. K.; Chiba, N.; Enns, R.; Fallone, C. A.; Fass, R.; Hollingworth, R.; Hunt, R. H.; Kahrilas, P. J.; Mayrand, S.; Moayyedi, P.; Paterson, W. G.; Sadowski, D. und van Zanten, S. J. (2005b): Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004, *Can.J.Gastroenterol.* (Band 19), Nr. 1, Seite 15-35. URL: PM:15685294
- Avidan, B.; Sonnenberg, A.; Schnell, T. G. und Sontag, S. J. (2002): Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis, *Dig.Dis.Sci.* (Band 47), Nr. 11, Seite 2565-2573. URL: PM:12452396
- Avidan, B.; Sonnenberg, A.; Schnell, T. G. und Sontag, S. J. (2001): Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 96), Nr. 1, Seite 41-46. URL: PM:11197285
- Baker, G.; Fraser, R. J. und Young, G. (2006): Subtypes of functional dyspepsia, *World J.Gastroenterol.* (Band 12), Nr. 17, Seite 2667-2671. URL: PM:16718750
- Bjorkmann, D. J. (2001): Community Issues in Gastroesophageal Reflux Disease: What We Know and What We Do Not Know, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 96), Nr. 8, Seite S34-S37.
- Bolin, T. D.; Korman, M. G.; Hansky, J. und Stanton, R. (2000): Heartburn: community perceptions, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 15), Nr. 1, Seite 35-39. URL: PM:10719745
- Bosseckert, H und Bubenzer, RH (2004): Antazida - Therapieprinzip mit breitem Wirkspektrum, *Deutsche Apotheker Zeitung* (Band 144), Nr. 8, Seite 857-863.
- Brady, W. M. und Ogorek, C. P. (1996): Gastroesophageal reflux disease. The long and the short of therapeutic options, *Postgrad.Med.* (Band 100), Nr. 5, Seite 76-6, 89. URL: PM:8917326
- Bredenoord, A. J. und Smout, A. J. (2008): Refractory gastroesophageal reflux disease, *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 20), Nr. 3, Seite 217-223. URL: PM:18301303
- Bretagne, J. F.; Honnorat, C.; Richard-Molard, B.; Caekaert, A. und Barthelemy, P. (2006): Comparative study of characteristics and disease management between subjects with frequent and occasional gastro-oesophageal reflux symptoms, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 23), Nr. 5, Seite 607-616. URL: PM:16480400
- Bretagne, J. F.; Honnorat, C.; Richard-Molard, B.; Soufflet, C. und Barthelemy, P. (2007): Perceptions and practices on the management of gastro-oesophageal reflux disease: results of a national survey comparing primary care physicians and gastroenterologists, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 25), Nr. 7, Seite 823-833. URL: PM:17373921

- Bretagne, J. F.; Rey, J. F.; Caekaert, A. und Barthelemy, P. (2005): Routine management of gastro-oesophageal reflux disease by gastroenterologists in France: a prospective observational study, *Dig Liver Dis* (Band 37), Nr. 8, Seite 566-570. URL: PM:15886080
- Bytzer, P. (2003): Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 98), Nr. 3 Suppl, Seite S31-S39. URL: PM:12644029
- Cameron, A. J. (1999): Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia, *Am J Gastroenterol* (Band 94), Nr. 8, Seite 2054-2059. URL: PM:10445527
- Cappell, M. S. (2005): Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease, *Med.Clin.North Am.* (Band 89), Nr. 2, Seite 243-291. URL: PM:15656927
- Caviglia, R.; Ribolsi, M.; Maggiano, N.; Gabbrielli, A. M.; Emerenziani, S.; Guarino, M. P.; Carotti, S.; Habib, F. I.; Rabitti, C. und Cicala, M. (2005): Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure, *Am J Gastroenterol* (Band 100), Nr. 3, Seite 543-548. URL: PM:15743349
- Cheung, T. K. und Wong, B. CY. (2006): Proton-pump inhibitor failure/resistance: Proposed mechanisms and therapeutic algorithm, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 21), Nr. Suppl. 5, Seite S119-S124.
- Chiba, N.; De Gara, C. J.; Wilkinson, J. M. und Hunt, R. H. (1997): Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis, *Gastroenterology* (Band 112), Nr. 6, Seite 1798-1810. URL: PM:9178669
- Chinese GERD Study Group (2004): Value of reflux diagnostic questionnaire in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease, *Chin J.Dig.Dis.* (Band 5), Nr. 2, Seite 51-55. URL: PM:15612657
- Cooper, G. S.; Mourad, W. A. und Koroukian, S. M. (2004): Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in Ohio Medicaid patients: practice patterns and temporal trends, *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* (Band 13), Nr. 1, Seite 21-27. URL: PM:14971119
- Coron, E.; Hatlebakk, J. G. und Galmiche, J. P. (2007): Medical therapy of gastroesophageal reflux disease, *Curr.Opin.Gastroenterol.* (Band 23), Nr. 4, Seite 434-439. URL: PM:17545782
- Cossentino, M. J. und Wong, R. K. (2003): Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma, *Semin.Gastrointest.Dis.* (Band 14), Nr. 3, Seite 128-135. URL: PM:14653412
- De Caestecker, J. (2001): ABC of the upper gastrointestinal tract: Oesophagus: heartburn, *BMJ* (Band 323), Nr. 7315, Seite 736-739. URL: PM:11576983
- Degl' Innocenti, A.; Guyatt, G. H.; Wiklund, I.; Heels-Ansdell, D.; Armstrong, D.; Fallone, C. A.; Tanser, L.; van Zanten, S. V.; El-Dika, S.; Chiba, N.; Barkun, A. N.; Austin, P. und Schunemann, H. J. (2005): The influence of demographic factors and health-related quality of life on treatment satisfaction in patients with gastroesophageal reflux disease treated with esomeprazole, *Health Qual.Life Outcomes.* (Band 3), Nr. 1, Seite 4. URL: PM:15649314
- Dehne, A. (2002): Modernes Therapiemanagement, *Deutsche Ärzteblatt* (Band 99), Nr. 26, Seite 1846.

