

Aus dem

Charite Centrum für Human- und Gesundheitswissenschaften
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor: Professor Dr. med. Stefan N. Willich

Habilitationsschrift

**Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der gastroösophagealen
Refluxerkrankung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. rer. medic. Marc Nocon, Dipl. Psych.
geboren am 02. März 1970 in Dortmund

Eingereicht: August 2009
Dekanin: Professor Dr. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. M. Leitzmann/Regensburg
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Kiesslich/Mainz

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGEN | 3 |
| 1. EINLEITUNG | 4 |
| 1.1. DEFINITION DER REFLUXERKRANKUNG | 4 |
| 1.2. PRÄVALENZ UND PATIENTENBEZOGENE RELEVANZ DER REFLUXERKRANKUNG..... | 6 |
| 1.2.1 Prävalenz der Refluxerkrankung..... | 6 |
| 1.2.2. Patientenbezogene Relevanz der Refluxerkrankung | 8 |
| 1.3. RISIKOFAKTOREN DER REFLUXERKRANKUNG..... | 10 |
| 1.3.1. Biologische Risikofaktoren..... | 10 |
| 1.3.2. Lebensstil | 11 |
| 1.4. KOSTEN DER REFLUXERKRANKUNG..... | 13 |
| 2. RELEVANTE ORIGINALARBEITEN..... | 15 |
| 2.1. HÄUFIGKEIT UND PATIENTENBEZOGENE RELEVANZ DER REFLUXERKRANKUNG | 15 |
| 2.2. RISIKOFAKTOREN DER REFLUXERKRANKUNG..... | 17 |
| 2.3. GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE DER REFLUXERKRANKUNG | 20 |
| 3. DISKUSSION | 20 |
| 3.1. HÄUFIGKEIT UND PATIENTENBEZOGENE RELEVANZ DER REFLUXERKRANKUNG | 21 |
| 3.2. RISIKOFAKTOREN DER REFLUXERKRANKUNG..... | 25 |
| 3.3. GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE DER REFLUXERKRANKUNG | 28 |
| 4. ZUSAMMENFASSUNG | 31 |
| 5. LITERATURVERZEICHNIS | 32 |
| DANKSAGUNG..... | 39 |
| ERKLÄRUNG..... | 40 |

Abkürzungen

BMI: Body Mass Index

CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

DIGEST: Domestic/International Gastroenterology Surveillance Studie

GERD: Gastroösophageale Refluxerkrankung

GKV: Gesetzliche Krankenkasse

KI: Konfidenzintervall

LA-Klassifikation: Los Angeles Klassifikation

OR: Odds Ratio

OTC: Over the counter (nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel)

QOLRAD: Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (Fragebogen)

PPI: Protonenpumpeninhibitoren

ProGERD: Progression of Gastroesophageal Reflux Studie

QALY: Qualitätsadjustiertes Lebensjahr

SF-36: Short-Form 36 (Fragebogen)

1. Einleitung

1.1. Definition der Refluxerkrankung

Epidemiologische und klinische Untersuchungen zur gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) werden erschwert durch das Fehlen einer einheitlichen Definition. In den vergangenen Jahren haben daher verschiedene Konsensus Konferenzen versucht, eine gemeinsame Definition der Erkrankung festzulegen.

Nach der Konferenz von Genval 1997 liegt GERD vor, bei durch Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre verursachten physischen Komplikationen oder dadurch verminderter Lebensqualität (12). Die Asien-Pazifik Konsensus Konferenz hat 2002 GERD als Erkrankung definiert, bei der Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt und Sodbrennen oder andere Symptome verursacht (24). Nach der Montreal Definition aus dem Jahr 2006 ist GERD eine Erkrankung, die durch gastroösophagealen Reflux subjektiv relevante Beschwerden und/oder physischen Komplikationen verursacht (92). Dieser Definition hat sich inzwischen auch die Asien-Pazifik Konferenz angeschlossen (25).

Die Montreal Definition unterscheidet zwischen einem ösophagealen und einem extraösophagealen Syndrom (92). Zum ersteren zählen die typischen GERD Symptome und ösophagealen Schädigungen. Typische Refluxsymptome sind ein brennendes Gefühl hinter dem Brustbein (Sodbrennen) und ein spürbarer Rückfluss von Mageninhalt in den untersten Teil des Rachens oder den Mund (Regurgitation). Schädigungen des Ösophagus sind die Refluxösophagitis als häufigste physische Komplikation, sowie die selteneren Refluxstrikturen, Barrett Mukosa und Adenokarzinome der Speiseröhre. Die Refluxösophagitis ist definiert als endoskopisch sichtbare Schädigung der distalen Speiseröhrenschleimhaut.

Die extra-ösophagealen Syndrome umfassen solche mit gesichertem und solche mit vermutetem Zusammenhang zu gastroösophagealem Reflux. Als gesichert gelten derzeit der refluxbedingte Husten, Asthma, Laryngitis und Zahnerosionen (Abbildung 1).

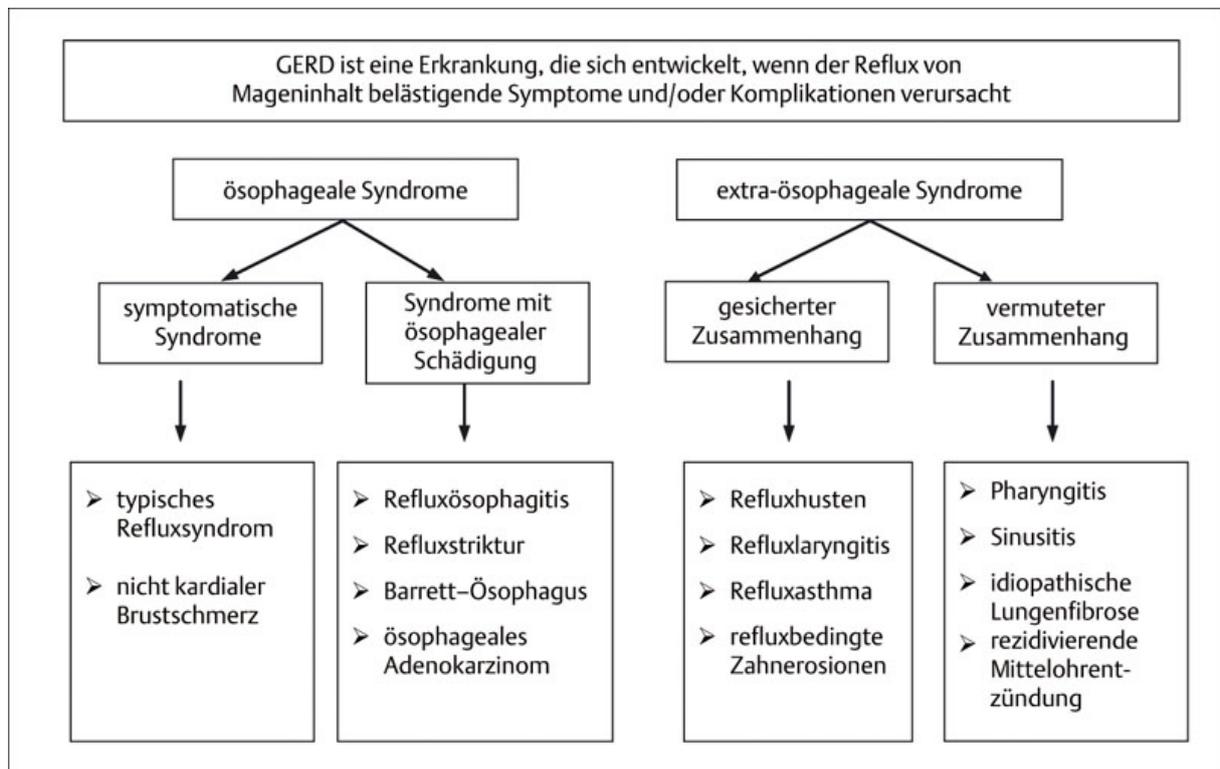


Abbildung 1. Montreal Definition der GERD (aus (91))

Die Unterteilung des ösophagealen Syndroms in Symptome und nachweisbare Schädigungen beruht darauf, dass bei weniger als der Hälfte der Patienten mit typischen GERD Symptomen Entzündungen der Speiseröhre endoskopisch nachweisbar sind. Bei dieser nicht-erosiven Form von GERD beruht die Diagnose ausschließlich auf den vom Patienten berichteten Symptomen. Da gelegentliches Sodbrennen in der Bevölkerung sehr häufig ist und in der Regel keine Reduktion der Lebensqualität zur Folge hat, wird zur Definition der Erkrankung die aus Patientensicht relevante Belästigung durch die GERD Symptome herangezogen.

