

# Peptische Störungen

## Teil 1: Refluxkrankheit

Rémy Meier, Michael Steuerwald



### Einleitung

Säurebedingte Störungen umfassen die Reflux- und die Ulkuskrankheit. Während bei der Refluxkrankheit der Rückfluss von saurem Mageninhalt die wesentliche Komponente in der Pathogenese darstellt, sind bei der Ulkuskrankheit neben der Säure der *Helicobacter pylori* (H.p.) sowie die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mitbeteiligt.

In den letzten Jahren haben die Refluxkrankheit zugenommen und die peptischen Ulzerationen abgenommen. Die Ursache der Zunahme der Refluxkrankheit ist nicht ganz klar. Lebensstil, Ernährungsverhalten und die vermehrte Übergewichtigkeit können eine Rolle spielen. Das Auftreten der Ulzera hat einerseits durch die Abnahme der *Helicobacter*-Infektion und der Therapie des H.p. abgenommen und andererseits durch den vermehrten Gebrauch von NSAR, insbesondere bei älteren Patienten, zugenommen. Das Ziel dieser Übersicht ist es, das Management der Refluxkrankheit (Teil 1) und der Ulkuskrankheit (Teil 2) nach dem heutigen Wissen zusammenzufassen.

### Refluxkrankheit

Die Refluxkrankheit ist eine häufige gastrointestinale Erkrankung. In der westlichen Hemisphäre haben über 40% der Erwachsenen mindestens einmal im Monat Sodbrennen, und ca. 10% haben wöchentlich Refluxsymptome. Obwohl der Reflux häufig ist, liegt die Prävalenz der ulzerösen Ösophagitis nur bei etwa 5%. Die Refluxkrankheit kommt in jeder Altersklasse vor, wobei sie bei älteren Personen zunimmt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [1, 2]. Patienten mit einer Refluxkrankheit leiden oft stark an ihren Beschwerden. Die Lebensqualität ist mit oder ohne vorliegende Ösophagitis eingeschränkt [3–5]. Die Refluxkrankheit beeinflusst auch die Gesundheitskosten. Häufige Arztbesuche, teure Abklärungen und medikamentöse Therapien sowie Arbeitsausfälle sind kostenwirksam [6].

### Pathophysiologie

Der Refluxkrankheit liegen verschiedene Mechanismen zugrunde, wobei der Funktion des distalen Ösophagussphinkters die grösste Bedeutung zukommt. Die Effizienz der Refluxbarriere hängt vom Ruhedruck und der Länge des distalen Ösophagussphinkters sowie von dessen korrekter anatomischer Lage ab [2]. Eine Hiatushernie begünstigt die Refluxkrankheit.

Magensäure kann in die Speiseröhre zurückfliessen, wenn spontane, nicht durch den Schluckakt bedingte Erschlaffungen des distalen Ösophagussphinkters auftreten oder der Sphinkterdruck reduziert ist [2]. Fettreiche Mahlzeiten, Alkohol und gewisse Medikamente können ebenfalls eine Relaxation des distalen Ösophagussphinkters begünstigen. Im weiteren spielt bei der Pathogenese der Refluxkrankheit eine primäre oder sekundäre gestörte Motorik des tubulären Ösophagus eine Rolle, welche dazu führt, dass das Refluxat länger in der Speiseröhre liegen bleibt. Die Refluxkrankheit wird auch durch ein abgeschwächtes Reinigungs- und Neutralisationsvermögen von saurem Reflux infolge einer verminderten Speichel- oder Bikarbonatsekretion begünstigt [2, 7].

Es ist bekannt, dass die Refluxsymptome durch den Kontakt von Säure und Pepsin mit der Ösophagusschleimhaut entstehen. Die Häufigkeit der Symptome korreliert direkt mit der Zeit eines pH < 4. Der Schweregrad der Ösophagitis ist direkt proportional mit der Dauer des Säurekontaktes [8, 9].