- Dent, J. (2001b): The role of the specialist in the diagnosis and short and long term care of patients with gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 96), Nr. 8 Suppl, Seite S22-S26. URL: PM:11510765
- Dent, J. (2001a): Review Article: is *Helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease?, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 15 Suppl 1), Seite 16-21. URL: PM:11488657
- Dent, J. (1998): Gastro-oesophageal reflux disease, *Digestion* (Band 59), Nr. 5, Seite 433-445. URL: PM:9705529
- Dent, J. (2002): Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia, *Gut* (Band 50 Suppl 4), Seite iv17-iv20. URL: PM:11953340
- Dent, J.; Armstrong, D.; Delaney, B.; Moayyedi, P.; Talley, N. J. und Vakil, N. (2004): Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs, *Gut* (Band 53 Suppl 4), Seite iv1-24. URL: PM:15082609
- Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M. und Fennerty, M. B. (1999): An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report, *Gut* (Band 44 Suppl 2), Seite S1-16. URL: PM:10741335
- Dent, J.; El-Serag, H. B.; Wallander, M. A. und Johansson, S. (2005): Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review, *Gut* (Band 54), Nr. 5, Seite 710-717. URL: PM:15831922
- Dettmar, P. W.; Hampson, F. C. und Jain, A. (2006): Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole, *Indian J Med Res* (Band 123), Seite 517-524.
- DeVault, K. R. (2006): Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 23 Suppl 1), Seite 33-39. URL: PM:16483268
- DeVault, K. R. und Castell, D. O. (2005): Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 100), Nr. 1, Seite 190-200. URL: PM:15654800
- Diaz-Rubio, M.; Moreno-Elola-Olaso, C.; Rey, E.; Locke, G. R., III und Rodriguez-Artalejo, F. (2004): Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 19), Nr. 1, Seite 95-105. URL: PM:14687171
- Donnellan, C.; Sharma, N.; Preston, C. und Moayyedi, P. (2005): Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease, *Cochrane.Database.Syst.Rev*, Nr. 2, Seite CD003245. URL: PM:15846653
- Ducrotte, P. und Liker, H. R. (2007): How do people with gastro-oesophageal reflux disease perceive their disease? Results of a multinational survey, *Curr.Med Res.Opin.* (Band 23), Nr. 11, Seite 2857-2865. URL: PM:17919358
- Fallone, C. A.; Barkun, A. N.; Mayrand, S.; Wakil, G.; Friedman, G.; Szilagyi, A.; Wheeler, C. und Ross, D. (2004): There is no difference in the disease severity of gastro-oesophageal reflux disease between patients infected and not infected with *Helicobacter pylori*, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 20), Nr. 7, Seite 761-768. URL: PM:15379836
- Fass, R. (2007): Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure, *Drugs* (Band 67), Nr. 11, Seite 1521-1530. URL: PM:17661525

- Fass, R. (2003a): Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 98), Nr. 3 Suppl, Seite S2-S7. URL: PM:12644025
- Fass, R.; Bautista, J. und Janarthanan, S. (2003b): Treatment of gastroesophageal reflux disease, *Clin.Cornerstone.* (Band 5), Nr. 4, Seite 18-29. URL: PM:15101492
- Fass, R.; Shapiro, M.; Dekel, R. und Sewell, J. (2005): Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next?, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 22), Nr. 2, Seite 79-94. URL: PM:16011666
- Fein, M.; Fuchs, K. H.; Freys, S. M.; Maroske, J.; Tigges, H. und Thiede, A. (2002): [Is duodeno-gastro-esophageal reflux just a bystander of acid reflux?], *Zentralbl.Chir* (Band 127), Nr. 12, Seite 1068-1072. URL: PM:12529822
- Fennerty, M. B. (2005): Review article: alternative approaches to the long-term management of GERD, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 22 Suppl 3), Seite 39-44. URL: PM:16303036
- Ferguson, D. D. und DeVault, K. R. (2007): Medical management of gastroesophageal reflux disease, *Expert.Opin.Pharmacother.* (Band 8), Nr. 1, Seite 39-47. URL: PM:17163805
- Fitzgerald, R. C.; Lascar, R. und Triadafilopoulos, G. (2001): Review article: Barrett's oesophagus, dysplasia and pharmacologic acid suppression, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 15), Nr. 3, Seite 269-276. URL: PM:11207503
- Flook, N.; Unge, P.; Agreus, L.; Karlson, B. W. und Nilsson, S. (2007): Approach to managing undiagnosed chest pain: could gastroesophageal reflux disease be the cause?, *Can Fam.Physician* (Band 53), Nr. 2, Seite 261-266. URL: PM:17872643
- Fock, K. M.; Talley, N.; Hunt, R.; Fass, R.; Nandurkar, S.; Lam, S. K.; Goh, K. L. und Sollano, J. (2004): Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 19), Nr. 4, Seite 357-367. URL: PM:15012771
- Fox, M und Forgacs, I. (2006): Gastro-oesophageal reflux disease, *BMJ* (Band 332), Seite 88-93.
- Fraser, A.; Delaney, B. und Moayyedi, P. (2005): Symptom-based outcome measures for dyspepsia and GERD trials: a systematic review, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 100), Nr. 2, Seite 442-452. URL: PM:15667506
- Fullard, M.; Kang, J. Y.; Neild, P.; Poullis, A. und Maxwell, J. D. (2006): Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress?, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 24), Nr. 1, Seite 33-45. URL: PM:16803601
- Furman, D; Menseh, R und Winan, G (1982): A double-blind trial comparing high dose liquid antacid to placebo and cimetidine in improving symptoms and objective parameters in gastroesophageal reflux, *Gastroenterology* (Band 82), Seite 1062.
- Galmiche, J. P.; Letessier, E. und Scarpignato, C. (1998): Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults, *BMJ* (Band 316), Nr. 7146, Seite 1720-1723. URL: PM:9614026
- Garcia Rodriguez, L. A.; Ruigomez, A.; Wallander, M. A.; Johansson, S. und Stalhammar, N. O. (1999): Health resource utilization and drug treatment pattern in a cohort of patients with a first episode of gastroesophageal reflux disease, *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* (Band 8), Nr. 7, Seite 493-500. URL: PM:15073892