1.2. Prävalenz und patientenbezogene Relevanz der Refluxerkrankung

1.2.1. Prävalenz der Refluxerkrankung

GERD zählt zu den häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen, allerdings schwanken die Angaben zur Häufigkeit deutlich. Im Rahmen der Domestic/ International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST) wurde eine Befragung von über 5000 Erwachsenen aus zehn Ländern Westeuropas und Nordamerikas zu gastrointestinalen Beschwerden durchgeführt (17). Die Prävalenz von Sodbrennen lag im Bereich von 5% (Schweiz) und 22% (USA) bei einem mittleren Wert von 14%. Für Regurgitation reichten die Angaben von 4% (Japan) bis 19% (USA) bei einer mittleren Häufigkeit von 10%. Die Prävalenz von Sodbrennen oder Regurgitation mindestens einmal wöchentlich bei mindestens moderater Stärke lag zwischen 4% und 15% (im Durchschnitt 8%) (87).

Andere populationsbezogene Studien aus Europa und den USA kamen zu ähnlichen Resultaten:

- Die Prävalenz von mindestens wöchentlichem Sodbrennen oder Regurgitation in einer Befragung von 2200 Erwachsenen aus Minnesota/USA lag bei 20% (46).
- Mindestens wöchentliches Sodbrennen wurde in einer Befragung von 59.000 erwachsenen Personen in Norwegen von 12% der Befragten angegeben (59).
- In Spanien lag die Prävalenz von regelmäßigem Sodbrennen oder Regurgitation bei 10% (15).
- Eine repräsentative Befragung von 2000 Personen in Belgien ergab eine Prävalenz von 12% für mindestens wöchentlichem Sodbrennen (49).
- Studien aus ostasiatischen Ländern haben mit Prävalenzen von 3-7% für mindestens wöchentliche GERD Symptome meist deutlich niedrigere Häufigkeiten als in europäischen oder nordamerikanischen Populationen gefunden (8).

Zeitliche Veränderungen in der Häufigkeit von GERD hat El-Serag in einer Übersichtsarbeit analysiert (18). Basierend auf 17 zwischen 1992 und 2005 publizierten populationsbasierten Querschnittsstudien, gab es danach eine signifikante Zunahme der Prävalenz von mindestens wöchentlichen Refluxsymptomen um etwa 4% pro Jahr. Diese Zunahme zeigte sich insbesondere in Europa und Nordamerika, nicht jedoch in Asien. Eine Längsschnittstudie aus Singapur mit 237 Teilnehmern fand hingegen eine Zunahme der Prävalenz von Refluxsymptomen zwischen 1994 und 1999 von 6% auf 11% (45). Auswertungen von Diagnosehäufigkeiten aus den USA haben ebenfalls eine deutliche Zunahme von GERD von Anfang der 1990er Jahre bis 2004 sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich berichtet (20).

Die Angaben zur zeitlichen Entwicklung der erosiven Refluxerkrankung basieren auf einer geringeren Zahl an Studien mit Patientenpopulationen, lassen also keinen eindeutigen Rückschluss auf die Populationsprävalenz zu. Allerdings weisen diese Patientendaten auf eine Zunahme der Ösophagitis hin. Eine Studie aus Singapur mit 16.375 Patienten fand eine Zunahme der Ösophagitis von 4% in 1992 auf 10% in 2001 (33). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Studien aus Malaysia, Taiwan, den Niederlanden und Großbritannien (28), (43), (48), (27).

1.2.2. Patientenbezogene Relevanz der Refluxerkrankung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst als multidimensionales Konstrukt verschiedene Aspekte des subjektiven Befindens. Kernkomponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind körperliche, funktionale, psychische, und soziale Dimensionen (21). Die Erfassung der Lebensqualität ermöglicht unter anderem die Kategorisierung von Patientengruppen hinsichtlich ihrer Lebensqualität, und die Evaluation von zeitlichen Veränderungen, etwa nach Therapien (36). Unterschieden wird zwischen generischen Messinstrumenten, die krankheitsübergreifend sind und somit den Vergleich unterschiedlicher Populationen ermöglichen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten, die auf bestimmte Krankheiten bezogen sind und somit eine spezifischere Erfassung der Lebensqualität ermöglichen (71).

Eine verminderte Lebensqualität ist explizit als Kennzeichen der Erkrankung in der Definition der Genvaler Konsensus-Konferenz enthalten, wird aber auch in der Montreal-Definition berücksichtigt (12), (92). Zur Messung der Lebensqualität bei GERD stehen neben den generischen Messinstrumenten eine Reihe von validierten krankheitsspezifischen Fragebögen zur Verfügung, die meist verschiedene Dimensionen der Lebensqualität wie körperliche und soziale Einschränkungen im Alltagsleben, emotionale Probleme, oder Reduktion der Schlafqualität erfassen (7). Tabelle 1 gibt einen Überblick von häufig in GERD Studien eingesetzten generischen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten.

Tabelle 1. GERD: Generische und krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen (7), (90)

| Fragebogen | Typ | Dimensionen |
|--|------------|--|
| Short-Form 36 (SF-36) | generisch | 8 Dimensionen: allgemeine Gesundheit, körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, mentale Gesundheit, Vitalität, emotionale und physische Rollenfunktion, Schmerzen |
| Psychological Well-Being Index | generisch | 6 Dimensionen: Ängstlichkeit, depressive Stimmung, allgemeines Befinden, Selbstkontrolle, allgemeine Gesundheit, Vitalität |
| Gastrointestinal Quality of Life Index | spezifisch | 5 Dimensionen: Symptome, emotionales Befinden, körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, Therapie |
| Patient Assessment of upper Gastrointestinal disorders | spezifisch | 5 Dimensionen: Tägliche Aktivitäten, Bekleidung, Ernährung, soziale Funktionen, psychisches Befinden, |
| Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) | spezifisch | 5 Dimensionen: emotionaler Stress, Schlafqualität, Ernährung, körperliche/soziale Funktionsfähigkeit, Vitalität |
| Quality of Life Questionnaire in Gastroesophageal Reflux Disease | spezifisch | 7 Dimensionen: Tägliche Aktivitäten, Beschwerden, allgemeines Befinden, körperliche Funktionsfähigkeit, Ängstlichkeit, Schlafqualität, Ernährung |

Eine Reihe von Studien fanden eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität von GERD Patienten im Vergleich zur Allgemeinpopulation (16), (74), (35), (32), (53). Im Rahmen der ProGERD Studie zeigte sich ebenfalls eine deutliche Reduktion der Lebensqualität von GERD Patienten, insbesondere in den Bereichen Schmerz und emotionales Befinden (39). Einflussfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei GERD waren das Vorliegen von Begleiterkrankungen, von extraösophagealen Symptomen sowie die Schwere und Häufigkeit von Sodbrennen und Regurgitation, wohingegen es keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit erosiver und nicht-erosiver Refluxerkrankung gab (39), (96).