### Klinik

Als typische Beschwerden werden Sodbrennen (retrosternales Brennen) und Aufstossen von Säure angegeben. Diese Beschwerden beweisen aber nicht das Vorliegen einer Ösophagitis. Bei weniger als der Hälfte der Patienten mit den typischen Symptomen kann endoskopisch eine Ösophagitis nachgewiesen werden [10]. Diese Entität wird heute auch als «NERD» (non-erosive reflux disease) bezeichnet. Das Fehlen von Symptomen schliesst eine Ösophagitis nicht aus. Neben den typischen Refluxbeschwerden kön-

PD Dr. Rémy Meier  
Abt. für Gastroenterologie,  
Hepatology und Klinische  
Ernährung  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4410 Liestal

[remy.meier@ksli.ch](mailto:remy.meier@ksli.ch)

nen auch atypische Symptome auftreten, zu welchen Angina-pectoris-ähnliche Brustschmerzen, Heiserkeit, posteriore Laryngitis, nächtliches, nicht allergisches Asthma oder rezidivierende Pneumonien infolge von Aspiration gehören.

Das Vorliegen von Alarmsymptomen wie Dysphagie, Odynophagie oder Bluterbrechen ist Ausdruck einer Komplikation der Refluxkrankheit oder einer anderen zugrundeliegenden Ätiologie (z.B. Ösophagusvarizen, Tumor).

Die Refluxkrankheit kann zu erosiven oder ulzerativen Ösophagitiden führen, die gelegentlich zu Blutungen oder selten zu peptischen Stenosen führen können.

Ein weiteres Problem besteht in der Umwandlung des Plattenepithels in ein spezialisiertes Zylinderepithel, das sogenannte Barrett-Epithel [2]. Der Barrett-Ösophagus hat ein erhöhtes Karzinomrisiko. Die Inzidenz des Barrett-Karzinoms (Adenokarzinom) hat in den letzten drei Jahrzehnten vor allem bei weissen Männern zugenommen [11, 12]. Die Häufigkeit des Auftretens eines Barrett-Karzinoms wurde aber in der Vergangenheit etwas überschätzt. Neue Daten zeigen eine Inzidenz über die gesamte Lebenszeit von etwa 0,5% für ein Karzinom, wenn histologisch ein Barrett-Ösophagus vorliegt [13]. Die kumulative Karzinominzidenz ist bei schwerer Dysplasie signifikant höher als bei leichter Dysplasie [14].

Ein kontroverses Thema ist die Bedeutung des *Helicobacter pylori* bei der Refluxkrankheit. Labenz und Mitarbeiter zeigten 1997 eine signifikante Zunahme der Refluxkrankheit nach einer

H.p.-Eradikation [15]. Zwei neuere Studien untersuchten die Refluxrezidivrate nach der H.p.-Therapie. Die eine Untersuchung fand eine signifikant höhere Refluxrate in der H.p.-positiven Gruppe als in der H.p.-negativen Gruppe [16]. Die andere Studie mit einer höheren Fallzahl konnte aber keinen Unterschied bezüglich des *Helicobacter-pylori*-Status aufzeigen [17]. Heute wird bei einem positiven H.p.-Nachweis meistens eine Eradikationstherapie durchgeführt, da der Patient dadurch wahrscheinlich mehr Vorteile als Nachteile hat.

## Diagnostik

Bei einer typischen Anamnese und bei jüngeren Patienten ohne Alarmsymptome muss primär nicht weiter abgeklärt werden. Eine empirische Therapie kann ohne weiteres begonnen werden. Bei jüngeren Patienten ohne Alarmsymptome hat sich die Probetherapie mit einem Protonenpumpen-Hemmer (PPI) als nützlich erwiesen. Die Symptombefreiung hat eine hohe prädiktive Aussagekraft [18].

Wenn atypische Beschwerden, Zweifel an der Diagnose, kein Ansprechen auf eine Probetherapie oder Alarmsymptome vorliegen, dann sind weitere Abklärungen sicher indiziert. Bei diesen Untersuchungen geht es nicht nur darum, die Refluxkrankheit zu bestätigen, sondern auch den Schweregrad der Krankheit zu erfassen und mögliche andere Krankheiten wie beispielsweise eine Ulkus- oder biliäre Krankheit auszuschliessen.