- Gerards, C.; Peitz, U. und Malfertheiner, P. (2001): [Reflux esophagitis--a community-wide increase in incidence], *Ther.Umsch.* (Band 58), Nr. 3, Seite 137-145. URL: PM:11305151
- Gerson, L. B.; Shetler, K. und Triadafilopoulos, G. (2002): Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals, *Gastroenterology* (Band 123), Nr. 2, Seite 461-467. URL: PM:12145799
- Glessner, M. R. und Heller, D. A. (2002): Changes in related drug class utilization after market withdrawal of cisapride, *Am.J.Manag.Care* (Band 8), Nr. 3, Seite 243-250. URL: PM:11915974
- Goh, K. L. (2004): Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 19 Suppl 3), Seite S22-S25. URL: PM:15324378
- Goh, K. L.; Chang, C. S.; Fock, K. M.; Ke, M.; Park, H. J. und Lam, S. K. (2000): Gastro-oesophageal reflux disease in Asia, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 15), Nr. 3, Seite 230-238. URL: PM:10764021
- Graham, D. Y. und Patterson, D. J. (1983): Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis 60, *Dig.Dis.Sci.* (Band 28), Nr. 6, Seite 559-563. URL: PM:6345111
- Grater, H. (2005): [Gastroesophageal reflux disease], *Schweiz.Rundsch.Med Prax.* (Band 94), Nr. 48, Seite 1899-1906. URL: PM:16353687
- Guillemot, F.; Ducrotte, P. und Bueno, L. (2005): Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice, *Gastroenterol Clin Biol.* (Band 29), Nr. 3, Seite 243-246. URL: PM:15864173
- Gunaratnam, N. T.; Jessup, T. P.; Inadomi, J. und Lascewski, D. P. (2006): Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 23), Nr. 10, Seite 1473-1477. URL: PM:16669962
- Harding, S. M. und Sontag, S. J. (2000): Asthma and gastroesophageal reflux, *Am J Gastroenterol* (Band 95), Nr. 8 Suppl, Seite S23-S32. URL: PM:10950102
- Holtmann, G.; Maldonado-Lopez, E. und Haag, S. (2004): Heartburn in primary care: problems below the surface, *J.Gastroenterol.* (Band 39), Nr. 11, Seite 1027-1034. URL: PM:15580394
- Hotz, J.; Madisch, A.; Classen, M.; Malfertheiner, P. und Rosch, W. (2000): [International consensus on reflux disease of the esophagus], *Dtsch.Med.Wochenschr.* (Band 125), Nr. 43, Seite 1308-1312. URL: PM:11098232
- Hritz, I.; Pronai, L.; Szalay, F. und Tulassay, Z. (2005): Management of reflux disease in clinical praxis in hungary, *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 6, Seite 575-580. URL: PM:15986286
- Hungin, A. P. und Raghunath, A. (2004): Managing gastro-oesophageal reflux disease in the older patient, *Digestion* (Band 69 Suppl 1), Seite 17-24. URL: PM:15001831
- Hunt, R. und Yuan, Y. (2007): GERD New Strategies and New Failures, *J Clin Gastroenterol* (Band 41), Nr. Supp. 2, Seite S72-S80.
- Inadomi, J. M.; Jamal, R.; Murata, G. H.; Hoffman, R. M.; Lavezo, L. A.; Vigil, J. M.; Swanson, K. M. und Sonnenberg, A. (2001): Step-down management of gastroesophageal reflux disease, *Gastroenterology* (Band 121), Nr. 5, Seite 1095-1100. URL: PM:11677201