1.3. Risikofaktoren der Refluxerkrankung

1.3.1. Biologische Risikofaktoren

Nur wenige Studien haben den Einfluss genetischer Risikofaktoren untersucht. In einer Untersuchung von Locke et al. trat GERD signifikant häufiger bei Verwandten ersten Grades eines GERD Patienten auf, nicht aber bei Ehepartnern (47). Eine britische Zwillingsstudie fand einen signifikanten Zusammenhang von GERD bei Kindern und Eltern sowie eine höhere Konkordanz von GERD bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen (54).

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Geschlecht und GERD, liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. In der DIGEST Studie war GERD bei Männern signifikant häufiger als bei Frauen, wohingegen Studien aus den USA und China keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Sodbrennen oder Regurgitation bei Männern und Frauen gefunden haben (87), (46), (99). Ein 2005 veröffentlichter systematischer Review zur Epidemiologie von GERD kam zu dem Ergebnis, dass zwischen Geschlecht und GERD Symptomen kein Zusammenhang besteht (13). Ein systematischer Review zur Epidemiologie von GERD in Asien fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und GERD Symptomen, allerdings zwischen erosiver Refluxerkrankung und männlichem Geschlecht (98).

Heterogen sind auch die Ergebnisse zum Zusammenhang von Alter und GERD. In der DIGEST Studie nahm die Häufigkeit von GERD Symptomen mit dem Alter zu (87). Eine Befragung von fast 59.000 Personen in Norwegen zeigte eine Zunahme von Refluxsymptomen mit zunehmendem Alter bei Frauen. Bei Männern zeigte sich dieser Zusammenhang bis zum Alter von 70 Jahren, danach nahm die Häufigkeit von GERD Symptomen wieder ab (59). Eine Zunahme von GERD Symptomen bis zu einem bestimmten Alter und eine darauffolgende abnehmende Häufigkeit zeigte sich auch in zwei auf

Patientendaten basierenden Studien aus Großbritannien und den USA (78), (38). Die Olmsted-County Studie von Locke et al. fand hingegen keinen signifikanten Zusammenhang von Alter und Symptomen (47). Hinsichtlich des Zusammenhangs von Alter und Ösophagitis gab es in der ProGERD Kohorte eine geringe aber signifikante Assoziation von erosiver Refluxerkrankung und höherem Alter (40).

1.3.2. Lebensstil

Verschiedene Lebensstilfaktoren werden im Zusammenhang mit GERD diskutiert. Die Evidenzlage ist allerdings in weiten Bereichen unklar.

Da GERD Symptome häufig postprandial auftreten, haben eine Reihe von Studien den Einfluss der Ernährung auf Refluxbeschwerden untersucht. Eine bereits Mitte der 1970er Jahre in den USA durchgeführte Studie berichtete basierend auf einer Befragung von 1000 Personen eine Zunahme von GERD Beschwerden bei einem höheren Anteil von fettreichen und stark gewürzten Nahrungsmitteln (57). Diese Ergebnisse bestätigten sich aber in späteren Untersuchungen nicht. Eine US-amerikanische populationsbasierte Studie mit über 12.000 Teilnehmern fand keinen Zusammenhang zwischen fettreicher Nahrung und GERD (77). Eine schwedische Studie mit fast 28.000 Teilnehmern konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen verschiedenen Lebensmitteln (Obst/Gemüse, Fisch, Fleisch, Milch, gebratene oder gegrillte Speisen) und Refluxbeschwerden finden (101). Auch eine Untersuchung aus China fand keinen Zusammenhang zwischen Nahrungsmitteln und GERD (94). Widersprüchlich sind auch die Ergebnisse zur Assoziation von Kaffeekonsum und GERD (23). Eine Übersichtsarbeit von Kaltenbach et al. kam dementsprechend zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz für den Zusammenhang von Ernährungsstil und GERD besteht (34).

Bessere Nachweise liegen für den Zusammenhang von Rauchen und Übergewicht als Risikofaktoren für GERD vor. Nilsson et al. führten eine Fall-Kontrollstudie mit 43.000 Teilnehmern zu Lebensstil assoziierten Risikofaktoren von GERD durch und fanden eine Dosis-Wirkungsbeziehung von GERD Symptomen und der Dauer des Rauchens (58). Ein signifikanter Zusammenhang von Rauchen und GERD fand sich auch in anderen großen epidemiologischen Studien (101), (94), (86).

Zum Zusammenhang von Übergewicht und GERD wurden im Rahmen einer Metaanalyse neun relevante populationsbasierte Studien identifiziert (31). In sechs der Studien gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und GERD Symptomen, in sechs von sieben Studien einen signifikanten Zusammenhang von BMI und Ösophagitis, und in acht von neuen Studien einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang von BMI und GERD. Die Odds Ratios für den Zusammenhang von BMI und GERD Symptomen waren 1.43 (95% KI, 1.16-1.78) für Übergewicht (BMI 25-30) und 1.94 (95% KI, 1.47 - 2.57) für Adipositas (BMI > 30).

Eine weitere Metaanalyse berücksichtigte neben populationsbasierten auch klinische Studien, und ermittelte ähnliche Odds Ratios für den Zusammenhang von Übergewicht/ Adipositas und GERD (9). Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit, die bis Juni 2008 veröffentlichte Studien berücksichtigen konnte, fanden sieben Studien mit etwa 200.000 Teilnehmern einen Zusammenhang von BMI und GERD, wohingegen vier Studien mit etwa 4000 Teilnehmern keinen Zusammenhang fanden (23).

1.4. Kosten der Refluxerkrankung

Die Kosten einer Erkrankung können unterteilt werden in direkte und indirekte Kosten. Die direkten Kosten umfassen sämtliche Maßnahmen für Diagnostik und Therapie, die indirekten Kosten setzen sich zusammen aus krankheitsbedingten Produktivitätsverlusten, etwa durch Krankschreibungen.

GERD verursacht aufgrund der hohen Prävalenz und des oft chronischen Krankheitsverlaufs erhebliche Kosten. Nach einer populationsbasierten Studie aus der Schweiz nahmen 38% aller Personen mit GERD regelmäßig Medikamente ein, und 26% hatten wegen der Refluxerkrankung mindestens einen Arztbesuch in den vergangenen 12 Monaten (80). Eine detaillierte Beschreibung der mit GERD assoziierten Kosten für die USA wurde Anfang 2009 von Everhart und Ruhl vorgelegt (20). Danach war GERD in den USA die mit Abstand häufigste gastrointestinale Diagnose im ambulanten Bereich und die häufigste gastrointestinale Entlassungsdiagnose im stationären Bereich. Die fünf teuersten verschreibungspflichtigen Medikamente für gastrointestinale Erkrankungen im Jahr 2004 waren Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die vor allem bei GERD verschrieben werden. Die direkten Kosten durch GERD lagen bei etwa \$12 Milliarden, mit \$7,7 Milliarden hatten Medikamente den größten Anteil an den direkten Krankheitskosten. Die direkten Pro-Kopf Kosten von GERD lagen in den USA bei etwa \$500 pro Jahr (42), (5) (79).

Auch in Deutschland machen die PPI einen großen Teil der GERD Kosten aus. Die Verordnungen von PPI hatten 2007 den größten Anteil an Verordnungen von Magen-Darmmitteln (Abbildung 1). Der Umsatz für PPI lag 2007 bei fast Milliarde Euro, das entspricht 75% des Gesamtumsatzes mit Magen-Darmmitteln (55). Im ambulanten Bereich hatte GERD einen Anteil von 5,4% aller Behandlungsfälle bei Allgemeinmedizinerinnen und Praktischen Ärzten (100).