**Tabelle 1. Einteilung der endoskopischen Veränderung einer Refluxösophagitis.**

Savary-Miller		Los-Angeles-Klassifikation	
Grad	endoskopische Veränderungen	Grad	
I	einzelne, nicht konfluierende Erosionen	A	eine oder mehrere Mukosa-Läsionen, nicht länger als 5 mm, von denen sich keine zur benachbarten Mukosafalte ausbreitet
II	longitudinale, konfluierende, nicht die gesamte Zirkumferenz umfassende Erosionen	B	eine oder mehrere Mukosa-Läsionen, länger als 5 mm, von denen sich keine zur benachbarten Mukosafalte ausbreitet
III	longitudinale, konfluierende, die gesamte Zirkumferenz	C	eine oder mehrere Mukosa-Läsionen, die sich über eine oder mehrere Mukosafalten hinweg ausbreiten, aber weniger als 75% der Zirkumferenz einnehmen
IVa	eine oder mehrere ösophageale Ulzerationen in der Übergangszone, die von Strikturen oder Metaplasien begleitet sein können	D	Mukosa-Läsionen, die mindestens 75% der Zirkumferenz einnehmen
IVb	Strikturen, aber ohne Hinweis auf Erosionen oder Ulzerationen		

Die endoskopische Untersuchung stellt heute klar den ersten Schritt dar. Die Diagnose kann rasch gestellt und der Schweregrad der Schleimhautschädigung erfasst werden. Die Klassifizierung der Refluxgrade nach Savary-Miller oder der Los-Angeles-Gradierung sind in Tabelle 1 dargestellt. Im weiteren können mit der Endoskopie Komplikationen (z.B. Strikturen, Barrett-Ösophagus) oder andere Pathologien (z.B. Divertikel, Tumoren) festgestellt werden.

Biopsien helfen bei der Diagnose der Refluxkrankheit nicht wesentlich weiter. Bei einem Barrett-Ösophagus können sie aber die Diagnose bestätigen und den Dysplasie-Grad erfassen.

Der Goldstandard zum Nachweis von pathologischem Reflux ist die ambulant durchgeführte 24-Stunden-pH-Metrie. Ein gastro-ösophagealer Reflux wird als Absinken des intra-ösophagealen pH-Wertes  $<4$  über einen definierten Zeitraum pro 24 Stunden definiert [19]. Die Ösophagus-Manometrie nimmt in der Diagnostik der Refluxkrankheit eine nur untergeordnete Rolle ein, weil die Refluxkrankheit mit dieser Methode nicht mit genügender Empfindlichkeit nachgewiesen werden kann. Die Untersuchung ist aber wichtig zur Lokalisation des unteren Ösophagusphinkters. Erst bei einer geplanten Refluxoperation ist die Manometrie zum Nachweis oder Ausschluss von Störungen der Ösophagusmotilität von Bedeutung.

## Therapie

Das primäre Ziel bei der Behandlung der Refluxkrankheit ist die Beschwerdefreiheit und bei der Refluxösophagitis die Heilung der Epitheldefekte und das Verhindern von Komplikationen.

Bei der Refluxkrankheit gibt es bis heute – ausser zum Teil mit der Refluxoperation – keine kurative Therapie. Die Krankheit kann nur kontrolliert werden. Die Refluxkrankheit ist charakterisiert durch wiederholte Rezidive und erfordert häufig eine Langzeittherapie.

Allgemein lohnt es sich, gewisse Modifikationen des Lebensstils zu empfehlen, obwohl bis heute nicht gezeigt wurde, dass diese wesentlich hilfreich sind [10]. Die häufig empfohlene Gewichtsreduktion macht sicher Sinn, da allgemeine gewichtsbedingte Probleme reduziert werden. Bei der Refluxkrankheit sind die Daten des Übergewichts und der Gewichtsabnahme äusserst kontrovers [20]. Sinnvoll ist das Weglassen von üppigen, fettigen Mahlzeiten und dass man sich nach einer Mahlzeit, insbesondere am Abend, nicht gleich hinlegt. Um mechanisch den Reflux zu vermindern, kann eine Erhöhung des Oberkörpers beim Schlafen hilfreich sein. Diätische Ratschläge können im

Verzicht von Pfefferminz, Schokolade, fettreichen Mahlzeiten, Zitrus Säften, Kaffee und Alkohol sein, da diese den Sphinkterdruck senken können [21, 22]. Verschiedene Medikamente wie Kalziumblocker, Anticholinergika, Diazepam oder Theophyllin können ebenfalls einen negativen Einfluss auf den Sphinkterschluss haben.