- Isolauro, J. und Laippala, P. (1995): Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population, *Ann Med* (Band 27), Nr. 1, Seite 67-70. URL: PM:7742002
- Issing, W. J. (2003): [Gastroesophageal reflux -- a common illness?], *Laryngorhinootologie* (Band 82), Nr. 2, Seite 118-122. URL: PM:12624841
- Jaspersen, D. und Rosch, W. (2001): Gastroösophageale Refluxkrankheit, *Deutsche Ärzteblatt* (Band 98), Nr. 31-32, Seite 2030-2034.
- Jian, R.; Hassani, Z.; El, Kebir S. und Barthelemy, P. (2007): Management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Results from an observational study of 2,474 patients (AO), *Gastroenterol.Clin.Biol.* (Band 31), Nr. 1, Seite 72-77. URL: PM:17273134
- Johanson, J. F. (2000): Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries, *Am.J.Med.* (Band 108 Suppl 4a), Seite 99S-103S. URL: PM:10718460
- Jones, R.; Armstrong, D.; Malferteiner, P. und Ducrotte, P. (2006): Does the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) meet patients' needs? A survey-based study, *Curr.Med Res.Opin.* (Band 22), Nr. 4, Seite 657-662. URL: PM:16684426
- Jones, R. und Bytzer, P. (2001): Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease--an appraisal of treatment options in primary care, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 15), Nr. 6, Seite 765-772. URL: PM:11380314
- Jones, R.; Coyne, K. und Wiklund, I. (2007a): The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 25), Nr. 12, Seite 1451-1459. URL: PM:17539985
- Jones, R.; Liker, H. R. und Ducrotte, P. (2007b): Relationship between symptoms, subjective well-being and medication use in gastro-oesophageal reflux disease, *Int.J.Clin.Pract.* (Band 61), Nr. 8, Seite 1301-1307. URL: PM:17590216
- Jung, M.; Halder, S.; McNally, M.; Locke, G. R.; Schleck, C. D.; Zinsmeister, A. R. und Talley, N. J. (2007): Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 26), Seite 453-461.
- Kahrilas, P. J. (2003c): GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations, *Cleve.Clin.J.Med.* (Band 70 Suppl 5), Seite S4-19. URL: PM:14705378
- Kahrilas, P. J. (1996): Gastroesophageal reflux disease, *JAMA* (Band 276), Nr. 12, Seite 983-988. URL: PM:8805734
- Kahrilas, P. J. (2003a): Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 98), Nr. 3 Suppl, Seite S15-S23. URL: PM:12644027
- Kahrilas, P. J. (2003b): Refractory heartburn, *Gastroenterology* (Band 124), Nr. 7, Seite 1941-1945. URL: PM:12806626
- Katellaris, P.; Holloway, R.; Talley, N.; Gotley, D.; Williams, S. und Dent, J. (2002): Gastro-oesophageal reflux disease in adults: Guidelines for clinicians, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 17), Nr. 8, Seite 825-833. URL: PM:12164956
- Katz, P. O. (2003): Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: state of the art, *Rev.Gastroenterol.Disord.* (Band 3), Nr. 2, Seite 59-69. URL: PM:12776003
- Katz, P. O. (1999): Treatment of gastroesophageal reflux disease: use of algorithms to aid in management, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 94), Nr. 11 Suppl, Seite S3-10. URL: PM:10565603

- Katz, P. O. und Castell, D. O. (1998): Gastroesophageal reflux disease during pregnancy, *Gastroenterol.Clin.North Am.* (Band 27), Nr. 1, Seite 153-167. URL: PM:9546088
- Keohane, J. und Quigley, M. M. (2007): Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications, *MedGenMed* (Band 9), Nr. 3, Seite 31.
- Khan, M.; Santana, J.; Donnellan, C.; Preston, C. und Moayyedi, P. (2007): Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis, *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, Nr. 2, Seite CD003244. URL: PM:17443524
- Kirby, C. N.; Piterman, L.; Nelson, M. R. und Dent, J. (2008): Gastro-oesophageal reflux disease--impact of guidelines on GP management, *Aust.Fam.Physician* (Band 37), Nr. 1-2, Seite 73-77. URL: PM:18239758
- Kleinman, L.; Leidy, N. K.; Crawley, J.; Bonomi, A. und Schoenfeld, P. (2001): A comparative trial of paper-and-pencil versus computer administration of the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire, *Med.Care* (Band 39), Nr. 2, Seite 181-189. URL: PM:11176555
- Klinkenberg-Knol, E. C.; Festen, H. P. und Meuwissen, S. G. (1995): Pharmacological management of gastro-oesophageal reflux disease, *Drugs* (Band 49), Nr. 5, Seite 695-710. URL: PM:7601011
- Koop, H. (2005a): [An evidence-based look at pharmacotherapy for gastroesophageal reflux], *Chirurg* (Band 76), Nr. 4, Seite 353-358. URL: PM:15309265
- Koop, H.; Classen, M.; Liebe, S.; Lutke, A. und Wienbeck, M. (2005b): [Topic complex III: Therapy of non-erosive reflux disease (NERD)], *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 2, Seite 176-179. URL: PM:15700209
- Koop, H.; Schepp, W.; Muller-Lissner, S.; Madisch, A.; Micklefield, G.; Messmann, H.; Fuchs, K. H. und Hotz, J. (2005c): [Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux], *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 2, Seite 163-164. URL: PM:15700206
- Kopp, B. (2004): [Phytopharmaceuticals--phytotherapy], *Wien.Med.Wochenschr.* (Band 154), Nr. 21-22, Seite 495-497. URL: PM:15638066
- Kulig, M.; Leodolter, A.; Vieth, M.; Schulte, E.; Jaspersen, D.; Labenz, J.; Lind, T.; Meyer-Sabellek, W.; Malfertheiner, P.; Stolte, M. und Willich, S. N. (2003): Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 18), Nr. 8, Seite 767-776. URL: PM:14535869
- Kuster, E.; Ros, E.; Toledo-Pimentel, V.; Pujol, A.; Bordas, J. M.; Grande, L. und Pera, C. (1994): Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients, *Gut* (Band 35), Nr. 1, Seite 8-14. URL: PM:8307456
- Labenz, J.; Borkenstein, D. P.; Leodolter, A. und Riemann, J. F. (2006): [Gastroesophageal reflux disease], *Dtsch.Med Wochenschr.* (Band 131), Nr. 16, Seite 909-919. URL: PM:16625487
- Labenz, J.; Börsch, G. und Rosch, W. (2002): Dyspepsie - das unverstandene Krankheitsbild, *Deutsche Ärzteblatt* (Band 99), Nr. 11, Seite 718-725.
- Labenz, J. und Leodolter, A. (2007): [Therapeutic strategies for gastro-esophageal reflux disease], *Z.Gastroenterol* (Band 45), Nr. 11, Seite 1169-1179. URL: PM:18027319