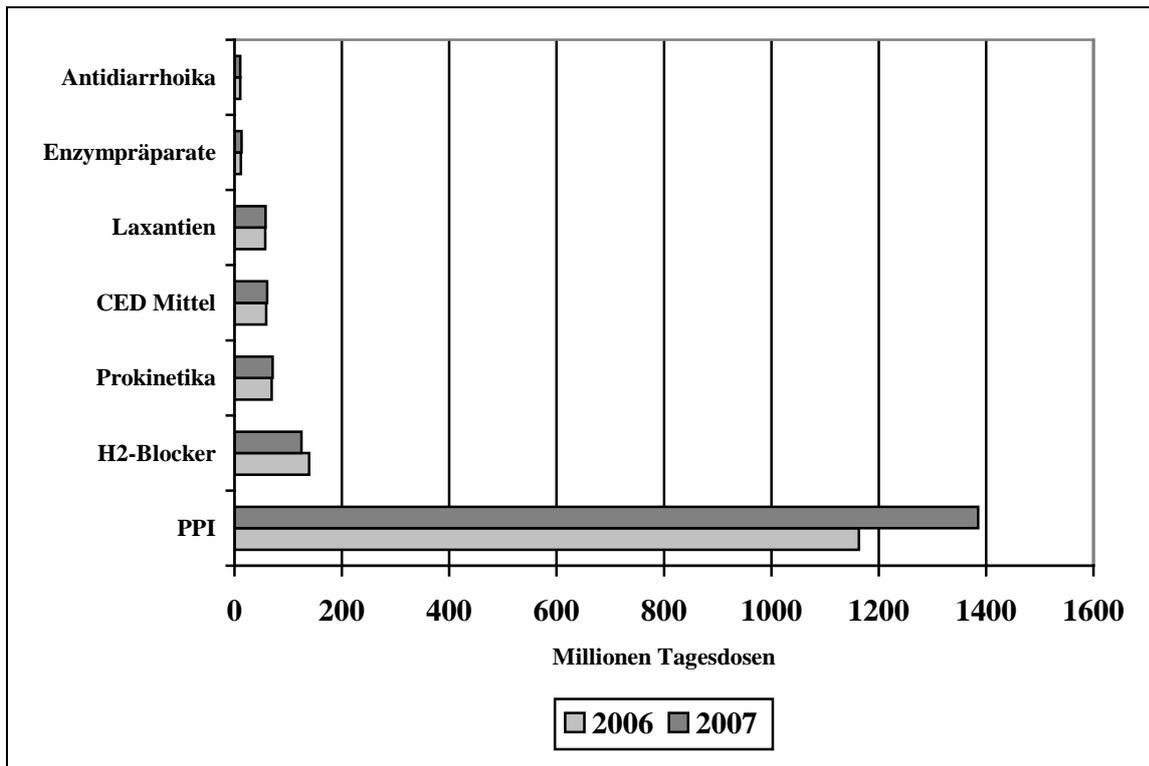


Abbildung 2. Verordnungen von Magen-Darmmitteln 2007 in Millionen Tagesdosen (55)

Hinsichtlich der indirekten Kosten konnte ein systematischer Review zu GERD assoziierten Produktivitätsausfällen acht Studien aus Nordamerika und Europa identifizieren (93). Die durchschnittlichen Fehlzeiten aufgrund von GERD lagen danach zwischen 0,3 und 2,5 Stunden pro Woche. Der Produktivitätsverlust am Arbeitsplatz aufgrund von GERD lag zwischen 2,3 und 14,8 Stunden pro Woche. In einer Studie mit 1000 GERD Patienten war der Produktivitätsverlust bei milden Refluxsymptomen 12%, bei moderaten Refluxsymptomen 40% und bei starken Refluxsymptomen 48% (11). Die gesamten indirekten GERD Kosten in den USA im Jahr 2004 lagen bei etwa \$515 Millionen, was einem Anteil von etwa 5% an den GERD bedingten Krankheitskosten entsprach (20).

2. Relevante Originalarbeiten

2.1. Häufigkeit und patientenbezogene Relevanz der Refluxerkrankung

Aufgrund der bisher vorliegenden Studien liegt die Prävalenz von GERD in westlichen Ländern bei etwa 10-20%. Inwieweit die Häufigkeit nach Geschlecht oder Altersgruppen variiert ist unklar. Für Deutschland liegen keine Angaben zur Häufigkeit von GERD in der Allgemeinbevölkerung vor. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, basierend auf einer repräsentativen Befragung der erwachsenen Bevölkerung die Prävalenz von GERD Symptomen insgesamt und getrennt für Geschlecht und Alter in Deutschland zu ermitteln.

Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany - results from a national survey. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1601-1605.

GERD ist mit einer deutlichen Minderung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung assoziiert. Durch eine Behandlung mit PPI steigt die Lebensqualität der Patienten auf das Niveau der Normpopulation. Im Rahmen der ProGERD Studie konnte gezeigt werden, dass bereits nach zweiwöchiger medikamentöser Therapie eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zu verzeichnen ist (39). Inwieweit diese Verbesserung unter Bedingungen der Routineversorgung langfristig aufrechterhalten werden kann ist unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von GERD Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren zu beschreiben.

Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Leodolter A, Richter K, Stolte M, Vieth M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Health-related Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Under Routine Care. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:662-668.

2.2. Risikofaktoren der Refluxerkrankung

Die Ätiologie von GERD ist derzeit weitgehend unklar. Eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren wird im Zusammenhang mit GERD diskutiert. Hinsichtlich des Lebensstils sind dies insbesondere der Verzehr bestimmter Lebensmittel, Alkoholkonsum, Rauchen, und Übergewicht/ Adipositas. Es gibt es allerdings keinen Konsens, welche spezifischen Lebensmittel mit erhöhtem GERD Risiko einhergehen. Diskutiert werden vor allem fettreiche oder stark gewürzte Speisen, sowie Kaffee und Tee. Im Rahmen des Bundesgesundheits surveys wurden Daten zu einer Reihe von gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und dem Vorliegen von GERD Symptomen erhoben. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Zusammenhänge zwischen verschiedenen gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen, insbesondere dem Ernährungsverhalten, und GERD Symptomen zu beschreiben.

Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux - a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 169-1674.

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien zu Risikofaktoren der Refluxerkrankung hat Risikofaktoren der typischen GERD Symptome Sodbrennen und Regurgitation untersucht (13). Bisherige Studien weisen allerdings darauf hin, dass es zwischen subjektiven Beschwerden wie Schweregrad der Refluxsymptome oder Einschränkungen der Lebensqualität und dem Vorliegen von endoskopisch nachweisbaren Schädigungen der Speiseröhre keine relevanten Zusammenhänge gibt (3), (41). Es ist weitgehend unklar, aufgrund welcher Faktoren die Refluxerkrankung auf symptomatische Beschwerden beschränkt bleibt, oder aber zu einer Refluxösophagitis führt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, Risikofaktoren für das Vorliegen einer erosiven Refluxerkrankung anhand einer großen Patientenkohorte zu untersuchen.

Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. J Clin Epidemiol 2004; 57: 580-589.

Zur Bedeutung von Übergewicht/Adipositas für das Vorliegen einer Refluxösophagitis liegen nur wenige Studien vor, die überwiegend Übergewicht/ Adipositas als Risikofaktor für die erosive Refluxerkrankung ansehen (13). Eine Fall-Kontrollstudie konnte diesen Zusammenhang allerdings nur für Frauen bestätigen (60). Im Rahmen der ProGERD Studie wurde das Vorliegen einer Ösophagitis endoskopisch erfasst und nach Schweregrad klassifiziert anhand des Los-Angeles Systems (52). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas, erosiver Refluxerkrankung sowie GERD Symptomen bei Frauen und Männern zu untersuchen.

Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: Results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. J Gastroenterol and Hepatol 2007; 22: 1728-1731.

2.3. Gesundheitsökonomische Aspekte der Refluxerkrankung

Zu den Pro-Kopf Kosten der Refluxerkrankung und deren Zusammensetzung liegen für Deutschland keine Angaben vor. Der jährliche Arzneimittelreport basierend auf den Daten der Gmünder Ersatzkasse analysiert Verordnungen verschreibungspflichtiger Medikamente, ohne Zuordnung zu bestimmten Diagnosen zuordnen lassen. Zudem fehlen die zur Behandlung der Refluxerkrankung ebenfalls verfügbaren Over-the-counter (OTC) Arzneimittel. Die Morbiditätsanalysen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung berichten die prozentuale Häufigkeit von Diagnosen in Arztpraxen, lassen aber keine Aussagen zu den angefallenen Kosten pro Patient zu. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die direkten und indirekten Krankheitskosten der Refluxerkrankung basierend auf Daten einer großen Patientenkohorte zu ermitteln.