## Medikamentöse Therapien

Es ist klar gezeigt worden, dass die Beeinflussung der Beschwerden und die Abheilung der Ösophagitis vor allem vom Mass der Säurehemmung abhängen.

Antazida sind wenig wirksam und schlecht untersucht [23]. Dies gilt auch für die Kombination Alginat und Antazida. Wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zeigten eine bessere Wirkung auf das Sodbrennen gegenüber Plazebo [24, 25].

In kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit der niedrig dosierten  $H_2$ -Antagonisten untersucht. Es hat sich gezeigt, dass diese Therapie kurzfristig das Sodbrennen signifikant gegenüber Plazebo verbessern konnte [26, 27]. Eine säureneutralisierende (Antazida) oder eine säurehemmende Therapie (niedrig dosierte  $H_2$ -Antagonisten) sind bezüglich Sodbrennen in etwa 60–70% wirksam. Die Differenz ist aber gering. Beide wirken signifikant besser als Plazebo. Antazida wirken rasch, aber nur kurze Zeit, die  $H_2$ -Antagonisten wirken langsamer, dafür aber länger.

Die wirksamste, aber auch teuerste Therapie sind die Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Zudem sind sie sehr sicher, auch bei einer Verabreichung über 11 Jahre [28]. Die Heilung und die Abheilungszeit einer Ösophagitis hängt vom Zeitanteil mit einem Magen-pH  $>4$  ab. PPI können eine Refluxkrankheit in über 90% heilen. Standarddosen der verschiedenen PPI zeigen vergleichbare Heilungs- und Remissionsraten [29–39]. Für die Abheilung einer erosiven Ösophagitis innerhalb von acht Wochen waren in einigen vergleichenden Studien Omeprazol (40 mg/Tag) besser als Omeprazol (20 mg/Tag) oder Lansoprazol (30 mg/Tag). Leider waren die Resultate in verschiedenen Studien aber nicht konstant. Ein Vorteil von Esomeprazol gegenüber Omeprazol oder Lansoprazol wurde nur bei der schweren Ösophagitis (LA-Klassifikation C und D) gezeigt [32]. Die Wahl eines PPI hängt heute vor allem vom Preis und dem Interaktionsprofil ab.

## Chirurgische Therapie

Die Refluxchirurgie zeigte bei erfahrenen Chirurgen Erfolgsraten zwischen 85–90%. Ei-

nige Patienten benötigen aber im Verlauf der Zeit wiederum eine säurehemmende Therapie [40–43]. Heute wird die laparoskopische Technik bevorzugt. Das wichtigste bei der Entscheidung zur Chirurgie ist die Selektion der Patienten. Eine operative Korrektur zum Verhindern des Reflux kann bei nicht beherrschbaren extraösophagealen Refluxkomplikationen, bei Versagen einer anerkannten medikamentösen Therapie, bei rezidivierenden oder schweren Blutungen aus Erosionen oder Ulzerationen sowie bei einem grossen Wunsch des Patienten nach einer nicht medikamentösen Therapie, in Kenntnis der Komplikationen und Risiken, erwogen werden. In etwa 5–10% sind Komplikationen zu erwarten [42]. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 0,1–0,3%. Zurzeit gibt es keine Beweise, dass die Operation gegenüber einer PPI-Therapie über längere Zeit besser ist [44]. Im weiteren ist zu beachten, dass mit einer Antirefluxoperation das Barrett-Epithel nicht beeinflusst wird und das Risiko für ein Adenokarzinom bestehen bleibt [45]. Dies gilt aber auch für die Therapie mit einem PPI.

## Behandlungsstrategien bei der Refluxkrankheit

Die Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Beschwerden, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten.