- Lai, I. R.; Wu, M. S. und Lin, J. T. (2006): Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginic acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease, *World J Gastroenterol* (Band 12), Nr. 5, Seite 747-754. URL: PM:16521188
- Lasek, R. und Müller-Oerlinghausen, B. (2000): Funktionelle Dyspepsie und Reizdarmsyndrom, *Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft* (Band 1), Seite 1-19.
- Lind, T.; Havelund, T.; Lundell, L.; Glise, H.; Lauritsen, K.; Pedersen, S. A.; nker-Hansen, O.; Stubberod, A.; Eriksson, G.; Carlsson, R. und Junghard, O. (1999): On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial 16, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 13), Nr. 7, Seite 907-914. URL: PM:10383525
- Locke, G. R.; Talley, N. J.; Fett, S. L.; Zinsmeister, A. R. und Melton, L. J., III (1997): Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, *Gastroenterology* (Band 112), Nr. 5, Seite 1448-1456. URL: PM:9136821
- Lowe, R. (2006): Medical management of gastroesophageal reflux disease, *GI Motility online* . URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo54.html>
- Lundell, L. R.; Dent, J.; Bennett, J. R.; Blum, A. L.; Armstrong, D.; Galmiche, J. P.; Johnson, F.; Hongo, M.; Richter, J. E.; Spechler, S. J.; Tytgat, G. N. und Wallin, L. (1999): Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification, *Gut* (Band 45), Nr. 2, Seite 172-180. URL: PM:10403727
- Madan, K.; Ahuja, V.; Gupta, S. D.; Bal, C.; Kapoor, A. und Sharma, M. P. (2005): Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 20), Nr. 1, Seite 30-37. URL: PM:15610443
- Madisch, A.; Holtmann, G.; Mayr, G.; Vinson, B. und Hotz, J. (2004): Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial, *Digestion* (Band 69), Nr. 1, Seite 45-52. URL: PM:14755152
- Madisch, A.; Hotz, J.; Longdong, W.; Arnold, R.; Gugler, R.; Hermans, M. L. und Layer, P. (2005): [Topic Complex IV: Erosive reflux disease (ERD)], *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 2, Seite 179-182. URL: PM:15700210
- Madisch, A.; Melderis, H.; Mayr, G.; Sassin, I. und Hotz, J. (2001): [A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study], *Z.Gastroenterol.* (Band 39), Nr. 7, Seite 511-517. URL: PM:11505331
- Malfertheiner, P. und Hallerback, B. (2005): Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD), *Int.J.Clin.Pract.* (Band 59), Nr. 3, Seite 346-355. URL: PM:15857335
- Maton, P. N. (2003): Profile and assessment of GERD pharmacotherapy, *Cleve.Clin.J.Med.* (Band 70 Suppl 5), Seite S51-S70. URL: PM:14705381
- Mazzucchelli, L. und Wagner, A. C. (2001): [Barrett's esophagus: screening and prognosis], *Ther.Umsch.* (Band 58), Nr. 3, Seite 158-164. URL: PM:11305154
- McDougall, N. I.; Johnston, B. T.; Collins, J. S.; McFarland, R. J. und Love, A. H. (1998): Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-