Willich SN, Nocon M, Kulig M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:371-376.

3. Diskussion

3.1. Häufigkeit und patientenbezogene Relevanz der Refluxerkrankung

Nach den vorliegenden Ergebnissen für Deutschland hatten 43% der Befragten Sodbrennen oder Regurgitation. Milde Symptome wurden von 25% der Befragten berichtet, moderate Symptome von 14% und schwere Symptome von 4%. Die Häufigkeit von GERD, definiert als Symptome mindestens moderater Stärke, lag danach im Bereich von 4-18% (62). Vergleichbare Zahlen wurden aus anderen westlichen Ländern berichtet (87), (13).

Die Häufigkeit von GERD war in allen Altersgruppen hoch, es zeigten sich jedoch zunehmende Häufigkeiten moderater oder schwerer Symptome: von 10% in der jüngsten Altersgruppe bis 25% bei den 60-69jährigen und ein leichter Abfall bei Personen ab 70 Jahren. Da die vorliegenden Daten an einer Population im Altersbereich von 18 – 79 Jahren erhoben wurden, konnten keine Aussagen über GERD bei Minderjährigen oder in höheren Altersgruppen getroffen werden.

Refluxsymptome waren bei beiden Geschlechtern häufig. Milde und Moderate Beschwerden wurden etwas häufiger von Männern berichtet, bei den schweren Beschwerden gab es keine Geschlechtsunterschiede. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Studien zur geschlechtsspezifischen Häufigkeit von Refluxsymptomen (13). Abweichende Ergebnisse wurden von der multinationalen DIGEST Studie berichtet, in der Refluxsymptome deutlich häufiger von Männern angegeben wurden (87). Diese höhere Prävalenz wurde in allen im Rahmen der DIGEST Studie berücksichtigten Ländern gefunden, wenn die Assoziation auch nicht in allen Fällen statistisch signifikant war. Die Unterschiede zu anderen Studien könnten darauf basieren, dass verschiedene Definitionen von relevanten GERD Beschwerden benutzt wurden.

Dieses Fehlen einer einheitlichen GERD Definition in epidemiologischen Studien stellt ein erhebliches Problem für die Vergleichbarkeit und die Validität der Ergebnisse dar. Gelegentliche oder schwache Symptome sind sehr häufig, werden allerdings nach den Definitionen von Genval und Montreal nicht als Refluxerkrankung angesehen (12), (92). GERD liegt erst bei Beschwerden vor, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Eine Erfassung der Lebensqualität ist in den Prävalenzstudien jedoch nicht standardmäßig vorgenommen worden. Daher wird als Alternative ein Grenzwert der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere als Indikator für eine reduzierte Lebensqualität benutzt. Die Konsensus Konferenz von Montreal schlägt vor, bei mindestens zweimal wöchentlichen auftretenden milden Symptomen oder bei mindestens einmal wöchentlich auftretenden moderaten oder schweren Symptomen von einer Einschränkung der Lebensqualität auszugehen. Allerdings wird der Evidenzgrad dieser Empfehlung als lediglich mittelgradig beurteilt (92). Dent et al. legten für einen systematischen Review zur Epidemiologie von GERD einen Grenzwert von mindestens wöchentlichen Symptomen fest, ohne eine zusätzliche Angabe des Schweregrades (13). Die DIGEST-Studie berücksichtigte mindestens einmal wöchentlich auftretende Symptome oder Symptome mindestens moderater Stärke, die Olmstead Country Studie hingegen nur das wöchentliche Auftreten, nicht aber den Schweregrad (87), (46). Im Rahmen der populationsbasierten chinesischen Studie von Wang et al. wurden sowohl Häufigkeit als auch Schweregrad erhoben, als relevanter Cut-Off Wert zur Angabe der Prävalenz wurde allerdings ein Summenscore aus beiden Angaben zugrunde gelegt (94).

Für eine einheitliche und vergleichbare Erfassung von Refluxsymptomen im Rahmen von Studien, ist es daher sinnvoll auf validierte Fragebögen zurückzugreifen (88). Ein für den deutschen Sprachraum validiertes Instrument ist der Reflux Disease Questionnaire (RDQ) von Shaw et al (83), (82). Der RDQ lässt sich sowohl in epidemiologischen Studien als auch in

klinischen Studien zur Messung von Symptomveränderungen nach therapeutischen Interventionen einsetzen. Der Fragebogen erfasst sowohl Schweregrad als auch Häufigkeit von Sodbrennen und Regurgitation mittels acht Likert-skaliertes Fragen. Veränderungen der Symptomschwere und -häufigkeit korrelieren signifikant mit Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, und mit der Patientenbeurteilung der Intervention (63).

Der in einer früheren Arbeit beschriebene Anstieg der Lebensqualität nach einer zweiwöchigen Behandlung mit PPI, blieb über einen Zeitraum von fünf Jahren erhalten (39), (65). Dies ließ sich sowohl für die generische als auch die gesundheitspezifische Lebensqualität zeigen. Die Mittelwerte auf den Subskalen des QOLRAD lagen im Bereich von 5.9 (Subskala Ernährung) und 6.4 (Subskala körperliche/ soziale Funktionen) bei einem Maximum von sieben für den bestmöglichen Wert. Nur 3-5% der Patienten berichteten nach fünf Jahren eine klinische relevante Verschlechterung der gesundheitspezifischen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline. Entsprechend zeigte sich, dass die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mit dem SF-36, dauerhaft auf dem Niveau der Normpopulation blieb.

Diese weitgehende Kontrolle von Refluxbeschwerden und den damit assoziierten Einschränkungen der Lebensqualität beruhte offenbar nur zu einem kleineren Teil auf einer Heilung der zugrundeliegenden Erkrankung. Nur 11% der ProGERD Patienten hatte während einer vierjährigen Nachbeobachtungszeit keinerlei GERD Medikamente eingenommen, d.h. für den weitaus größten Teil der GERD Patienten war die Erkrankung chronisch, konnte aber durch entsprechende Medikation in ihren Auswirkungen auf die Lebensqualität kontrolliert werden (67).

Wichtige Einflussfaktoren der Lebensqualität waren die Häufigkeit und der Schweregrad der typischen Refluxsymptome Sodbrennen und Regurgitation, sowie insbesondere das Vorliegen

von nächtlichem Sodbrennen. In der ProGERD Population berichteten 21% der Befragten von regelmäßigen nächtlichen Beschwerden (64). Der Einfluss von nächtlichen Refluxbeschwerden auf die Lebensqualität wurde auch von anderen Studien beschrieben. Danach war die Lebensqualität von Patienten mit überwiegend nächtlichen Refluxsymptomen signifikant niedriger verglichen mit Patienten mit überwiegend tagsüber auftretenden Beschwerden (22). Darüber hinaus berichteten 40% der Betroffenen von Einschränkungen der täglichen Funktionsfähigkeit infolge von nächtlichen Refluxbeschwerden (81). Diskutiert wird, dass Patienten mit vorwiegend nächtlichen Beschwerden von der üblichen morgendlichen Einnahme von PPI zugunsten einer abendlichen oder zweimal täglichen Einnahme abweichen könnten (84), (30). Hierzu liegen allerdings bislang keine randomisiert-kontrollierten Studien vor.