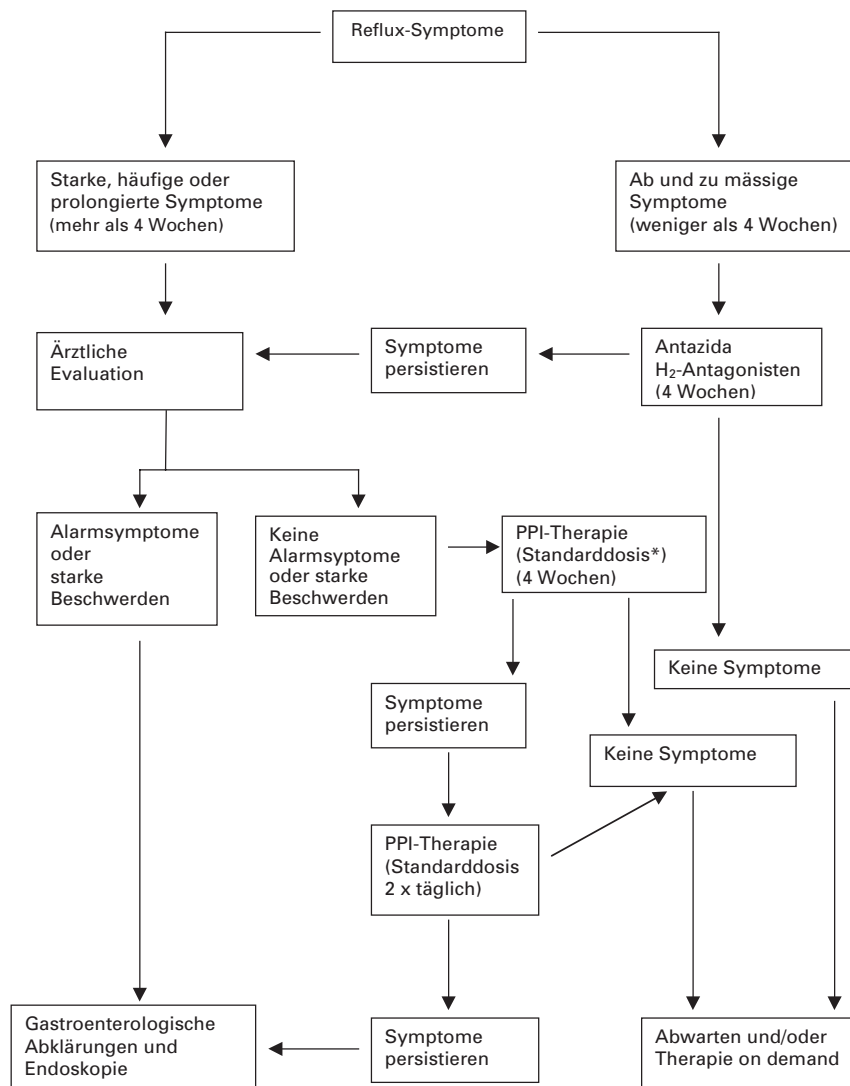
Die schwierigste Entscheidung ist der Zeitpunkt der Endoskopie [46].

Bei jüngeren Erwachsenen ohne Alarmsymptome wie Dysphagie, Anämie oder Gewichtsverlust kann primär auf eine Endoskopie verzichtet und eine Probetherapie mit einem PPI über vier Wochen versucht werden, wenn der Patient über längere Zeit stärkere Beschwerden hat. Bei Patienten mit milden Symptomen, welche nur ab und zu auftreten, kann ein Versuch mit Antazida oder einem H<sub>2</sub>-Antagonisten gemacht werden.

Je nach Verlauf kann das Prozedere nach dem Alogarithmus in Abbildung 1 angewandt werden [47–49].

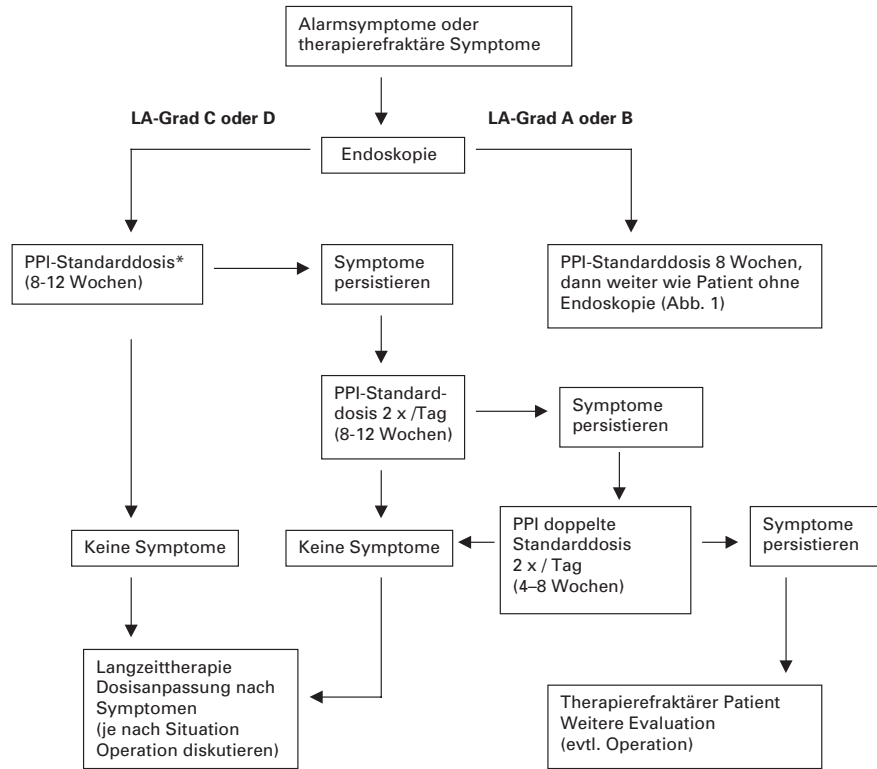
Über 45jährige Patienten sowie solche, die Alarmsymptome haben, sollten vor einer Therapie endoskopisch abgeklärt werden. Die

**Abbildung 1.**  
Abklärung ohne primäre Endoskopie [47–49].  
\* Esomeprazol (40 mg),  
Lansoprazol (30 mg),  
Omeprazol (20 mg),  
Pantoprazol (40 mg),  
Rabeprazol (20 mg)  
[alphabetische Reihenfolge].



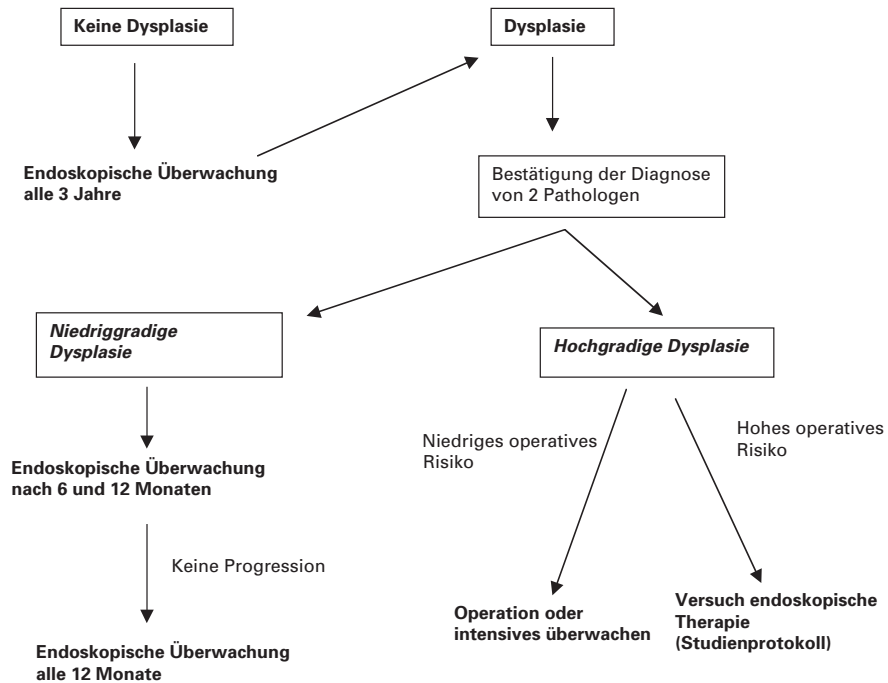
**Abbildung 2.**

Abklärung mit primärer Endoskopie [50].  
 \* Esomeprazol (40 mg),  
 Lansoprazol (30 mg),  
 Omeprazol (20 mg),  
 Pantoprazol (40 mg),  
 Rabeprazol (20 mg)  
 [alphabetische Reihenfolge].



**Abbildung 3.**

Management Barrett-Ösophagus (adaptiert nach Spechler und Mitarbeiter [54]).