- oesophageal reflux disease, *Scand.J.Gastroenterol.* (Band 33), Nr. 10, Seite 1016-1022. URL: PM:9829353
- McDougall, N. I.; Johnston, B. T.; Kee, F.; Collins, J. S.; McFarland, R. J. und Love, A. H. (1996): Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life, *Gut* (Band 38), Nr. 4, Seite 481-486. URL: PM:8707073
- Meining, A.; Driesnack, U.; Classen, M. und Rosch, T. (2002): Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in Germany, *Z.Gastroenterol.* (Band 40), Nr. 1, Seite 15-20. URL: PM:11803496
- Melzer, J.; Rosch, W.; Reichling, J.; Brignoli, R. und Saller, R. (2004): Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast), *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 20), Nr. 11-12, Seite 1279-1287. URL: PM:15606389
- Meuwissen, S. G. und Klinkenberg-Knol, E. C. (1989): Management of gastro-oesophageal reflux disease. Are there alternatives to omeprazole?, *Digestion* (Band 44 Suppl 1), Seite 54-62. URL: PM:2575062
- Meyer, C; Berenzweig, H und Kuljian, B (1979): Controlled trial of antacid (AA) versus placebo (P) on relief of heartburn, *Gastroenterology* (Band 76), Seite 1201.
- Miyamoto, M.; Haruma, K.; Kuwabara, M.; Nagano, M.; Okamoto, T. und Tanaka, M. (2007): Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 22), Nr. 5, Seite 639-644. URL: PM:17444849
- Moayyedi, P.; Delaney, B. und Forman, D. (2005): Gastro-oesophageal reflux disease, *BMJ Clin Evid.*, Nr. 14, Seite 567-581. URL: PM:16620423
- Moayyedi, P.; Duffy, J. und Delaney, B. (2004): New approaches to enhance the accuracy of the diagnosis of reflux disease, *Gut* (Band 53 Suppl 4), Seite iv55-iv57. URL: PM:15082616
- Moayyedi, P. und Talley, N. J. (2006): Gastro-oesophageal reflux disease, *Lancet* (Band 367), Nr. 9528, Seite 2086-2100. URL: PM:16798392
- Modlin, I. M.; Malfertheiner, P.; Hunt, R. H.; Armstrong, D.; Holtmann, G.; Quigley, E. M. und Spechler, S. J. (2007): GERD evaluation: time for a new paradigm?, *J Clin Gastroenterol* (Band 41), Nr. 3, Seite 237-241. URL: PM:17426460
- Monkemuller, K. und Malfertheiner, P. (2006): Drug treatment of functional dyspepsia, *World J.Gastroenterol.* (Band 12), Nr. 17, Seite 2694-2700. URL: PM:16718755
- Moss, S. F.; Armstrong, D.; Arnold, R.; Ferenci, P.; Fock, K. M.; Holtmann, G.; McCarthy, D. M.; Moraes-Filho, J. P.; Mutschler, E.; Playford, R.; Spechler, S. J.; Stanghellini, V. und Modlin, I. M. (2003): GERD 2003 -- a consensus on the way ahead, *Digestion* (Band 67), Nr. 3, Seite 111-117. URL: PM:12853722
- Mössner, J. und Caca, K. (2005): Developments in the inhibition of gastric acid secretion, *European Journal of Clinical Investigation* (Band 35), Seite 469-475.
- Muller-Lissner, S.; Fibbe, C.; Frieling, T. und Jung, M. (2005): [Topic complex II: Diagnosis], *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 2, Seite 168-175. URL: PM:15700208
- Nicolaus, M.; Schirra, J. und Göke, B. (2007): Strategien für Standardfälle und Problempatienten. Zeigen Sie dem Reflux die rote Karte, *MMW - Fortschritte der Medizin* (Band 149), Nr. 29 - 30, Seite 51-54.

- Nocon, M.; Kulig, M.; Leodolter, A.; Malfertheiner, P. und Willich, S. N. (2005): Validation of the Reflux Disease Questionnaire for a German population, *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 17), Nr. 2, Seite 229-233. URL: PM:15674102
- Numans, M. E.; Lau, J.; de Wit, N. J. und Bonis, P. A. (2004): Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics, *Ann Intern Med* (Band 140), Nr. 7, Seite 518-527. URL: PM:15068979
- Ofman, J. J.; Shaw, M.; Sadik, K.; Grogg, A.; Emery, K.; Lee, J.; Reyes, E. und Fullerton, S. (2002): Identifying patients with gastroesophageal reflux disease: validation of a practical screening tool, *Dig.Dis.Sci.* (Band 47), Nr. 8, Seite 1863-1869. URL: PM:12184543
- Pace, F.; Sangaletti, O.; Trape, E.; Santalucia, F. und Bianchi Porro, G. B. (1995): Short and long-term outcome of medically treated reflux esophagitis, *Hepatogastroenterology* (Band 42), Nr. 2, Seite 131-134. URL: PM:7672761
- Palmer, K. (2004): Review article: indications for anti-reflux surgery and endoscopic anti-reflux procedures, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 20 Suppl 8), Seite 32-35. URL: PM:15575870
- Pehl, C. und Schepp, W. (2002): Wie entsteht Sodbrennen?, *Deutsche Ärzteblatt* (Band 99), Nr. 44, Seite 2941-2949.
- Pera, M. (2003): Trends in incidence and prevalence of specialized intestinal metaplasia, barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, *World J Surg.* (Band 27), Nr. 9, Seite 999-1008. URL: PM:12917764
- Pera, M.; Cameron, A. J.; Trastek, V. F.; Carpenter, H. A. und Zinsmeister, A. R. (1993): Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction, *Gastroenterology* (Band 104), Nr. 2, Seite 510-513. URL: PM:8425693
- Peterson, W. L. (2002): Improving the Management of GERD - evidence-based therapeutic strategies, *American Gastroenterological Association*, Seite 1-25.
- Pettit, M. (2005): Treatment of gastroesophageal reflux disease, *Pharm.World Sci.* (Band 27), Nr. 6, Seite 432-435. URL: PM:16341949
- Piche, T. und Galmiche, J. P. (2005): Pharmacological Targets in Gastro-Oesophageal Reflux Disease, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* (Band 97), Seite 333-341.
- Pohle, T. und Domschke, W. (2000): Results of short-and long-term medical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), *Langenbecks Arch.Surg.* (Band 385), Nr. 5, Seite 317-323. URL: PM:11026702
- Raedsch, R.; Hanisch, J.; Bock, P.; Sibaev, A.; Vinson, B. und Gundermann, K. J. (2007): [Assessment of the efficacy and safety of the phytopharmakon STW 5 versus metoclopramide in functional dyspepsia--a retrolective cohort study], *Z.Gastroenterol.* (Band 45), Nr. 10, Seite 1041-1048. URL: PM:17924300
- Reddymasu, S. C.; Soykan, I. und McCallum, R. W. (2007): Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 102), Nr. 9, Seite 2036-2045. URL: PM:17488253
- Reichling, J. und Saller, R. (2002): [Iberis amara L. (bitter candytuft)--profile of a medicinal plant], *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* (Band 9 Suppl 1), Seite 21-33. URL: PM:12618547
- Revicki, D. A.; Wood, M.; Maton, P. N. und Sorensen, S. (1998): The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life, *Am.J.Med.* (Band 104), Nr. 3, Seite 252-258. URL: PM:9552088