3.2. Risikofaktoren der Refluxerkrankung

Rauchen und Übergewicht/Adipositas gelten als etablierte Risikofaktoren für GERD (13). Dies wird durch die vorliegenden Daten des Bundesgesundheits surveys und der ProGERD Studie bestätigt. Rauchen war mit Refluxsymptomen, dem Vorliegen von erosivem GERD sowie einer Barrett Mukosa assoziiert (40), (68). Bezüglich des Körpergewichts gab es insbesondere bei Personen mit einem BMI ab 35 eine deutliche und signifikante Assoziation mit Sodbrennen oder Regurgitation mindestens moderater Stärke (40). Die ProGERD Studie konnte zudem zeigen, dass bei Patienten mit GERD ein höherer BMI mit häufigerem und stärkerem Sodbrennen und Regurgitation, sowie mit dem Vorliegen von erosivem GERD assoziiert war (68), (66). Der Zusammenhang von Adipositas und Ösophagitis höheren Grades (LA C/D) war bei Frauen deutlicher ausgeprägt als bei Männern. Einen ähnlichen geschlechtsspezifischen Effekt hinsichtlich BMI und Ösophagitis wurde in einer Studie von Nilsson et al. berichtet (60).

Auch Alkoholkonsum war in beiden Untersuchungen sowohl mit der erosiven als auch der nicht erosiven Refluxerkrankung assoziiert. Für den symptomatischen Reflux gab es allerdings nur einen Zusammenhang mit dem Konsum von hochprozentigem Alkohol, nicht jedoch mit Bier oder Wein. Hierzu haben kleinere Studien teilweise abweichende Ergebnisse vorgelegt. Pehl et al fanden, dass Bier und Wein den gastroösophagealen Reflux, erfasst mittels pH-Metrie, im Vergleich mit Wasser sowohl bei gesunden Probanden als auch bei GERD Patienten erhöhten (73), (72). Insgesamt ist der Zusammenhang von GERD mit Alkohol weniger gesichert, als der Zusammenhang mit Rauchen oder Adipositas (13), (34).

Unklar bleibt weiterhin inwieweit GERD durch bestimmte Nahrungsmittel verursacht wird. Detaillierte Angaben zu Ernährungsgewohnheiten wurden im Rahmen der ProGERD Studie nicht erhoben, so dass keine Analysen zum Zusammenhang bestimmter Nahrungsmittel und

Refluxösophagitis durchgeführt werden konnten. Hinsichtlich Sodbrennen und Regurgitation gab es schwache aber signifikante Assoziationen mit dem täglichen Verzehr von Weißbrot und Süßigkeiten, nicht jedoch mit anderen häufig diskutierten Lebensmitteln, wie Kaffee oder Tee (68).

Insgesamt ist die Evidenzlage zur Assoziation von Ernährung und GERD schwach (34). Das US-amerikanische College for Gastroenterology empfiehlt Lebensstilmodifikationen daher lediglich als Ergänzung einer medikamentösen Therapie, nicht jedoch als primäre Therapie (14). Andererseits berichten Patienten häufig von Zusammenhängen zwischen bestimmten Nahrungsmitteln und Refluxsymptomen. In einer Studie von Nebel et al. gaben Patienten mit täglichem Sodbrennen im Durchschnitt 20 Lebensmittel an, die Refluxbeschwerden verursachen, verglichen mit durchschnittlich sechs Lebensmitteln bei Patienten mit selteneren Beschwerden (57). Die in dieser Studie am häufigsten genannten Nahrungsmittel waren fettreiche, gebratene, oder scharf gewürzte Speisen, Orangen und Orangensaft sowie Tomaten. Ähnliche Speisen wurden in einer populationsbasierten Befragung von Refluxpatienten genannt (69). Eine Untersuchung von 16 Internetseiten für Patienten zum Thema GERD ergab, dass alle berücksichtigten Seiten Ratschläge zu Lebensstilmodifikationen beinhalteten, und 13 der 16 Seiten spezielle Empfehlungen zu Nahrungsmitteln gaben (61).

Inwieweit psychosoziale Aspekte eine Rolle in der Entstehung von GERD spielen ist bislang nur unzureichend untersucht. Stress wurde in einer Befragung von GERD Patienten häufig als Auslöser von Refluxbeschwerden genannt (94). Die DIGEST Studie berichtete einen signifikanten Zusammenhang von GERD Symptomen und kritischen Lebensereignissen in den zurückliegenden zwölf Monaten (86). Naliboff et al. fanden anhand einer Stichprobe von 60 GERD Patienten ebenfalls einen Zusammenhang von schwerem und andauerndem Stress und Sodbrennen (56). In einer experimentellen Studie mit 17 Probanden waren

Refluxsymptome mit Stress assoziiert, aber diese Assoziation zeigte sich vor allem bei Personen, die für gastrointestinale Beschwerden sensibel waren (6).

Die Studien zu GERD Risikofaktoren kommen zu heterogenen Ergebnissen. Mögliche Gründe für diese Heterogenität sind Probleme der validen Messung von Einflussfaktoren und Zielparametern sowie inadäquate Studiendesigns.

Während es für die Messung und Kategorisierung der Ösophagitis vergleichsweise einheitliche Standards gibt, wurden für die Definition der nicht-erosiven Refluxerkrankung aufgrund fehlender Standards in epidemiologischen Studien teils unterschiedliche Einteilungen benutzt, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren (siehe hierzu auch Kapitel 4.1) (92), (88). Dies gilt auch für die Messung der diskutierten Risikofaktoren. Während BMI und Rauchverhalten relativ einfach zu erheben sind, ist die Erfassung des Ernährungsverhaltens selbst mit validierten Messinstrumenten in prospektiven Studien aufgrund niedriger Reliabilität problematisch (95), (4). In den vorgelegten Studien zu GERD Risikofaktoren wurden keine detaillierten Ernährungstagebücher benutzt, sondern lediglich zu einem Messzeitpunkt allgemeine Angaben zum Ernährungsverhalten erhoben.

Eine zentrale Limitation der vorliegenden Studien ist das querschnittliche Design, insbesondere hinsichtlich des Einflusses bestimmter Verhaltens- und Ernährungsweisen auf Refluxsymptome. Es ist möglich, dass bestimmte beschwerdeauslösende oder –verstärkende Faktoren gemieden werden, was eine Fehlklassifikation von Refluxpatienten zur Folge hätte. Dieses Problem kann in Längsschnittstudien vermieden werden, allerdings liegen zur Frage der verhaltensbezogener GERD Risikofaktoren keine geeigneten längsschnittlichen Untersuchungen vor.

3.3. Gesundheitsökonomische Aspekte der Refluxerkrankung

In der ProGERD Kohorte lagen die jährlichen Krankheitskosten pro Patient durchschnittlich bei €382, etwa 90% dieser Kosten waren direkte Kosten, davon wurden wiederum 70% durch Medikamente, inklusive OTC Medikamente, verursacht. Die indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeitstage lagen bei etwa 10% (97).

PPI sind die effektivsten Medikamente zur Behandlung der Refluxerkrankung (12), (25), (14). Entsprechend nahmen in der ProGERD Kohorte von allen Patienten mit GERD Medikation 83% PPI (97). Mit Einführung der PPI in den 1990er Jahren zeigt sich ein steigender Anteil von Medikamentkosten an den GERD Gesamtkosten (42), (1). Nach einer Analyse von Daten einer US-amerikanischen Krankenversicherung gab es von 1992 bis 1998 eine Verdreifachung der Ausgaben für GERD Medikamente (5). Im Jahr 1998 wurden in Deutschland 257 Millionen Tagesdosen von PPI verordnet. Bis 2007 hatte sich die Verordnungshäufigkeit um mehr als das 5-fache auf 1385 Millionen Tagesdosen erhöht (55). Dieser Anstieg kann nicht allein durch eine steigende Prävalenz von GERD oder das Ersetzen von H2-Blockern oder Antazida durch PPI erklärt werden. Vermutet wird vielmehr, dass PPI auch außerhalb der indizierten Anwendungsbereiche eingesetzt werden (55), (26).