Endoskopie ermöglicht, den Schweregrad der Refluxösophagitis zu bestimmen sowie eine Komplikation, einen Barrett-Ösophagus oder ein Malignom auszuschliessen. Das Management bei Patienten, welche endoskopiert werden, ist in Abbildung 2 dargestellt [50]. Nur wenige Patienten sind resistent auf eine Therapie mit PPI. Bei solchen Patienten sollte die Effektivität der Säuresuppression und der

Therapie mit einer 24-Stunden-Magen-pH-Metrie überprüft werden. Komplikationen der Refluxkrankheit wie Strikturen oder Stenosen werden endoskopisch dilatiert, unter Weiterführung der PPI-Therapie. Beim Vorliegen eines Barrett-Ösophagus wird wegen des erhöhten Karzinomrisikos eine endoskopische und histologische Überwachung vorgeschlagen. Zurzeit ist aber das

Intervall zwischen den Endoskopien unklar. Eine Endoskopie alle Jahre wird vorgeschlagen [13]. Der Abklärungsgang beim Barrett-Ösophagus ist in Abbildung 3 zusammengefasst. Die endoskopischen Therapieverfahren beim Barrett-Ösophagus sind immer noch im Experimentalstadium. Solche Therapien sollten nur in kontrollierten Studien durchgeführt werden. Die bis heute publizierten Resultate rechtfertigen noch keine offene Therapie. Da die Resultate einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation widersprüchlich sind, sind wir der Meinung, dass man bei Patienten, bei denen der *Helicobacter* gesucht wurde und positiv ist, ihn eradizieren sollte.

## Quintessenz

- Typische Refluxbeschwerden sind Sodbrennen und Aufstossen von Säure, bei weniger als 50% der Patienten mit diesen Beschwerden findet man aber endoskopisch eine Ösophagitis.
- Bei typischen Beschwerden bei jungen Patienten ohne Alarmsymptome (Dysphagie, Odynophagie oder Bluterbrechen) kann primär auf eine Abklärung verzichtet und eine empirische Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) versucht werden. Wenn die Behandlung nicht zum Erfolg führt oder wenn Alarmsymptome vorliegen, ist eine endoskopische Abklärung der erste Schritt.
- Eine pH-Metrie kann hilfreich sein bei atypischen Beschwerden oder chronischem unerklärtem Husten.
- Das primäre Ziel bei der Behandlung der Refluxkrankheit ist die Beschwerdefreiheit und bei der Ösophagitis die Abheilung der Epitheldefekte.
- Die Therapie der Wahl sind heute PPI (alle sind in etwa gleich wirksam). Da die Refluxkrankheit eine chronische Krankheit darstellt, ist häufig eine Langzeittherapie erforderlich. Diese kann als Dauertherapie mit einem PPI oder H<sub>2</sub>-Antagonisten versucht oder mit einem PPI nach Beschwerden (on demand) durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen ist bei jungen Patienten auch eine Fundoplikatio eine therapeutische Option.

## Langzeittherapie

Da nach einer Abheilung der Refluxösophagitis der natürliche Verlauf der Erkrankung sich nicht ändert, ist die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv gross. Aus diesem Grunde ist in vielen Fällen eine Dauertherapie mit einem PPI oder H<sub>2</sub>-Antagonisten notwendig.

Liegen lange, rezidivfreie Intervalle vor und es kommt nur selten zu Rückfällen, dann hat sich heute eine intermittierende Therapie (on demand) mit einem PPI bewährt [37, 51, 52]. Damit wird jeweils nur die neue Krankheitsepisode behandelt.

Falls die Beschwerden aber kurz nach Absetzen der Medikamente erneut auftreten oder wenn von vornherein eine schwere Form vorliegt, dann ist eine Langzeittherapie mit einem PPI einzuleiten [10, 38, 39]. Mit der Zeit kann dann versucht werden, die Dosis zu reduzieren. Eventuell kann der Versuch mit einem H<sub>2</sub>-Antagonisten (Step-down-Management) gemacht werden. Es wurde gezeigt, dass dieses Step-down-Prinzip bei vielen Patienten effektiv ist und die Kosten reduziert, ohne die Lebensqualität zu verschlechtern [53].

Die medikamentöse Langzeittherapie ist bei älteren Patienten, insbesondere mit erhöhtem Operationsrisiko, die beste Therapieoption. Bei jüngeren Patienten kann die Entscheidung zu einer medikamentösen Langzeittherapie mit häufigen Rezidiven schwierig sein. Hier könnte die Operation eine kostengünstige Alternative zur Behandlung mit den PPI sein. Da aber die Datenlage zurzeit immer noch ungenügend ist, kann eine abschliessende Empfehlung nicht gegeben werden, so dass sich hier das weitere Vorgehen mehr an pragmatischen Aspekten wie z.B. dem Wunsch des Patienten ausrichten soll [10, 41, 44].

## Literatur

- 1 Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13.
- 2 Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Sleisenger MH, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Klein S, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1998. p. 498-514.
- 3 Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl 2):81-5.
- 4 Wiklund I, Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. *The European Study Group. Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:19-27.
- 5 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;14:279-84.
- 6 Wahlqvist P, Carlsson J, Wiklund I, Ståhlhammar NO, et al. *Med Dec Making* 1999;19:532.
- 7 Katzka DA, Rustgi AK. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Med Clin North Am* 2000;84:1137-61.
- 8 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
- 9 Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Symptoms and disease severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(Suppl 201):62-8.
- 10 Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the genval workshop report. *Gut* 1999; 44(Suppl 2):S1-16.
- 11 Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123: 461-7.



- 12 Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
- 13 Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
- 14 Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.
- 15 Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1142-7.
- 16 Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
- 17 Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
- 18 Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998;115:42-9.
- 19 Cohen S, Parkmen HP. Diseases of the esophagus. In: Cecil RL, Goldman L, Bennet JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2000. p. 658-68.
- 20 Kjellin A, Ramel S, Rössner S, et al. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047-51.
- 21 Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, et al. The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:483-6.
- 22 Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633-6.
- 23 Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:401-6.
- 24 Lanza FL, Smith V, Page-Castell JA, et al. Effectiveness of foaming antacid in relieving induced heartburn. *South Med J* 1986;79:327-30.
- 25 Stanciu C, Bennett JR. Algininate-antacid in the reduction of gastro-oesophageal reflux. *Lancet* 1974;1:109-11.
- 26 Pappa KA, Gooch WM, Buaron K, et al. Low-dose ranitidine for the relief of heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:459-65.
- 27 Ciociola AA, Pappa K, Sirgo MA. Nonprescription doses of ranitidine are effective in the relief of episodic heartburn. *Am J Ther* 2001;8:399-408.
- 28 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- 29 Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
- 30 Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
- 31 Castell DO, Richter JE, Robinson M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1749-57.
- 32 Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83.
- 33 Howden CW, Ballard ED, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis. *Clin Drug Invest* 2002;22:99-109.
- 34 Eissele R, Gatz G, Hole U. Pantoprazole 40 mg and Esomeprazole 40 mg show equivalent healing rates in patients with GERD. *GUT* 2002;51(Suppl 3):A165.
- 35 Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1729-36.
- 36 Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
- 37 Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-54.
- 38 Lauritsen K, Junghard O, Eklund S. Esomeprazole 20 mg compared with lansoprazole 15 mg for maintenance therapy in patients with healed reflux esophagitis. Presented at the World Congress of Gastroenterology, Bangkok, 2002. L.B. 034.
- 39 Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34.
- 40 Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a US community. *Am J Med* 2002; in press.
- 41 Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: following-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8.
- 42 Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1994;220:472-81.
- 43 Rantanen TK, Halme TV, Luostarinen ME, et al. The long-term results of open antireflux surgery in a community-based health care centre. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1777-81.
- 44 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
- 45 Ye W, Chow Wh, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-93.
- 46 Dent J. The role of the specialist in the diagnosis and short- and long-term care of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(Suppl 8):S22-6.
- 47 Vivian EM, Thompson MA. Pharmacologic strategies for treating gastroesophageal reflux disease. *Clin Ther* 2002;22:654-72.
- 48 Fendrick AM. Management of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease: a primary care perspective. *Am J Gastroenterol* 2001;96(Suppl 8):S29-33.
- 49 Fendrick AM, Berardi RR. Therapeutic options for GERD: what's the correct approach? *J Am Pharm Assoc* 2000;40(Suppl 1):S52-3.
- 50 Kahrilas PJ. Strategies for medical management of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:775-91.
- 51 Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999;318:502-7.
- 52 Lind T, Havelund T, Lundell L. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
- 53 Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-100.
- 54 Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-42.