- Richter, J. E. (2000): Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 95), Nr. 2, Seite 368-373. URL: PM:10685737
- Richter, J. E. (2004): Duodenogastric Reflux-induced (Alkaline) Esophagitis, *Curr.Treat.Options.Gastroenterol* (Band 7), Nr. 1, Seite 53-58. URL: PM:14723838
- Richter, J. E. (2005): Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 22 Suppl 1), Seite 70-80. URL: PM:16042662
- Ronkainen, J.; Aro, P.; Storskrubb, T.; Johansson, S. E.; Lind, T.; Bolling-Sternevald, E.; Graffner, H.; Vieth, M.; Stolte, M.; Engstrand, L.; Talley, N. J. und Agreus, L. (2005): High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report, *Scand.J.Gastroenterol.* (Band 40), Nr. 3, Seite 275-285. URL: PM:15932168
- Ronkainen, J.; Aro, P.; Storskrubb, T.; Lind, T.; Bolling-Sternevald, E.; Junghard, O.; Talley, N. J. und Agreus, L. (2006): Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 23), Nr. 12, Seite 1725-1733. URL: PM:16817916
- Rosch, W.; Vinson, B. und Sassin, I. (2002): Iberis amara enthaltende Phytotherapeutika bei funktioneller Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp, *Fortschritte der Medizin* (Band 120), Seite 67-71.
- Rubin, Greg MD (2007): Reality and Reflux, *Journal of Clinical Gastroenterology* (Band 41), Nr. Supplement 2, Seite S181-S183.
- Ruigomez, A.; Garcia Rodriguez, L. A.; Wallander, M. A.; Johansson, S. und Dent, J. (2006): Comparison of gastro-oesophageal reflux disease and heartburn diagnoses in UK primary care, *Curr.Med.Res.Opin.* (Band 22), Nr. 9, Seite 1661-1668. URL: PM:16968569
- Ruigomez, A.; Rodriguez, L. A.; Wallander, M. A.; Johansson, S. und Dent, J. (2007): Endoscopic findings in a cohort of newly diagnosed gastroesophageal reflux disease patients registered in a UK primary care database, *Dis Esophagus.* (Band 20), Nr. 6, Seite 504-509. URL: PM:17958726
- Saad, R. J. und Chey, W. D. (2006): Review article: current and emerging therapies for functional dyspepsia, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 24), Nr. 3, Seite 475-492. URL: PM:16886913
- Savarino, V.; Savarino, E.; Parodi, A. und Dulbecco, P. (2007): Functional heartburn and non-erosive reflux disease, *Dig.Dis.* (Band 25), Nr. 3, Seite 172-174. URL: PM:17827934
- Schepp, W.; Allescher, H. D.; Frieling, T.; Katschinski, M.; Malfertheiner, P.; Pehl, C.; Peitz, U.; Rosch, W. und Hotz, J. (2005): [Topic complex I: Definitions, epidemiology and natural course], *Z.Gastroenterol.* (Band 43), Nr. 2, Seite 165-168. URL: PM:15700207
- Schiefke, I.; Mossner, J. und Caca, K. (2005): [Reflux esophagitis], *Internist (Berl)* (Band 46), Nr. 3, Seite 315-327. URL: PM:15700122
- Schindlbeck, N. E.; Klauser, A. G.; Berghammer, G.; Londong, W. und Muller-Lissner, S. A. (1992): Three year follow up of patients with gastrooesophageal reflux disease, *Gut* (Band 33), Nr. 8, Seite 1016-1019. URL: PM:1356887
- Schwizer, W. und Fried, M. (1997): [Gastroesophageal reflux], *Ther.Umsch.* (Band 54), Nr. 11, Seite 611-616. URL: PM:9454361

- Shaw, M. (2004): Diagnostic utility of reflux disease symptoms, *Gut* (Band 53 Suppl 4), Seite iv25-iv27. URL: PM:15082610
- Shaw, M. J.; Talley, N. J.; Beebe, T. J.; Rockwood, T.; Carlsson, R.; Adlis, S.; Fendrick, A. M.; Jones, R.; Dent, J. und Bytzer, P. (2001): Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 96), Nr. 1, Seite 52-57. URL: PM:11197287
- Sifrim, D.; Castell, D.; Dent, J. und Kahrilas, P. J. (2004): Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux, *Gut* (Band 53), Nr. 7, Seite 1024-1031. URL: PM:15194656
- Sontag, S. J. (1990): The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition, *Gastroenterol.Clin.North Am.* (Band 19), Nr. 3, Seite 683-712. URL: PM:1977703
- Spechler, S. J. (1992): Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease, *Digestion* (Band 51 Suppl 1), Seite 24-29. URL: PM:1397743
- Spechler, S. J.; Lee, E.; Ahnen, D.; Goyal, R. K.; Hirano, I.; Ramirez, F.; Raufman, J. P.; Sampliner, R.; Schnell, T.; Sontag, S.; Vlahcevic, Z. R.; Young, R. und Williford, W. (2001): Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial, *JAMA* (Band 285), Nr. 18, Seite 2331-2338. URL: PM:11343480
- Stanghellini, V.; Armstrong, D.; Monnikes, H. und Bardhan, K. D. (2004): Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire?, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 19), Nr. 5, Seite 463-479. URL: PM:14987316
- Storr, M. und Meining, A. (2004): Pharmacologic management and treatment of gastroesophageal reflux disease, *Dis.Esophagus.* (Band 17), Nr. 3, Seite 197-204. URL: PM:15361091
- Storr, M.; Meining, A. und Allescher, H. D. (2000): Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease, *Dig.Dis.* (Band 18), Nr. 2, Seite 93-102. URL: PM:11060472
- Strobel, O.; Uhl, W.; Scholz, T. und Buchler, M. W. (2001): [Surgery of reflux esophagitis--a renaissance], *Ther.Umsch.* (Band 58), Nr. 3, Seite 151-157. URL: PM:11305153
- Sung, J. (2007): Proton pump inhibitors are not antacids!, *Hong.Kong.Med J* (Band 13), Nr. 6, Seite 416-417. URL: PM:18057426
- Tack, J. (2006): Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 24 Suppl 2), Seite 10-16. URL: PM:16939428
- Tack, J. (2005): Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease, *Curr.Opin.Gastroenterol.* (Band 21), Nr. 4, Seite 454-460. URL: PM:15930988
- Talley, N. J. (2003): Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia 2, *Rev.Gastroenterol.Disord.* (Band 3), Nr. 1, Seite 25-30. URL: PM:12684590
- Talley, N. J. und Vakil, N. (2005): Guidelines for the management of dyspepsia, *Am.J.Gastroenterol.* (Band 100), Nr. 10, Seite 2324-2337. URL: PM:16181387
- Thompson, Coon J. und Ernst, E. (2002): Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 16), Nr. 10, Seite 1689-1699. URL: PM:12269960