Der überwiegende Teil der Patienten in der ProGERD Kohorte war langfristig auf die Einnahme von PPI angewiesen (67). Als eine Möglichkeit zur Kostenersparnis bei dauerhafter PPI Einnahme wird die Umstellung von kontinuierlicher auf Bedarfsmedikation diskutiert. Ein systematischer Review zum Vergleich kontinuierlicher und Bedarfsmedikation bei GERD kam zu dem Schluss, dass die Bedarfsmedikation effektiv ist bei Patienten mit nicht-erosiver Refluxerkrankung oder milden Erosionen, nicht jedoch bei Patienten mit schweren Erosionen (70). Szucs et al. verglichen in einer randomisierten Studie GERD Patienten mit kontinuierlicher Medikation mit GERD Patienten mit Bedarfsmedikation und erhoben über

einen Zeitraum von sechs Monaten Refluxsymptome und Ressourcenverbrauch (89). Die Medikamentenkosten waren in der Gruppe mit Bedarfsmedikation erwartungsgemäß signifikant geringer als in der Gruppe mit kontinuierlicher Medikation. Es gab zudem keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf direkte nicht-medikamentöse Kosten, indirekte Kosten und Symptomkontrolle.

Inwieweit chirurgische Verfahren der GERD Behandlung hinsichtlich Effektivität und Kosten eine Alternative zur medikamentösen Behandlung sind, ist unklar. Bisherige Studien fanden, dass chirurgische Verfahren den medikamentösen überlegen oder zumindest gleichwertig waren im Hinblick auf die Kontrolle der typischen GERD Symptome und Lebensqualität, es aber bei einem Teil der Patienten zu Nebenwirkungen kam und langfristig erneut GERD Medikamente eingenommen werden mussten (50), (51), (85). In einer randomisierten britischen Studie wurde neben klinischen Endpunkten auch der Ressourcenverbrauch erhoben. Nach zwölf Monaten berichteten die chirurgisch behandelten Patienten signifikant weniger Symptome und eine höhere Lebensqualität als die medikamentös behandelten Patienten, allerdings bei höheren Kosten. Die zusätzlichen Kosten pro qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) lagen bei 19.000 – 23.000 britischen Pfund (29). Nach einer gesundheitsökonomischen Modellierung hängt die Kosteneffektivität der chirurgischen Refluxtherapie vor allem von ihrer langfristigen Wirksamkeit und der Stabilität der Preise für PPI ab. Sollten die PPI Preise sinken, wäre die Refluxchirurgie nicht kosteneffektiv (19). Sinkende Medikamentenpreise könnten derzeit vor allem durch die zunehmende Verordnung von preiswerteren Generika erreicht werden (55).

Die indirekten Kosten machen nur einen kleinen Teil der Gesamtkosten der GERD Erkrankung aus. Für Deutschland zeigt die Krankheitsartenstatistik des Bundesverbandes der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), dass im Jahr 2007 lediglich ein Promille aller Krankheitstage von AOK Versicherten von GERD verursacht wurden (2). Die Ermittlung

indirekter Krankheitskosten ist allerdings problematisch. Zumeist werden für die indirekten Krankheitskosten die Fehlzeiten aufgrund einer Erkrankung berücksichtigt. Einem systematischen Review von Wahlqvist et al. zufolge war der Produktivitätsverlust durch Refluxbeschwerden während der Arbeitszeit jedoch mit höheren Kosten assoziiert als der Produktivitätsverlust durch Arbeitsunfähigkeitstage (93). Dies hätte bei ausschließlicher Berücksichtigung der Fehltage eine Unterschätzung der tatsächlichen Kosten zur Folge.

Unklar ist ferner die Validität der Umrechnung von krankheitsbedingten Fehlzeiten in monetäre Kosten. In den meisten Studien zum Thema erfolgt die Berechnung aufgrund des Human-Kapital Ansatzes, der die Kosten von Fehlzeiten aufgrund des durchschnittlichen Bruttoeinkommens bemisst (37). Diese Methode führt einerseits zu einer Unterschätzung der Kosten, da nicht-erwerbstätige Personen nicht oder nicht in vollem Umfang berücksichtigt werden. Andererseits überschätzt der Ansatz die Kosten, da Fehlzeiten häufig durch innerbetriebliche Anpassungen ausgeglichen werden können (44), (10), (76). Trotz dieser Limitationen kamen andere Studien zu den Kosten der Refluxerkrankung zu ähnlichen Ergebnissen wie die ProGERD Studie. Dies betrifft insbesondere den relativen Anteil von direkten und indirekten Kosten an den GERD Gesamtkosten (20), (79), (75).

4. Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist eine der häufigsten gastrointestinalen Störungen. Die Prävalenz wird in Nordamerika und Westeuropa auf etwa 10-20% geschätzt. In Deutschland liegt die Häufigkeit von moderaten oder schweren Refluxsymptomen bei 18%. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter an und beträgt in der Alterskategorie der 60-69jährigen 25%. Frauen und Männer sind etwa gleich oft betroffen. Wichtige Risikofaktoren der Refluxerkrankung sind Adipositas und Rauchen. Die Ergebnisse zu den in diesem Kontext diskutierten Ernährungsgewohnheiten sind unklar. Gründe hierfür können methodische Limitationen der vorliegenden Untersuchungen sein, insbesondere querschnittliche Studiendesigns und Mängel bei der validen Erfassung des Ernährungsverhaltens.

Die Lebensqualität von GERD Patienten ist deutlich eingeschränkt, steigt aber durch eine Standarddosierung von PPI auf das Niveau der Normalpopulation. Dieses Niveau bleibt auch unter Bedingungen der Routineversorgung langfristig erhalten. Aufgrund des chronischen Erkrankungsverlaufs ist der überwiegende Teil der GERD Patienten allerdings dauerhaft auf die Einnahme von Medikamenten angewiesen. Dadurch entstehen erhebliche Krankheitskosten. In der ProGERD Kohorte lagen diese Kosten bei €380 pro Patient und Jahr, mit 90% machten die direkten Krankheitskosten, insbesondere die Ausgaben für Medikamente, den größten Teil der Kosten aus.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Agreus L, Borgquist L. The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002;20(5):347-55.
- (2) AOK Bundesverband. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner 2002-2007. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009 [cited 2009 Jul 26]; Available from: URL: www.gbe-bund.de
- (3) Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus: endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Apr;16(4):735-42.
- (4) Basiotis PP, Welsh SO, Cronin FJ, Kelsay JL, Mertz W. Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J Nutr* 1987 Sep;117(9):1638-41.
- (5) Bloom BS, Jayadevappa R, Wahl P, Cacciamanni J. Time trends in cost of caring for people with gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2001 Aug;96(1):64-9.
- (6) Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993 Jan;88(1):11-9.
- (7) Chassany O, Holtmann G, Malagelada J, Gebauer U, Doerfler H, Devault K. Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Jun 1;27(11):1053-70.
- (8) Cheung TK, Wong BC, Lam SK. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia : birth of a 'new' disease? *Drugs* 2008;68(4):399-406.
- (9) Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Nov;101(11):2619-28.
- (10) Currie G, Kerfoot KD, Donaldson C, Macarthur C. Are cost of injury studies useful? *Inj Prev* 2000 Sep;6(3):175-6.
- (11) Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, Wong J, Ofman JJ. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 May 15;17(10):1309-17.
- (12) Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999 Apr 1;44(90002):1S-6.
- (13) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005 May;54(5):710-7.
- (14) DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005 Jan;100(1):190-200.
- (15) Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jan 1;19(1):95-105.