- Tytgat, G. N. (1987a): Clinical efficacy of sucralfate in reflux esophagitis. Comparison with cimetidine, *Am J Med* (Band 83), Nr. 3B, Seite 38-42. URL: PM:3661610
- Tytgat, G. N.; McColl, K.; Tack, J.; Holtmann, G.; Hunt, R. H.; Malfertheiner, P.; Hungin, A. P. und Batchelor, H. K. (2007): New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther.* URL: PM:17973975
- Tytgat, G. N. und Nio, C. Y. (1987b): The medical therapy of reflux oesophagitis, *Baillieres Clin.Gastroenterol.* (Band 1), Nr. 4, Seite 791-807. URL: PM:2896523
- Vaezi, M. F. (2004): "Refractory GERD": acid, nonacid, or not GERD?, *Am J Gastroenterol* (Band 99), Nr. 6, Seite 989-990. URL: PM:15180714
- Vakil, N. (2004): Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 19), Nr. 10, Seite 1041-1049. URL: PM:15142193
- Vakil, N. (2007): Review article: the role of surgery in gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 25), Nr. 12, Seite 1365-1372. URL: PM:17539976
- Vakil, N. (2003): Review article: test and treat or treat and test in reflux disease?, *Aliment.Pharmacol.Ther.* (Band 17 Suppl 2), Seite 57-59. URL: PM:12786614
- van Pinxteren, B.; Numans, M. E.; Bonis, P. A. und Lau, J. (2006): Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease, *Cochrane.Database.Syst.Rev* (Band 3), Seite CD002095. URL: PM:16855986
- Vivian, E. M. und Thompson, M. A. (2000): Pharmacologic strategies for treating gastroesophageal reflux disease, *Clin.Ther.* (Band 22), Nr. 6, Seite 654-672. URL: PM:10929915
- Wagner, M (2007): Antazida - effizient und preiswert, *Pharmazie in unserer Zeit* (Band 35), Nr. 1, Seite 33-36.
- Weberg, R. und Berstad, A. (1989): Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis, *Scand.J Gastroenterol* (Band 24), Nr. 4, Seite 401-406. URL: PM:2675302
- Wertheimer, A. I. und Wilson, J. M. (2007): Comparative drug effects: the case of GERD therapies, *Dis.Manag.* (Band 10), Nr. 1, Seite 46-50. URL: PM:17309364
- Williams, J. L. (2003): Gastroesophageal reflux disease: clinical manifestations, *Gastroenterol Nurs.* (Band 26), Nr. 5, Seite 195-200. URL: PM:14603078
- Williams, R. M.; Orlando, R. C.; Bozyski, E. M.; Readling, R. D.; Castell, D. O.; Roufail, W. M.; Rick, G. G.; Rubin, S. E. und Sinar, D. R. (1987): Multicenter trial of sucralfate suspension for the treatment of reflux esophagitis, *Am J Med* (Band 83), Nr. 3B, Seite 61-66. URL: PM:3310630
- Wong, W. M.; Lim, P. und Wong, B. C. (2004): Clinical practice pattern of gastroenterologists, primary care physicians, and otolaryngologists for the management of GERD in the Asia-Pacific region: the FAST survey, *J.Gastroenterol.Hepatol.* (Band 19 Suppl 3), Seite S54-S60. URL: PM:15324383
- Wright, W. (2007): Taming the Flame, *Advance for Nurse Practitioners* (Band 15), Nr. 9, Seite 49-53.
- Zaffani, S.; Cuzzolin, L. und Benoni, G. (2006): Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women, *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* (Band 15), Nr. 5, Seite 354-359. URL: PM:16329162

Zweber, A. und Berardi, RR. (2006): Heartburn and Dyspepsia, *Handbook of Nonprescription Drugs* , 15. Auflage, Seite 265-282, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. M. Kulig, Herrn Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Marc Nocon und Herrn Professor Dr. S. N. Willich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Erklärung

Ich, Henry Marc Rübe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nicht-Standardmedikation bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung in der Routineversorgung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

im August 2009

Henry Marc Rübe