- (16) Dimenas E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;221:8-13.:8-13.
- (17) Eggleston A, Farup C, Meier R. The Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST): design, subjects and methods. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:9-14.
- (18) El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Jan;5(1):17-26.
- (19) Epstein D, Bojke L, Sculpher MJ, The REFLUX trial group. Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost effectiveness study. *BMJ* 2009 Jul 14;339:b2576.
- (20) Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009 Feb;136(2):376-86.
- (21) Fallowfield L. What is quality of life? What is...series. Second Edition. 2009. Hayward Medical Communications.
- (22) Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, et al. The Impact of Nocturnal Symptoms Associated With Gastroesophageal Reflux Disease on Health-Related Quality of Life. *Arch Intern Med* 2001 Jan 8;161(1):45-52.
- (23) Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2009 Apr 14;15(14):1690-701.
- (24) Fock KM, Talley N, Hunt R, Fass R, Nandurkar S, Lam SK, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Apr;19(4):357-67.
- (25) Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Jan;23(1):8-22.
- (26) Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008 Jan 5;336(7634):2-3.
- (27) Gear MW, Wilkinson SP. Open-access upper alimentary endoscopy. *Br J Hosp Med* 1989 May;41(5):438, 440, 442-38, 440, 444.
- (28) Goh KL, Wong HT, Lim CH, Rosaida MS. Time trends in peptic ulcer, erosive reflux oesophagitis, gastric and oesophageal cancers in a multiracial Asian population. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Apr 1;29(7):774-80.
- (29) Grant A, Wileman S, Ramsay C, Bojke L, Epstein D, Sculpher M, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of minimal access surgery amongst people with gastro-oesophageal reflux disease - a UK collaborative study. The REFLUX trial. *Health Technol Assess* 2008 Sep;12(31):1-iv.
- (30) Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 May 15;19(10):1105-10.
- (31) Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005 Aug 2;143(3):199-211.
- (32) Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *The American Journal of Gastroenterology* 1999 Jul;94(7):1782-9.

- (33) Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005 Sep;100(9):1923-8.
- (34) Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006 May 8;166(9):965-71.
- (35) Kaplan-Machlis B, Spiegler GE, Revicki DA. Health-related quality of life in primary care patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 1999 Oct;33(10):1032-6.
- (36) Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis* 1985;38(1):27-36.
- (37) Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996 Nov;10(5):460-6.
- (38) Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001 Sep;18(9):1367-72.
- (39) Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Oct 15;18(8):767-76.
- (40) Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol* 2004 Jun;57(6):580-9.
- (41) Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004 Sep;99(9):1652-6.
- (42) Levin TR, Schmittiel JA, Kunz K, Henning JM, Henke CJ, Colby CJ, et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997 Dec;103(6):520-8.
- (43) Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, Ko CW, Chang HY, Cheng KF, et al. Increasing Prevalence of Erosive Esophagitis Among Taiwanese Aged 40 Years and Above. *J Clin Gastroenterol* 2009 Apr 18.
- (44) Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 1998 Jan;13(1 Pt 1):1-7.
- (45) Lim SL, Goh WT, Lee JM, Ng TP, Ho KY. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: longitudinal study in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jul;20(7):995-1001.
- (46) Locke G, Talley N, Fett S, Zinsmeister A, Melton L. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1448-56.
- (47) Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999 Jun;106(6):642-9.
- (48) Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion* 2003;68(2-3):141-4.
- (49) Louis E, DeLooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Mar;14(3):279-84.
- (50) Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of

- patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008 Sep;57(9):1207-13.
- (51) Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Malm A, et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 2007 Feb;94(2):198-203.
 - (52) Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999 Aug;45(2):172-80.
 - (53) Madisch A, Kulich KR, Malfertheiner P, Ziegler K, Bayerdorffer E, Miehlke S, et al. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany. *Z Gastroenterol* 2003 Dec;41(12):1137-43.
 - (54) Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003 Aug;52(8):1085-9.
 - (55) Mössner J. Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungsreport 2008*. Heidelberg: Springer; 2008. p. 661-90.
 - (56) Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med* 2004 May;66(3):426-34.
 - (57) Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976 Nov;21(11):953-6.
 - (58) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004 Dec;53(12):1730-5.
 - (59) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol* 2004 Nov;39(11):1040-5.
 - (60) Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, Ye W, Lagergren J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol* 2002 Jun;37(6):626-30.
 - (61) Nocon M, Müller-Riemenschneider F. Internet-based Lifestyle Advice for Heartburn Patients. *European Journal of Integrative Medicine* 2009;(in press).
 - (62) Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany--results from a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jun 1;23(11):1601-5.
 - (63) Nocon M, Kulig M, Leodolter A, Malfertheiner P, Willich SN. Validation of the Reflux Disease Questionnaire for a German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Feb;17(2):229-33.
 - (64) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Leodolter A, Meyer-Sabellek W, Stolte M, et al. Nighttime heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease under routine care. *Digestion* 2008;77(2):69-72.
 - (65) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Leodolter A, Richter K, Vieth M, et al. Health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease under routine care: 5-year follow-up results of the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Mar 15;29(6):662-8.
 - (66) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Nov;22(11):1728-31.
 - (67) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care

- results from the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Mar 15;25(6):715-22.
- (68) Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux - a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):169-74.
 - (69) Oliveria SA, Christos PJ, Talley NJ, Dannenberg AJ. Heartburn Risk Factors, Knowledge, and Prevention Strategies: A Population-Based Survey of Individuals With Heartburn. *Arch Intern Med* 1999 Jul 26;159(14):1592-8.
 - (70) Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jul 15;26(2):195-204.
 - (71) Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989 Mar;27(3 Suppl):S217-S232.
 - (72) Pehl C, Wendl B, Pfeiffer A. White wine and beer induce gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jun 1;23(11):1581-6.
 - (73) Pehl C, Wendl B, Pfeiffer A, Schmidt T, Kaess H. Low-proof alcoholic beverages and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1993 Jan;38(1):93-6.
 - (74) Revicki DA, Wood BA M, Maton MD PN, Sorensen MPH S. The Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Health-related Quality of Life. *The American Journal of Medicine* 1998 Mar;104(3):252-8.
 - (75) Rezailashkajani M, Roshandel D, Shafae S, Zali MR. A cost analysis of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in Iran. *Dig Liver Dis* 2008 Jun;40(6):412-7.
 - (76) Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Inj Prev* 2000 Sep;6(3):177-9.
 - (77) Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 1999 Oct;9(7):424-35.
 - (78) Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):751-60.
 - (79) Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002 May;122(5):1500-11.
 - (80) Schwenkglenks M, Marbet UA, Szucs TD. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. *Soz Praventivmed* 2004;49(1):51-61.
 - (81) Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 Jul;98(7):1487-93.
 - (82) Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, et al. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:31.
 - (83) Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001 Jan;96(1):52-7.

- (84) Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y. Rabeprazole 10 mg twice daily is superior to 20 mg once daily for night-time gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jan 1;19(1):113-22.
- (85) Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2331-8.
- (86) Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:29-37.
- (87) Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:20-8.:20-8.
- (88) Stanghellini V, Armstrong D, Monnikes H, Bardhan KD. Do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire? *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Mar 1;19(5):463-79.
- (89) Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost Analysis of Long-Term Treatment of Patients with Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) with Esomeprazole On-Demand Treatment or Esomeprazole Continuous Treatment: An Open, Randomized, Multicenter Study in Switzerland. *Value Health* 2008 Sep 9.
- (90) Talley NJ, Wiklund I. Patient reported outcomes in gastroesophageal reflux disease: an overview of available measures. *Qual Life Res* 2005 Feb;14(1):21-33.
- (91) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007 Nov;45(11):1125-40.
- (92) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1900-20.
- (93) Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jul 15;24(2):259-72.
- (94) Wang JH, Luo JY, Dong L, Gong J, Tong M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. *World J Gastroenterol* 2004 Jun 1;10(11):1647-51.
- (95) Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 Sep;5(5):489-93.
- (96) Wiklund I. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2001 Aug;96(1):46-53.
- (97) Willich SN, Nocon M, Kulig M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb;23(3):371-6.
- (98) Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr;4(4):398-407.
- (99) Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Lam CL, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Sep 15;18(6):595-604.

- (100) Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung. Patienten-Arzt-Panel (ADT-Panel) zur Morbiditätsanalyse. 2008.
- (101) Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):87-95.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Stefan N. Willich für seine Unterstützung und Förderung.

Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift