

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

DISSERTATION

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gastroösophagealer Refluxerkrankung

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Marc Nocon
aus Dortmund

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. N. Willich

2. Prof. Dr. P. Malfertheiner

3. Prof. Dr. A. Leodolter

Datum der Promotion: 13. Februar 2006

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) unter „usual care“ Bedingungen über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Insgesamt wurden 6215 Patienten mit GERD in die Studie eingeschlossen und vier bis acht Wochen mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt. Danach begann die Beobachtungsphase, in der keine weiteren Vorgaben zur Behandlung gemacht wurden. Die Lebensqualität wurde mit dem Short Form 36 (SF-36) und dem Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) zu Studienbeginn, nach zwei Wochen und im Anschluss daran einmal jährlich erhoben.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Lebensqualität von Patienten mit GERD im Vergleich zur Normpopulation deutlich eingeschränkt war. Nach zweiwöchiger Behandlung mit einem PPI stieg die Lebensqualität deutlich in allen gemessenen Bereichen. Nach 12 und 24 Monaten lag die Lebensqualität unter den Werten unmittelbar nach der Behandlungsphase, aber noch immer deutlich über den Ausgangswerten. Die Verbesserung der Lebensqualität war vor allem abhängig von einer Verbesserung der Symptome.

Mit dem krankheitsspezifischen Messinstrument QOLRAD konnte die Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten genauer erfasst werden als mit dem SF-36. Daher sollte bei Studien zur Lebensqualität bei GERD, insbesondere wenn Therapieeffekte gemessen werden sollen, möglichst ein krankheitsspezifisches Messinstrument zum Einsatz kommen.

Schlagwörter: gastroösophageale Refluxerkrankung, Sodbrennen, Lebensqualität, SF-36, QOLRAD, ProGERD

Abstract

The aim of this study is to analyse the health-related quality of life in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) under routine over a period of two years.

6215 patients with physician diagnosed GERD have been recruited. All patients received treatment with a proton pump inhibitor for four to eight weeks. Afterwards they entered the follow-up, and their treatment is at the discretion of their physicians. Quality of life was assessed with the questionnaires Short Form 36 (SF-36) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) at baseline, two weeks, and after one and two years.

At baseline, quality of life in patients with GERD was lower than in the norm population. After two weeks treatment with PPI, quality of life improved in all dimensions. After 12 and 24 months, quality of life was lower than after two weeks, but significantly better than at baseline. The improvement of quality of life was particularly correlated with symptom improvement.

Changes in quality of life could be more accurately described with the QOLRAD than with the SF-36. Therefore, studies on health related quality of life in GERD patients should include a disease specific questionnaire.

Keywords: gastro-esophageal reflux disease, heartburn, quality of life, SF-36, QOLRAD, ProGERD

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. M. Kulig und Herrn Professor Dr. S.N. Willich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

ABKÜRZUNGEN

BMI	Body Mass Index
ERD	Erosive Reflux Disease (erosive Refluxerkrankung)
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxerkrankung)
H. pylori	Helicobacter pylori
LA	Los Angeles [Klassifikation]
NERD	Non-erosive Reflux Disease (nicht-erosive Refluxerkrankung)
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nicht steroidale Antiphlogistika)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ProGERD	Progression of Gastroesophageal Disease Study
QOLRAD	Quality of Life in Reflux and Dyspepsia [Fragebogen]
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
SF-36	Short Form 36 [Fragebogen]
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorgansation)

INHALT

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	ÜBERBLICK GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXERKRANKUNG	1
1.1.1	GERD: PRÄVALENZ	2
1.1.2	GERD: PATHOPHYSIOLOGIE UND SYMPTOME	4
1.1.3	GERD: DIAGNOSE	5
1.1.4	GERD: RISIKOFAKTOREN	7
1.1.5	GERD: KOMPLIKATIONEN	9
1.1.6	GERD: THERAPIE	11
1.2	GERD: LEBENSQUALITÄT	12
1.2.1	ÜBERBLICK: GESUNDHEITSSPEZIFISCHE LEBENSQUALITÄT	12
1.2.2	LEBENSQUALITÄT BEI GERD	14
1.3	FRAGESTELLUNGEN	17
2	<u>METHODEN</u>	18
2.1	STUDIENZIELE	18
2.2	STUDIENPOPULATION	19
2.3	STUDIENDESIGN	20
2.4	UNTERSUCHUNGEN UND FRAGEBÖGEN	22
2.5	DATENERFASSUNG UND STATISTIK	25
3	<u>ERGEBNISSE</u>	27
3.1	RÜCKLAUFQUOTEN	27
3.2	DIE PROGERD POPULATION ZU STUDIENBEGINN	27
3.3	DIE GERD SYMPTOME BEI STUDIENBEGINN	29
3.4	DIE ENTWICKLUNG DER LEBENSQUALITÄT	31
3.4.1	SF-36	31
3.4.2	QOLRAD	32
3.5	EINFLUSSFAKTOREN DER LEBENSQUALITÄT ZU BASELINE	33

3.5.1	SF-36	33
3.5.2	QOLRAD	40
3.6	DIE VERÄNDERUNG DER LEBENSQUALITÄT VON BASELINE ZU JAHR 2	45
3.6.1	SF-36	45
3.6.2	QOLRAD	52
3.7	RESPONDER VERSUS NON-RESPONDER	57
3.7.1	SF-36	57
3.7.2	QOLRAD	62
4	<u>DISKUSSION</u>	64
4.1	DIE ENTWICKLUNG DER LEBENSQUALITÄT	64
4.1.1	SF-36	64
4.1.2	QOLRAD	68
4.2	DIE EINFLUSSFAKTOREN DER LEBENSQUALITÄT	70
4.2.1	SF-36 BASELINE	70
4.2.2	QOLRAD BASELINE	72
4.2.3	EINFLUSSFAKTOREN DER VERÄNDERUNG VON SF-36 UND QOLRAD	73
4.2.4	RESPONDER	74
4.3	LIMITATIONEN	76
4.3.1	STUDIENPOPULATION UND MISSING VALUES	76
4.3.2	GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT	77
4.4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	79

1 Einleitung

1.1 Überblick gastroösophageale Refluxerkrankung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zählt zu den häufigen Gesundheitsstörungen. Die Prävalenz liegt in westlichen Ländern zwischen 10% und 20%. Die Symptome der Erkrankung treten teilweise noch häufiger auf [Dent, 05]. GERD resultiert aus dem Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre. Hauptsymptome sind Sodbrennen und saures Aufstoßen.

Aus medizinischer Sicht ist in den vergangenen Jahren insbesondere der Übergang von chronischer Refluxerkrankung zum Barrett Ösophagus und zu Adenokarzinomen der Speiseröhre diskutiert worden. Diese Tumorart weist sehr hohe Zuwachsraten auf und ist mit einer schlechten Prognose verbunden [Fennerty, 03]. Allerdings ist die Prävalenz noch immer sehr niedrig, weswegen für Patienten die Auswirkungen der Refluxerkrankung auf die Lebensqualität eine wichtigere Rolle spielt.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Lebensqualität durch GERD im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt ist [Kulig, 03]. In der folgenden Arbeit soll die Entwicklung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit GERD unter Bedingungen der Routineversorgung über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren beschrieben werden. Der Schwerpunkt der Analyse liegt auf den Einflussfaktoren der Lebensqualität.

1.1.1 GERD: Prävalenz

Hinsichtlich der Häufigkeit von GERD assoziierten Symptomen gibt es deutliche Schwankungen. Ein systematischer Review schätzt die Prävalenz von zumindest wöchentlichem Sodbrennen oder saurem Aufstoßen auf 10 - 20% in westlichen Ländern [Dent, 05]. Louis et al. fanden in einer zufälligen Stichprobe von 2000 Personen eine Häufigkeit von Sodbrennen von 11% [Louis, 02]. Ähnliche Zahlen wurden in einer großen populationsbezogenen norwegischen Studie gefunden [Nilsson, 04b]. In einer von Valle et al. untersuchten Kohorte lag die wöchentliche Häufigkeit von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei nur 5% [Valle, 99].

Zum Teil sind die Differenzen in diesen Ergebnissen auf Unterschiede in den Populationen zurückzuführen. So bestand die von Valle et al. untersuchte Population aus italienischen Fabrikarbeitern und Hospitalangestellten, was möglicherweise zu einer Unterschätzung der Prävalenz im Vergleich zur Normalbevölkerung führt. Es bestehen darüber hinaus regionale Unterschiede in der Prävalenz von Sodbrennen und saurem Aufstoßen. Im Rahmen der DIGEST- Studie wurden über 5000 zufällig ausgewählte Erwachsene aus verschiedenen Ländern zu gastrointestinalen Beschwerden befragt. Die drei-Monats-Prävalenz von Sodbrennen reichte dabei von 5% in der Schweiz bis zu 22% in den USA. Ähnlich deutliche Unterschiede ergaben sich für das saure Aufstoßen (Abbildung 1) [Stanghellini, 99]. In ostasiatischen Ländern liegt die Häufigkeit von GERD Symptomen deutlich unter der in Europa beziehungsweise Nordamerika [Dent, 05; Fock, 04], [Wong, 03]. Es gibt allerdings Hinweise auf einen Anstieg der Prävalenz. Eine Studie von Chang et al. zum symptomatischen und erosiven GERD in Taiwan berichtet von einer Prävalenz, die der in westlichen Ländern vergleichbar ist [Chang, 97]. Es wird vermutet, dass ein zunehmend westlicher Lebensstil hierfür verantwortlich sein könnte [Yeh, 97].

Darüber hinaus unterscheiden sich die einzelnen Studien hinsichtlich der Methodik der Befragung und der Wortwahl. Carlsson et al. weisen darauf hin, dass eine bildhafte Beschreibung der Symptome wie „a burning feeling behind the breastbone“ für viele Patienten verständlicher ist als der Begriff „heartburn“ und zu anderen Häufigkeitsangaben führt [Carlsson, 98]. Einem systematischen Review verschiedener Prävalenzstudien zufolge, sind solche methodischen Differenzen der Hauptgrund für die unterschiedlichen Ergebnisse zur Häufigkeit der Refluxerkrankung [Heading, 99].

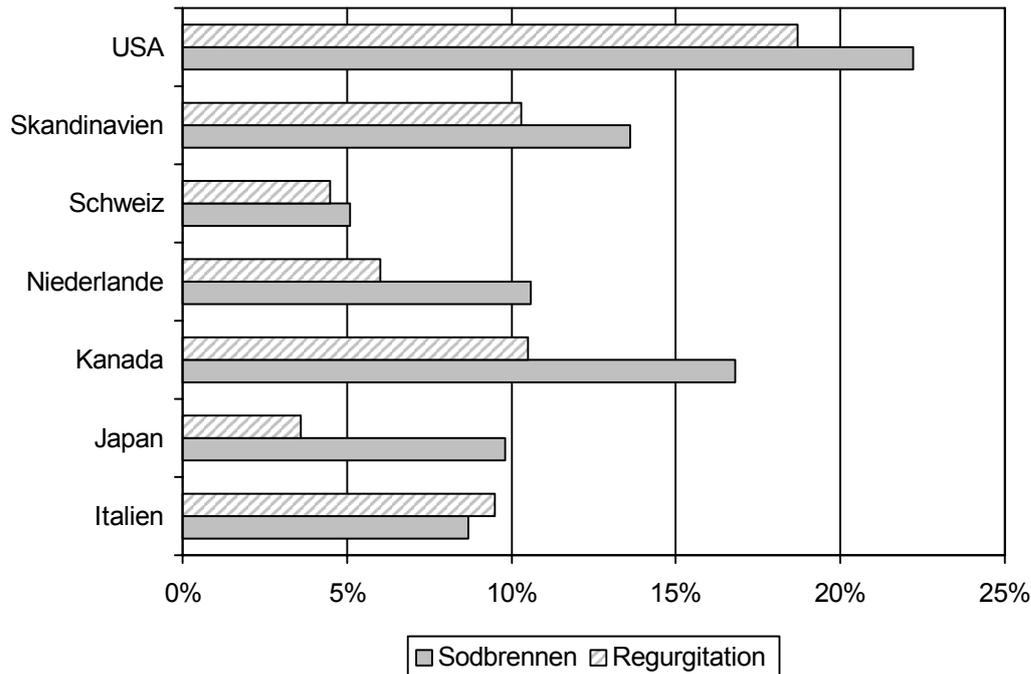


Abbildung 1 Drei-Monats Prävalenz von Sodbrennen und Regurgitation [Stanghellini, 99]

Ob die Häufigkeit von GERD in den vergangenen Jahren zugenommen hat ist unklar. Indizien dafür sind der wachsende Bevölkerungsanteil mit Adipositas, einem Risikofaktor für GERD, sowie die steigende Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus, für das der Barrett Ösophagus ein wesentlicher Risikofaktor ist [Nandurkar, 00]. In einer retrospektiven Studie aus Niederlanden zeigte sich eine Verdopplung der Patienten mit Ösophagitis zwischen 1992 und 2001. Parallel haben sich die Verkäufe säurereduzierender Medikamente im gleichen Zeitraum verdoppelt [Loffeld, 03]. Aussagekräftigere Daten zur Entwicklung der Prävalenz von GERD liegen allerdings bislang nicht vor [Shaheen, 03]. Zur Zahl der Neuerkrankungen liegen nur wenige Studienergebnisse vor. Danach ist die Inzidenzrate von GERD bei 4.5 bis 5.5 pro 1000 Personenjahren [Dent, 05]. Trotz der verbleibenden Unklarheiten hinsichtlich der exakten Prävalenz und Inzidenz, ist GERD eine der häufigsten Erkrankungen im ambulanten Bereich [Shaheen, 03], [Johanson, 01].

Mit der hohen Prävalenz und der meist chronischen Form der Erkrankung sind auch beträchtliche Kosten verbunden. In den USA verursachte GERD 1998 Kosten in Höhe von etwa \$10 Milliarden. Fast zweidrittel dieser Summe entfielen auf Ausgaben für Medikamente [Sandler, 02]. Die jährlichen direkten Kosten pro GERD Patient lagen bei \$471 [Levin, 97].

1.1.2 GERD: Pathophysiologie und Symptome

Gastroösophagealer Reflux ist auch bei gesunden Personen ein häufiges Phänomen. Bei diesem nicht-pathologischen Reflux fließt die Magensäure beziehungsweise der Mageninhalt zurück in den Ösophagus. Die Peristaltik drückt den Säurereflux wieder in den Magen. Die restliche im Ösophagus verbleibende Säure wird durch die Speichelflüssigkeit neutralisiert [Kahrilas, 03]. Bei GERD fließt Mageninhalt durch den unteren Ösophagussphinkter in die Speiseröhre zurück, was zu Beschwerden oder Schädigungen der Speiseröhre (Ösophagitis) führt. Bei den meisten Patienten ist der distale Ösophagus über längere Zeit der Magensäure ausgesetzt. Je länger die Säure im Ösophagus verbleibt, desto schwerer ist in der Regel die Krankheit. Bei einer Minderheit von Patienten kann aber auch ein normales Niveau von Magensäure Refluxsymptome auslösen [Dent, 99e]. Die drei wichtigsten Mechanismen, die diesem Prozess zugrunde liegen, sind eine Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters, ein zu geringer Muskeltonus oder eine anatomische Komplikation verursacht beispielsweise durch eine Hiatushernie. Als weitere ätiologische Faktoren werden eine eingeschränkte Widerstandskraft der Ösophagusschleimhaut und eine verzögerte Leerung des Magens genannt [Kahrilas, 03].

Hauptsymptome der Refluxerkrankung sind Sodbrennen und Aufstoßen von Mageninhalt. Sodbrennen wird als brennendes Gefühl hinter dem Brustbein beschrieben [Nandurkar, 00]. Darüber hinaus können aber eine Reihe weiterer Symptome auftreten, wie chronischer Husten, Asthma, Heiserkeit, nicht-kardiale Brustschmerzen oder Schädigungen des Zahnschmelzes (Tabelle 1) [Jaspersen, 03], [de Caestecker, 01].

Tabelle 1 Symptome der Refluxerkrankung

Brust	Pulmonal	Oral	Hals	Ohr
Sodbrennen	Asthma	Schädigung der Zähne	Heiserkeit	Ohrenscherzen
Regurgitation	Husten	Zahnfleisch-entzündung	Laryngitis	
Brustschmerzen	Aspiration		Globusgefühl	
Schluckstörungen				

1.1.3 GERD: Diagnose

Die Untersuchung der Refluxerkrankung wird durch inkonsistente Definitionen der Erkrankung und eingeschränkte diagnostische Methoden erschwert [Haque, 00]. Das American College of Gastroenterology definiert GERD als: “chronic symptoms or mucosal damage produced by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus” [DeVault, 99]. Ein etwas anderer Schwerpunkt wird in der Definition des Genval Workshops zur Refluxerkrankung gelegt. Danach ist GERD das Risiko physischer Komplikationen durch gastroösophagealen Reflux oder die klinisch relevante Einschränkung der Lebensqualität durch refluxassoziierte Symptome [Dent, 99d]. Zu einer einfacheren Definition kam die Asia-Pacific Konsensuskonferenz: GERD ist eine Erkrankung, bei der Mageninhalt wiederholt in den Ösophagus aufsteigt und dadurch Sodbrennen und andere Beschwerden verursacht [Fock, 04].

Für die Diagnose der Refluxerkrankung gibt es keinen Goldstandard. Die derzeit üblichen objektiven Diagnoseverfahren sind die Endoskopie und die pH- Aufzeichnung. Beide Verfahren sind aufwändig und kostspielig, was gegen ihren Routineeinsatz zur GERD Diagnose spricht. Mit der endoskopischen Untersuchung der Speiseröhre können Läsionen durch den Säurereflux festgestellt werden. Allerdings weisen bis zu 70% der Patienten mit Refluxsymptomen in ambulanter Behandlung keine Erosionen der Speiseröhre auf, was die Sensitivität des Verfahrens entsprechend beeinträchtigt [Lind, 97]. Darüber hinaus gibt es keinen Zusammenhang zwischen Ösophagitis und dem Schweregrad der Refluxsymptome beziehungsweise deren Dauer [Locke, 03]. Bei der pH- Aufzeichnung wird die Magensäure im Ösophagus mittels einer Sonde über einen Zeitraum von 18 bis 24 Stunden gemessen. Eine Refluxepisode liegt bei einem mittleren pH- Wert unter 4 vor [Ergun, 96]. Ein wesentliches Problem dieses Verfahrens ist, dass

es keinen absoluten pH- Grenzwert gibt, der einen pathologischen Zustand kennzeichnet [Richter, 03]. Gerade bei Patienten mit nicht-erosivem Reflux, die auch nicht durch Endoskopien diagnostiziert werden können, ist das Verfahren nur mäßig sensitiv [van Herwaarden, 00]. Zudem korreliert die Menge an Säurereflux im Ösophagus nur schwach mit dem erlebten Schweregrad der Symptome [Shaheen, 03].

Angesichts dieser Schwierigkeiten ist der Protonenpumpeninhibitoren (PPI)- Test als alternative Diagnosemethode vorgeschlagen worden [Richter, 03]. PPI können innerhalb von 7 bis 14 Tagen den Säurereflux in den Ösophagus deutlich senken. Potentielle GERD Patienten erhalten eine hohe PPI Dosis. Aus einer Verbesserung der Symptomatik wird auf eine zugrunde liegende GERD Erkrankung geschlossen. Diese Methode ist verglichen mit der Endoskopie oder der pH- Aufzeichnung praktikabler und deutlich günstiger [Fass, 99]. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges – und damit auch der Diagnose – ist jedoch eine valide Erfassung der Symptome notwendig. Zu diesem Zweck wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe verschiedener Patientenfragebögen entwickelt [Stanghellini, 04], [Manterola, 02], [Shaw, 01], [Locke, 94].

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit nicht-erosiver Refluxerkrankung und des hohen Aufwandes objektiver Diagnosemethoden werden im Rahmen von Studien zur Refluxerkrankung in der Regel Patientenfragebögen oder Patienten-Selbstauskünfte eingesetzt. Im Zentrum stehen dabei meist die häufigsten Symptome Sodbrennen und Aufstoßen von Mageninhalt.

1.1.4 GERD: Risikofaktoren

Patienten geben häufig bestimmte Nahrungsmittel, etwa besonders fettreiche oder stark gewürzte Speisen, Rauchen oder Alkoholkonsum als auslösende Faktoren für Refluxsymptome an [Kahrilas, 03], [Oliveria, 99]. Die Ergebnisse aus Studien zum Einfluss des Lebensstils auf die Entstehung einer Refluxerkrankung zeigen allerdings ein uneinheitliches Bild. So kam der Genval Workshop zu dem Ergebnis, dass Faktoren wie Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum entgegen weit verbreiteter Ansichten keine dominante Rolle bei der GERD Pathogenese spielen [Dent, 99c]. In einer großen norwegischen Studie wurden hingegen Rauchen und Tafelsalz als Risikofaktoren für Refluxsymptome identifiziert, wohingegen Alkohol oder Kaffee keine Rolle spielten [Nilsson, 04a].

Bezüglich der Rolle von Übergewicht auf Refluxsymptome und Ösophagitis gibt es ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse. Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Ösophagitis zeigen [Dent, 05], [Labenz, 04], [el Serag, 02]. Eine schwedische Fall-Kontroll Studie fand einen solchen Zusammenhang allerdings nur für Frauen [Nilsson, 02]. Hinsichtlich der Symptome haben Lagergren et al. in einer großen Querschnittstudie keine Assoziation zwischen Body Mass Index (BMI) und Refluxsymptomen gefunden [Lagergren, 00]. In einer neuseeländischen Geburtskohortenstudie wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Symptomen festgestellt [Talley, 04]. Murray et al. stellten hingegen einen deutlichen Zusammenhang zwischen BMI und der Häufigkeit von Refluxsymptomen fest. In einer Stichprobe von über 10.000 Patienten erhöhte Übergewicht die Wahrscheinlichkeit von Sodbrennen und Aufstoßen um das dreifache [Murray, 03]. Nilsson et al. berichten vergleichbare Ergebnisse, aber mit einem deutlicheren Zusammenhang zwischen BMI und Refluxsymptomen bei Frauen [Nilsson, 03]. Die NHANES Studie kam zu dem Ergebnis, dass Übergewicht ein Risikofaktor für Krankenhausaufenthalte aufgrund von GERD ist [Ruhl, 99].

Sehr deutlich ist der Zusammenhang zwischen Adipositas und der Entstehung von Hiatushernien. Letztere wiederum sind ein Risikofaktor für Ösophagitis [Wilson, 99]. Hiatushernien treten häufig bei Patienten mit GERD auf, insbesondere bei den schwereren Erscheinungsformen [Sonnenberg, 99]. Durch die Verlagerung von Teilen des Magens in den Brustraum verschiebt sich die Speiseröhrenmündung. Dadurch wird

der Verschlussmechanismus der Speiseröhre beeinträchtigt und es kommt zum Reflux [Richter, 99].

Eine häufige Ursache für Refluxsymptome, insbesondere Sodbrennen, ist eine Schwangerschaft. Hintergrund ist ein hormonell ausgelöster, reduzierter Druck des unteren Ösophagussphinkters. Mechanische Faktoren wie erhöhter Druck aus dem Bauchraum scheinen hingegen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Etwa zweidrittel aller Schwangeren leiden an Sodbrennen, das allerdings in der Regel nach der Schwangerschaft nicht mehr auftritt [Baron, 92].

Widersprüchliche Ergebnisse gibt es zur Rolle einer *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Infektion. Einige Autoren sehen darin einen kausalen Faktor bei der Entstehung einer Refluxerkrankung und empfehlen eine Eradikationstherapie, andere sehen in *H. pylori* eher einen protektiven Faktor [Gerards, 01]. Allerdings sind die meisten Patienten mit GERD nicht mit *H. pylori* infiziert und eine Eradikation hat keinen Effekt auf die Heilung oder das Risiko eines Rückfalls [Malfertheiner, 05], [Dent, 99b].

Verschiedene Medikamente gelten als Risikofaktoren einer Refluxerkrankung. Hierzu zählen Neuroleptika, Antidepressiva, Sedativa, Prostaglandine oder Betablocker und nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAID). Ursächlich sind vor allem Wirkungen der Medikamente auf die Magenentleerung und den Druck des unteren Ösophagussphinkters. NSAID können darüber hinaus die Widerstandskraft der Schleimhaut beeinträchtigen [Kahrilas, 03].

Inwieweit Geschlecht und Alter als Risikofaktoren der Refluxerkrankung anzusehen sind ist unklar. Hinsichtlich des Geschlechts wurde in den meisten Studien kein Zusammenhang zu GERD festgestellt [Dent, 05]. In den Studien von Nilsson et al. hatten Frauen hingegen ein erhöhtes Risiko für Ösophagitis und GERD Symptome [Nilsson, 03], [Nilsson, 02]. Auch bezüglich der Beziehung von Alter und GERD gibt es keine eindeutigen Ergebnisse. Die Studienergebnisse deuten auf einen leichten aber signifikanten Anstieg der GERD Symptome mit dem Alter hin [Dent, 05], [Nilsson, 04b], [Johanson, 01]. Locke et al fanden eine deutliche Risikoerhöhung für Patienten, in deren Familie bereits GERD aufgetreten war, was auf mögliche genetische Einflussfaktoren hinweist [Locke, 99]. Auch die unterschiedliche Häufigkeit von GERD

in verschiedenen ethnischen Gruppen ist ein Indiz für vererbliche Ursachen der Erkrankung [Fock, 04].

1.1.5 GERD: Komplikationen

Die Komplikationen der Refluxerkrankung reichen von Entzündungen der Schleimhaut bis zu Karzinomen der Speiseröhre. Entzündungen der Schleimhaut sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit chronischer GERD. Etwa 30% der Patienten mit GERD Symptomen weisen solche Erosionen auf [Lind, 97]. Aus klinischer Sicht ist allerdings kaum vorherzusagen, bei welchen Patienten es zu einer erosiven Refluxerkrankung kommt, da es nur schwache Zusammenhänge mit Dauer oder Häufigkeit der Symptome gibt [Kulig, 04], [Voutilainen, 00], [Venables, 97]. Unklar ist auch die Progression von milden zu schweren Erosionen. Bisherige Ergebnisse deuten darauf hin, dass solche Veränderungen eher selten sind. Offenbar wird der endgültige Schweregrad der Ösophagitis meist schon in einem frühen Krankheitsstadium erreicht [Garrido, 03].

Ulzera und Strikturen sind weitere GERD Komplikationen. Ulzera sind tiefergehende Schädigungen der Schleimhaut als Erosionen und können Blutungen verursachen. Etwa 2-3% der Patienten mit Ösophagitis entwickeln Ulzera. Strikturen sind mit etwa 10% häufiger [Johanson, 00]. Strikturen entstehen durch die Entwicklung von Narbengewebe und verursachen als Hauptsymptom Schluckbeschwerden [Fennerty, 03].

Eine wichtige Komplikation der Refluxerkrankung ist die Umwandlung des normalen Plattenepithels der Speiseröhre in spezialisiertes Zylinderepithel, der sogenannten Barrett Schleimhaut [Coppola, 99]. Es wird geschätzt, dass etwa 10% der Patienten mit chronischem GERD eine Barrett Schleimhaut aufweisen [Lieberman, 97]. Zugleich gibt es Hinweise, dass viele dieser Fälle unentdeckt bleiben. Cameron et al. fanden bei Autopsien eine Barrett Prävalenz von 0.4%, zehnmal mehr als die klinisch diagnostizierten Fälle [Cameron, 90]. Gerson et al. berichten von einer sehr hohen Prävalenz von 25% in asymptomatischen männlichen, über 50jährigen Patienten eines Veteranenkrankenhauses [Gerson, 02]. Die Barrett Schleimhaut gilt als Vorläuferläsion des Adenokarzinoms der distalen Speiseröhre. Das Risiko für diese Erkrankung ist bei Patienten mit Barrett im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa um das 30fache erhöht. In etwa 90% der Fälle entsteht das Adenokarzinom in der Barrett Schleimhaut.

Karzinome des Ösophagus werden oft erst in einem späten Stadium diagnostiziert, was eine hohe Mortalitätsrate zur Folge hat [Shaheen, 02].

In den vergangenen drei Jahrzehnten ist die Inzidenz des Adenokarzinoms in verschiedenen westlichen Ländern angestiegen [Bareiss, 02]. In den USA ist die Zuwachsrate höher als die aller anderen Tumorarten. Auch in Deutschland zeigt sich eine zwar niedrigere aber dennoch deutliche Zunahme. Die Inzidenz liegt bei 6.8 Fällen pro 100.000 Männer. Frauen sind mit 0.8 Fällen pro 100.000 deutlich seltener betroffen [Bollschweiler, 00]. Die Mortalität ist in den vergangenen 20 Jahren bei Männern ebenfalls angestiegen. Die Mortalitätsrate für Deutschland ist zwischen 1992 und 1997 von 7.4 Fällen pro 100.000 auf 8.1 Fälle pro 100.000 gestiegen, für Frauen gibt es in diesem Zeitraum keinen Anstieg [Bollschweiler, 01]. Insgesamt unterscheidet sich die Überlebensrate von Barrett Patienten jedoch kaum von der der Normalbevölkerung [Eckardt, 01]. Dies ist auf die mit 0.5% pro Jahr niedrige absolute Inzidenz von Adenokarzinomen zurückzuführen. Adenokarzinome sind somit eine seltene Krebsform, deren Inzidenz jedoch ansteigt [Shaheen, 00].

1.1.6 GERD: Therapie

Therapieziele bei der Refluxerkrankung sind vor allem die bleibende Abheilung der Ösophagitis und die Kontrolle der Symptome. Obwohl Veränderungen des Lebensstils zu den verbreiteten Therapieempfehlungen bei GERD zählen, ist ein wissenschaftlicher Beleg für die Effektivität solcher Maßnahmen bislang nicht erbracht. Entsprechend spielen Veränderungen des Lebensstils, wie etwa spezielle Diäten, bei der Behandlung von GERD eine untergeordnete Rolle [Fock, 04], [Dent, 99a]. Auch die Wirksamkeit von Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten auf die Erkrankung ist umstritten [Fraser-Moodie, 99], [Kjellin, 96].

Daher wird in der Regel eine medikamentöse Therapie zur Behandlung eingesetzt. PPI sind sowohl bei erosiver als auch bei nicht-erosiver GERD mit einer Heilungsrate von ca. 90% die effektivsten Mittel [Savarino, 04], [Moss, 03]. Diese Medikamente hemmen die Bildung der Magensäure und verhindern somit einen Rückfluss der Säure in die Speiseröhre. Damit lassen sich die Symptome kontrollieren und Schädigungen der Speiseröhre abheilen. Da aber die eigentlichen Ursachen der Refluxerkrankung nicht beseitigt werden, kommt es nach Absetzen der Therapie häufig wieder zu Beschwerden. GERD ist daher für viele Patienten eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss [Hetzel, 88].

Aus diesem Grund sind in den vergangenen Jahren verschieden operative Verfahren (weiter-)entwickelt worden, die nicht nur eine symptomatische, sondern eine ursächliche Therapie versprechen. Standard ist die Fundoplicatio, die meist in der minimal-invasiven Variante durchgeführt wird. Dabei wird der Magenfundus wie eine Manschette um den Mageneingang gelegt und fixiert. Dadurch wird der Rückfluss von Magensäure reduziert [Haringsma, 03]. Weitere Methoden sind die Hochfrequenztherapie oder die Injektion von Polymeren. Die derzeit verfügbaren chirurgischen Verfahren sind aber hinsichtlich der wichtigsten Parameter wie Heilungsraten, Vermeidung von Komplikationen, Nebenwirkungen und Kosten den medikamentösen Therapien nicht überlegen [Spechler, 03]. Üblicherweise wird daher zunächst eine medikamentöse Therapie der Refluxerkrankung vorgenommen [Holscher, 04].

1.2 GERD: Lebensqualität

1.2.1 Überblick: Gesundheitsspezifische Lebensqualität

Lebensqualität ist ein intuitiv verständliches Konzept, dessen Operationalisierung aber zu erheblichen Problemen führt. Im Alltagsverständnis umfasst das Verständnis von Lebensqualität ganz verschiedene Bereiche wie Wohnqualität, Arbeitszufriedenheit oder zwischenmenschliche Beziehungen. Als Gegenstand wissenschaftlicher Forschung wurde Lebensqualität vor allem in der Ökonomie als Beschreibung von materiellem und sozialem Wohlstand benutzt. In den letzten 20 Jahren hat die Frage nach der Lebensqualität aber auch in der Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen [Muldoon, 98]. Ein Hintergrund für diese Entwicklung ist eine veränderte Auffassung von Gesundheit, die nicht mehr nur Aspekte wie Lebenserwartung oder Symptomfreiheit berücksichtigt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Gesundheit sehr umfassend als einen Zustand vollkommenen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens (World Health Organization 1948). Das Ziel medizinischer Behandlungen wird damit deutlich über die bloße Abwesenheit physischer Störungen ausgeweitet. Das britische National Institute for Clinical Excellence legt seinen Therapieempfehlungen explizit nach Lebensqualität adjustierte Lebensjahre zugrunde [Rawlins, 04].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die teilweise eingeschränkte Aussagekraft physiologischer Parameter. Dies gilt sowohl für die Diagnosestellung - wie im Falle der gastroösophagealen Refluxerkrankung - als auch für die Patienten, für die die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein zentrales Ergebnis medizinischer Behandlungen ist [Sherbourne, 99]. Die Selbsteinschätzung von Patienten hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes hat somit in der Beurteilung von Erkrankungen und Therapien zunehmend an Bedeutung gewonnen [Gralnek, 01], [Sanders, 98]. Dementsprechend nennen Kirshner et al. drei wesentliche Einsatzbereiche von Lebensqualitätsskalen:

- i. als diskriminativer Index, mit dem Patientengruppen hinsichtlich ihrer Lebensqualität unterschieden werden können;
- ii. als prädiktiver Index, mit dem Patientengruppen nach dem zu erwartenden Einfluss auf die Lebensqualität bestimmten Interventionen zugeordnet werden können;
- iii. als evaluativer Index, mit dem die zeitliche Veränderung, etwa nach Therapien, gemessen werden kann [Kirshner, 85].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als ein mehrdimensionales Konstrukt verstanden, das verschiedene Bereiche wie physische Funktionen, psychisches Befinden und soziale Interaktionen umfasst, die durch den Gesundheitszustand beeinflusst werden.

Per Definition ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein subjektives Konzept. Um dennoch verlässliche und vergleichbare Daten zu erhalten, sollten die eingesetzten Erhebungsinstrumente wichtige testtheoretische Voraussetzungen erfüllen: Validität, Reliabilität, Responsiveness, Praktikabilität und Interpretierbarkeit: Validität heißt hier, dass das Messinstrument tatsächlich gesundheitsbezogene Lebensqualität misst und nicht verwandte Konstrukte. Reliabilität bedeutet, dass das Konstrukt verlässlich über verschiedene Personen oder Zeitpunkte erfasst wird. Das Instrument sollte ferner Veränderungen in der Lebensqualität widerspiegeln, also responsiv für Veränderungen sein. Es sollte praktikabel, das heißt leicht einsetzbar, sein und die Ergebnisse sollten für Kliniker oder Forscher interpretierbar sein [Velanovich, 00]. Objektive Parameter wie Morbidität oder Mortalität werden damit nicht ersetzt, sondern nur ergänzt [Eisen, 99].

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Regel durch standardisierte Fragebögen, die von den Patienten ausgefüllt werden. Dabei wird unterschieden zwischen generischen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten [Patrick, 89]. Generische Instrumente wie zum Beispiel der Short Form 36 (SF-36) beziehen sich auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von konkreten Krankheitsbildern [Ware, 92]. Damit eignen sie sich für den Einsatz in verschiedenen gesundheitsbezogenen Bereichen und für den Vergleich unterschiedlicher Populationen. Aufgrund ihrer allgemeinen Ausrichtung sind generische Messinstrumente jedoch für die Erfassung der Lebensqualität

beziehungsweise Veränderungen der Lebensqualität bei bestimmten Krankheitsbildern oder Patientengruppen weniger geeignet.

Zu diesem Zweck werden krankheitsspezifische Messinstrumente eingesetzt, die konkret auf bestimmte Störungen bezogen sind. Damit sind sie sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die klinisch Tätigen von höherer Relevanz [Wiebe, 03], [Guyatt, 93]. Durch die Kombination von generischen und spezifischen Messinstrumenten kann ein möglichst großer Bereich von Zielgrößen und Veränderungen erfasst werden [Irvine, 04].

1.2.2 Lebensqualität bei GERD

Der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei GERD kommt aus verschiedenen Gründen eine besondere Bedeutung zu. In Ermangelung eines diagnostischen Goldstandards zur Diagnose von GERD ist der subjektive Leidensdruck der Patienten ein wichtiger Parameter der Diagnose und des Heilungsverlaufs. Die Genval Leitlinien gehen soweit, die eingeschränkte Lebensqualität aufgrund von GERD Symptomen in die Definition der Refluxerkrankung einzuschließen [Dent, 99f]. Auch aus Sicht der Patienten und angesichts des eher seltenen Auftretens ernsthafter physischer Komplikationen durch die Refluxerkrankung steht die durch die Erkrankung verminderte Lebensqualität im Mittelpunkt [Gralnek, 01].

Es gibt eine Reihe verschiedener Messinstrumente zur GERD spezifischen Lebensqualität. Zu den wichtigsten Skalen zählen die *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*, die ursprünglich für einen größeren Bereich gastrointestinaler Symptome entwickelt wurde, aber inzwischen auch speziell für GERD eingesetzt wird, die *Gastrooesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life Scale* und der *Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD)* [Yacavone, 01].

In den vergangenen Jahren sind mehrere Studien zur Lebensqualität bei GERD veröffentlicht worden. Revicki et al. haben die generische Lebensqualität von 516 GERD Patienten mit der Lebensqualität der US-amerikanischen Allgemeinpopulation und der anderer chronischer Erkrankungen wie Depression, Diabetes und Bluthochdruck verglichen [Revicki, 98]. Auf allen acht Subskalen des SF-36 lag die Lebensqualität der GERD Patienten signifikant unter der der Allgemeinbevölkerung.

Besonders deutlich war der Unterschied in den Bereichen körperliche Schmerzen und der physischen Rollenfunktion. Verglichen mit Patienten, die an klinischen Depressionen litten, ging es den untersuchten GERD Patienten auf allen Subskalen mit Ausnahme des Bereiches der körperlichen Schmerzen besser. Im Vergleich mit Diabetikern wiesen die GERD Patienten eine signifikant höhere Lebensqualität auf den Skalen der körperlichen Funktionen, physischen Rollenfunktion und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung auf, und eine signifikant schlechtere auf den Skalen der körperlichen Schmerzen und mentalen Gesundheit. Patienten mit Hypertonie verzeichneten signifikant schlechtere Werte in den Bereichen der körperlichen Funktionen, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der physischen Rollenfunktion. Signifikant besser ging es diesen Patienten in den Bereichen der körperlichen Schmerzen, der sozialen Funktionen und mentalen Gesundheit.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die Studie von Kaplan-Machlis et al. mit ambulanten GERD Patienten [Kaplan-Machlis, 99]. Es zeigte sich darüber hinaus eine mit stärkeren Symptomen abnehmende Lebensqualität der Patienten. Auch GERD Patienten ohne Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Depressionen hatten eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung reduzierte Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen physischer und emotionaler Rollenfunktion, körperlicher Schmerzen und der allgemeinen Gesundheitseinschätzung.

In der Studie von Havelund et al. wurde der Psychological General Well-Being Index als Messinstrument der generischen Lebensqualität von 408 Patienten mit nicht-erosiver Refluxerkrankung eingesetzt. Auch hier zeigten sich reduzierte Werte im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation. Nach einer vierwöchigen Behandlung mit Omeprazol ergab sich eine deutliche Verbesserung auf das Niveau der gesunden Vergleichspopulation [Havelund, 99]. Dimenäs et al. konnten zeigen, dass selbst bei Patienten mit mildem Sodbrennen die Lebensqualität unter der der Normalbevölkerung liegt [Dimenas, 96]. Trotz der Einschätzung, dass die nicht-erosive Refluxerkrankung eine weniger schwere Form von GERD darstellt, gibt es hinsichtlich der Einschränkung der Lebensqualität kaum Unterschiede zur erosiven Form [Wiklund, 01].

Eine Studie mit 142 GERD Patienten deutscher Facharztpraxen und gastroenterologischer Kliniken ergab eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normpopulation des SF-36 [Madisch, 03]. Im Rahmen der ProGERD-Studie mit 6215

überwiegend deutschsprachigen GERD Patienten wurde die generische Lebensqualität ebenfalls mit dem SF-36 erhoben. Die Werte aller acht Subskalen lagen unter denen der Normpopulation. Nach einer zweiwöchigen Behandlung mit Esomeprazol stieg die Lebensqualität mit Ausnahme des Bereichs der emotionalen Funktionen wieder auf das Niveau der Normpopulation an [Kulig, 03].

Diese Einschränkungen der generischen Lebensqualität spiegeln sich auch in den Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität wider [Wiklund, 98], [Velanovich, 96]. Da die spezifischen Messinstrumente unterschiedliche Zielvariablen erfassen, sind die Ergebnisse allerdings nicht ohne weiteres vergleichbar. Dennoch zeigt sich durchgängig eine deutliche Reduktion der Lebensqualität durch GERD. In Studien mit dem QOLRAD zeigten sich die stärksten Beeinträchtigungen in den Bereichen Nahrungsaufnahme, emotionaler Stress und Vitalität [Kulig, 03].

1.3 Fragestellungen

Aus der bisherigen Forschung zur Lebensqualität bei Patienten mit GERD ergeben sich vor allem drei wesentliche Resultate:

- i. Die Lebensqualität von GERD Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt.
- ii. Diese Einschränkung der Lebensqualität liegt gleichermaßen bei Patienten mit erosiver und nicht-erosiver Refluxerkrankung vor.
- iii. Durch die Behandlung mit einem PPI steigt die Lebensqualität meist wieder auf das Niveau der Normalbevölkerung an.

Bisherige Studien haben die gesundheitsbezogene Lebensqualität allerdings nur über kurze Zeiträume unter kontrollierten Bedingungen erfasst. Ziel dieser Untersuchung ist daher zunächst die Beschreibung der Lebensqualität einer großen Population von GERD Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren. Diesbezüglich ist es von besonderem Interesse wie sich die Lebensqualität unter Bedingungen der Routineversorgung entwickelt. Des Weiteren soll untersucht werden, welche Faktoren die Lebensqualität beeinflussen und ob sich diese im Zeitverlauf ändern. Schließlich sollen Patienten, deren Lebensqualität sich nicht verbessert, bezüglich möglicher erklärender Variablen beschrieben werden.

2 Methoden

2.1 Studienziele

ProGERD steht für „Clinical and endoscopic evaluation of the progression of gastroesophageal reflux disease in patients successfully treated with esomeprazole as basis for epidemiological long-term follow-up“, oder kürzer “Progression of gastroesophageal reflux disease” Studie. Das primäre Ziel der ProGERD Studie ist die Bestimmung der endoskopischen und symptomatischen Progression von GERD unter Bedingungen der Routineversorgung. Sekundäre Studienziele sind:

- die Untersuchung des Verlaufs der gesundheitspezifischen Lebensqualität von GERD Patienten,
- die Untersuchung von Risikofaktoren von GERD und des Barrett Ösophagus,
- die Untersuchung der Krankheitskosten,
- die Untersuchung des Zusammenhangs von H. pylori und GERD,
- die Untersuchung des Zusammenhangs von serologischen Parametern und GERD,
- die Untersuchung der Heilungsraten der anfänglichen Behandlungsphase,
- die Untersuchung der Sicherheit der Studienmedikation,
- die Erstellung eines umfassenden Datensatzes zum gegenwärtigen Management von GERD.

2.2 Studienpopulation

Einschlusskriterien der ProGERD Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren, endoskopisch positive oder negative Refluxerkrankung und das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung. Endoskopisch negative GERD Patienten wurden anhand des Hauptsymptoms Sodbrennen diagnostiziert. Ausschlusskriterien waren:

- frühere gastrointestinale Operationen oder bösartige Tumore,
- Behandlung mit säureunterdrückenden Medikamenten über mehr als sieben Tage in den vier Wochen vor Einschluss (während der Heilungsphase durfte neben dem Studienmedikament kein weiteres säureunterdrückendes Medikament eingenommen werden),
- Kontraindikationen zu dem Studienmedikament,
- alarmierende Symptome wie plötzlicher Gewichtsverlust, Fieber oder bedeutsame kardiovaskuläre, pulmonale, renale, pankreatische Erkrankungen,
- Schwangerschaft oder Stillen,
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit,
- unzureichende Sprachkenntnisse.

2.3 Studiendesign

Die ProGERD Studie ist eine prospektive, multizentrische, offene Kohortenstudie, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt wird. Im Zeitraum von Mai 2000 bis Februar 2001 wurden 6215 Patienten in 1253 Prüfzentren eingeschlossen. Die Prüfzentren sind niedergelassene Internisten oder Gastroenterologen oder gastroenterologische Ambulanzen in Krankenhäusern. Die große Zahl an Patienten und Zentren soll nach Möglichkeit die durchschnittliche GERD Population widerspiegeln.

Alle Patienten wurden bei Studienbeginn endoskopiert und biopsiert. Es wurde angestrebt eine etwa gleiche Anzahl an Patienten mit erosiver (ERD) und nicht-erosiver (NERD) Refluxerkrankung einzuschließen. ERD Patienten erhielten 40mg Esomeprazol täglich, NERD Patienten 20mg Esomeprazol täglich. Alle Patienten haben zu Beginn und nach zweiwöchiger Behandlung Fragebogen zu den Refluxsymptomen und zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität ausgefüllt. NERD Patienten, die nach zwei Wochen nicht symptomfrei waren, wurden für weitere zwei Wochen behandelt. ERD Patienten, deren Erosionen nach vier Wochen nicht abgeheilt waren, wurden für weitere vier Wochen behandelt. Nach der Heilungsphase begann für alle Patienten die zehnjährige Follow-Up Phase, in der die Art der Behandlung freigestellt ist. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird erfasst durch endoskopische und histologische Untersuchungen im zweiten, fünften, siebten und zehnten Studienjahr, sowie durch jährliche Patientenfragebögen zu Symptomen, Lebensqualität, Medikamenteneinnahme, medizinischer Behandlung, Begleiterkrankungen und weiterer Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum (Tabelle 2) [Malfertheiner, 05], [Kulig, 04].

Tabelle 2 Verlauf der ProGERD Studie

Patienteneinschluss	N = 6509 Patienten eingeschlossen
	davon ausgeschlossen N=208 (kein ausreichendes Monitoring), N=52 (keine Behandlung), N=31 (keine Einwilligungserklärung), N=2 (Alter < 18 Jahre), N=1 (unvollständige Daten)
ITT Population	N = 6215
Baseline (Visite 1)	Patientenfragebogen Arztfragebogen Endoskopie/Biopsie
Nach 2 Wochen (Visite 2)	Patientenfragebogen (Symptome + QoL)
Nach 4 Wochen (Visite 3)	Symptome*, Endoskopie/Biopsie**
Nach 8 Wochen (Visite 4)	Symptome, Endoskopie/Biopsie***
Jahr 1	Patientenfragebogen
Jahr 2	Patientenfragebogen Arztfragbogen Endoskopie/Biopsie
Jahr 3	Patientenfragebogen
Jahr 4	Patientenfragebogen
Jahr 5	Patientenfragebogen Arztfragbogen Endoskopie/Biopsie
Jahr 6	Patientenfragebogen
Jahr 7	Patientenfragebogen Arztfragbogen Endoskopie/Biopsie
Jahr 8	Patientenfragebogen
Jahr 9	Patientenfragebogen
Jahr 10	Patientenfragebogen Arztfragbogen Endoskopie/Biopsie

* ERD Patienten; NERD Patienten, falls ohne Heilung nach 2 Wochen

** Nur für ERD Patienten

*** Nur für ERD Patienten ohne Heilung nach 4 Wochen

2.4 Untersuchungen und Fragebögen

Erosionen der Speiseröhre wurden nach Schweregrad klassifiziert. Dafür wurde die Los-Angeles (LA) Klassifikation in A, B, C und D benutzt. Grad A ist durch eine oder mehrere Schleimhautläsionen gekennzeichnet, bei Grad B ist mindestens eine der Läsionen länger als 0.5 cm, bei Grad C überschreiten die Läsionen zudem mehrere Mukosafalten und bei Grad D gibt es darüber hinaus den Nachweis zirkulärer Defekte [Lundell, 99].

Die Symptome wurden mit dem Reflux Disease Questionnaire (RDQ) erfasst [Shaw, 01]. Der Fragebogen besteht aus zwölf Fragen, die sich auf die zurückliegende Woche beziehen, jeweils sechs Fragen zu Symptommhäufigkeit und Symptomschwere. Die Symptommhäufigkeit wird mit einer 5-stufigen Skala erfasst („gar nicht aufgetreten“ bis „täglich“), die Symptomschwere mit einer 6-stufigen Skala („gar nicht aufgetreten“ bis „stark“). Folgende sechs Symptome werden abgefragt: „brennendes Gefühl hinter dem Brustbein“, „Schmerzen hinter dem Brustbein“, „brennendes Gefühl im Zentrum des Oberbauchs“, „Schmerzen im Zentrum des Oberbauchs“, „säuerlicher Geschmack Mund“, „unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt“. Zur Skalenbildung werden den einzelnen Antwortmöglichkeiten Punkte zugeordnet und addiert, wobei die Antwort „gar nicht aufgetreten“ null Punkte und die Antworten „täglich“ beziehungsweise „stark“ vier beziehungsweise fünf Punkte erhalten. Die Fragen zu den Beschwerden im Oberbauch haben sich bei der Validierung des RDQ als nicht ausreichend sensitiv für GERD Patienten erwiesen. Die Ergebnisse dieser Fragen werden dargestellt, aber für die Skalenbildung werden nur die Items zu Sodbrennen und Aufstoßen berücksichtigt. Der RDQ wurde für eine deutschsprachige Population validiert [Nocon, 05].

Der QOLRAD wurde zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Reflux oder Dyspepsie entwickelt [Wiklund, 98]. Der QOLRAD besteht aus 25 Fragen, die fünf Dimensionen erfassen: emotionaler Stress, Schlafstörungen, Probleme beim Essen/Trinken, körperliche/soziale Funktionsfähigkeit sowie Vitalität. Der Befragungszeitraum ist die zurückliegende Woche. Die Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala erfasst und betreffen Häufigkeit („ständig“ bis „nie“) und Schweregrad („sehr stark“ bis „überhaupt nicht“) der Refluxbeschwerden. Ein höherer Wert im QOLRAD kennzeichnet weniger Beschwerden und somit eine höhere

Lebensqualität. Unterschiede von einem Punkt gelten als klinisch relevant [Crawley, 01]. Die deutschsprachige Version des QOLRAD wurde validiert [Kulich, 03].

Die generische Lebensqualität wurde mit dem SF-36 erhoben. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die zu acht Subskalen zusammengefasst werden. Diese acht Subskalen erfassen verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: allgemeine Gesundheit, physische Funktionsfähigkeit, mentale Gesundheit, soziale Funktionsfähigkeit, Vitalität, emotionale und physische Rollenfunktion, und Schmerzen. Zur Vereinfachung können diese acht Skalen zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Sub- und Summenskalen haben einen Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der Wert, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unterschiede von mindestens fünf Punkten auf den Subskalen und von zwei Punkten auf den Summenskalen gelten als klinisch relevant [Ware, 93], [Ware, 92]. Die deutsche Version des SF-36 wurde übersetzt und validiert in Übereinstimmung mit den Methoden der International Quality of Life Assessment Gruppe [Bullinger, 95]. Tabelle 3 zeigt die Subskalen des SF-36.

Tabelle 3: Skalen des SF-36

SF-36 Skala	Definition
Körperliche Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand alltägliche physische Aktivitäten beeinträchtigt
Körperliche Schmerzen	Ausmaß körperlicher Schmerzen
Körperliche Rollenfunktion	Ausmaß, in dem physische Probleme Alltagsaktivitäten wie z.B. Hausarbeit beeinträchtigen
Soziale Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand soziale Aktivitäten beeinträchtigt
Psychisches Wohlbefinden	Einschätzung des emotionalen Wohlbefindens
Emotionale Rollenfunktion	Ausmaß, in dem emotionale Probleme Alltagsaktivitäten wie z.B. Hausarbeit beeinträchtigen
Vitalität	Einschätzung der Vitalität
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Einschätzung der gegenwärtigen Gesundheit allgemein
Körperliche Summenskala	Aus den Subskalen errechneter Score zur Beurteilung der körperlichen Gesundheit
Psychische Summenskala	Aus den Subskalen errechneter Score zur Beurteilung der psychischen Gesundheit

2.5 Datenerfassung und Statistik

In der Heilungsphase wurde durch ein Monitoring aller Studienzentren die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Fehlende Angaben wurden bei diesen Gelegenheiten ersetzt. In der Follow-Up Phase werden die erhobenen Daten nach manueller Kontrolle in einer Datenbank erfasst und auf inplausible Angaben geprüft. Fehlende Werte werden nach Möglichkeit durch postalische oder telefonische Rücksprache mit den Patienten ersetzt.

Die Sub- und Summenskalen des SF-36 wurden gemäß der Vorgaben der Medical Outcomes Study berechnet und fehlende Werte, wie in den Handbüchern erläutert, ersetzt [Bullinger, 95]. Beim QOLRAD erfolgt die Bildung der Skalen durch Summierung der einzelnen Werte, geteilt durch die Anzahl der Fragen [Wiklund, 98]. Die Veränderung der Lebensqualität wurde durch die Differenz zwischen den SF-36 beziehungsweise QOLRAD Werten im zweiten Studienjahr und den jeweiligen Baseline Werten berechnet. Aufgrund der Veränderung der Lebensqualität nach zwei Jahren wurden die Patienten eingeteilt in solche mit einer klinisch relevanten Verbesserung auf der jeweiligen Skala (Responder), Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (Non-Responder), und Patienten ohne klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung.

Kategoriale Variablen wurden mit Pearsons Chi-Quadrat Test ausgewertet. Für kontinuierliche Variablen wurden der t-Test oder ANOVA benutzt. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit dem Mann-Whitney Test beziehungsweise dem Kruskal-Wallis Test berechnet. Die metrischen Variablen Alter und BMI wurden teilweise zur besseren Lesbarkeit kategorisiert. Zur Bestimmung der Einflussvariablen der Lebensqualität beziehungsweise der Veränderung der Lebensqualität wurden multiple lineare Regressionen gerechnet. Der Vergleich von Respondern und Non-Respondern erfolgte über multiple logistische Regressionen. In die Regressionsmodelle gingen folgende unabhängige Variablen ein: BMI (normal/ übergewichtig/ adipös), Rauchverhalten (Nichtraucher/ Exraucher/ Raucher), Alkoholkonsum (nein/ ja), Berufstätigkeit (nein/ berentet/ ja), Familienstand (alleinlebend/ nicht alleinlebend), Dauer der GERD Erkrankung (bis ein Jahr/ ein bis 5 Jahre/ über 5 Jahre), GERD in Familie (nein/ ja), Schwere und Häufigkeit der GERD Symptome (RDQ), extraösophageale Symptome (nein/ ja), LA Klassifikation der Ösophagitis (LA A oder

B/ LA C oder D), Barrett Diagnose (nein/ ja), GERD Medikamenteneinnahme (nein/ ja), Begleiterkrankungen (nein/ ja), Helicobacter pylori Status (nein/ ja). Die multivariaten Modelle wurden adjustiert für Alter, Geschlecht und Ausbildung (Hauptschule/ Realschule/ Hochschulreife). Die Regressionen zur Veränderung der Lebensqualität und zum Vergleich Responder versus Non-Responder wurden darüber hinaus für die jeweilige Lebensqualität zur Baseline adjustiert. Als Signifikanzniveau wurde ein zweiseitiger alpha-Wert von 5% festgelegt. Alle Analysen wurden mit SPSS 11.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Rücklaufquoten

Insgesamt wurden 6215 Patienten in die Studie eingeschlossen. An der Befragung nach einem Jahr nahmen 5575 Patienten (90%) teil, an der Befragung nach zwei Jahren 5321 Patienten (86%). Zur Baseline liegen für alle Patienten endoskopische und histologische Daten vor. Bei den Nachuntersuchungen im zweiten Jahr nach Studienbeginn konnten für 3896 Patienten (63%) endoskopische und für 3654 Patienten (59%) histologische Daten erhoben werden. Aufgrund fehlender oder unvollständiger Angaben bezüglich einzelner Variablen in den Fragebögen, kann die Fallzahl bei den Auswertungen nach unten abweichen.

3.2 Die ProGERD Population zu Studienbeginn

Tabelle 4 stellt die wesentlichen soziodemografischen und anamnestischen Variablen der ProGERD Population dar. Zur Baseline waren 29% der Patienten schon fünf Jahre oder länger erkrankt, 11% hatten seit über zehn Jahren GERD. Mehr als die Hälfte der Population hatte weitere Erkrankungen, der größte Teil davon Erkrankungen des Herz-Kreislauf Systems. Insgesamt hatten 11% der Stichprobe eine Barrett Schleimhaut. Diese Komplikation kann sowohl bei nicht-erosivem als auch bei erosivem GERD auftreten. Mit 83% waren allerdings die meisten Barrett Patienten in der Gruppe der erosiven Refluxerkrankung. Eine Infektion mit *H. pylori* wiesen 26% der Patienten auf. Patienten mit nicht-erosiven GERD waren häufiger mit *H. pylori* infiziert als Patienten mit milder oder schwerer erosiver Refluxerkrankung (NERD: 29%, LA A/B: 25%, LA C/D: 19%, $p < 0.001$).

Tabelle 4: ProGERD Population zu Studienbeginn

ProGERD Population Baseline	
N =	6215
Geschlecht (männlich)	53%
Alter (Mittelwert ± SD)	54 ± 14
Schulbildung	
Hauptschule	57%
Realschule	28%
Abitur	14%
z.Zt. ausgeübter Beruf	
keiner	17%
berufstätig	48%
berentet	35%
Allein lebend	19%
BMI (Mittelwert ± SD)	27 ± 4
normal	33%
übergewichtig	47%
adipös	20%
Rauchverhalten	
Nichtraucher	44%
Ex-Raucher	33%
Raucher	23%
Alkoholkonsum	62%
Dauer der GERD Erkrankung	
bis 1 Jahr	32%
ein bis fünf Jahre	39%
über fünf Jahre	29%
GERD in der Familie	26%
Frühere Einnahme von PPI	44%
Einnahme von NSAID	26%
Extraösophageale Erkrankungen	37%
Begleiterkrankungen	56%
GERD Kategorie	
NERD	48%
LA A/B	42%
LA C/D	10%
Barrett	11%

3.3 Die GERD Symptome bei Studienbeginn

In der Population waren das brennende Gefühl hinter dem Brustbein und unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt die am häufigsten genannten Symptome. Auffällig ist weiterhin, dass ein beträchtlicher Prozentsatz von Patienten keines der typischen GERD Symptome nannte. Etwa 25% der Patienten litt täglich an Sodbrennen oder Aufstoßen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeit von GERD Symptomen/Woche, Mittelwerte und Standardabweichungen (SD), (N = 6215)

	Gar nicht	An einem Tag	An 2–3 Tagen	An 4–6 Tagen	Täglich	Mittelwert/SD
Brennendes Gefühl hinter dem Brustbein	25.3%	9.2%	26.1%	12.9%	26.4%	2.1 ± 1.5
Schmerzen hinter dem Brustbein	45.8%	12.3%	18.7%	8.6%	14.6%	1.3 ± 1.5
Brennendes Gefühl im Zentrum des Oberbauchs	33.6%	10.7%	22.7%	12.5%	20.5%	1.8 ± 1.5
Schmerzen im Zentrum des Oberbauchs	40.7%	12.3%	20.6%	10.1%	16.3%	1.5 ± 1.5
Säuerlicher Geschmack im Mund	30.3%	13.3%	21.7%	11.8%	22.9%	1.8 ± 1.5
Unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt	19.6%	15.5%	24.6%	12.9%	27.4%	2.1 ± 1.5

Auch beim Schweregrad bereiteten Sodbrennen und Aufstoßen die stärksten Beschwerden. Der größte Teil der Patienten stuft die Symptome als mäßig oder mäßig bis stark ein (Tabelle 6). Sowohl bezüglich der Häufigkeit als auch des Schweregrades fällt auf, dass das saure Aufstoßen von Mageninhalt noch vor dem Sodbrennen genannt wird.

Tabelle 6: Schweregrad der GERD Symptome, Mittelwerte und Standardabweichungen (SD), (N = 6215)

	Gar nicht	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Mäßig - Stark	Stark	Mittelwert/ SD
Brennendes Gefühl hinter dem Brustbein	25.5%	3.4%	11.8%	22.8%	25.5%	10.9%	2.5 ± 1.7
Schmerzen hinter dem Brustbein	43.6%	4.2%	11.9%	18.1%	15.7%	6.4%	1.8 ± 1.8
Brennendes Gefühl im Zentrum des Oberbauchs	32.6%	4.4%	13.1%	21.9%	19.7%	8.3%	2.2 ± 1.8
Schmerzen im Zentrum des Oberbauchs	39.0%	4.9%	13.1%	19.3%	16.6%	7.1%	1.9 ± 1.8
Säuerlicher Geschmack im Mund	29.4%	7.6%	15.2%	20.2%	16.7%	10.9%	2.2 ± 1.8
Unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt	19.4%	6.1%	15.2%	22.7%	21.8%	14.7%	2.7 ± 1.7

3.4 Die Entwicklung der Lebensqualität

3.4.1 SF-36

Die generische und krankheitsspezifische Lebensqualität wurden zu Studienbeginn, nach zwei Wochen und danach jährlich erfasst. Zum Vergleich sind in Abbildung 2 die Werte der deutschen Normpopulation ebenfalls dargestellt [Bullinger, 98]. Durch die Behandlung mit Esomeprazol zeigte sich nach zwei Wochen ein deutlicher Anstieg der Lebensqualität auf das Niveau der Normpopulation. Lediglich bei der emotionalen Rollenfunktion lag die Lebensqualität der GERD Patienten noch in einem klinisch relevanten Maß unter der der Normpopulation.

Dieses Niveau sank nach einem Jahr wieder ab, blieb aber höher als zu Studienbeginn. Im zweiten Jahr zeigte sich wieder ein leichter Anstieg der Lebensqualität. Die deutlichsten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline gab es bei den Schmerzen und den Rollenfunktionen. Mit Ausnahme der physischen Funktionsfähigkeit war der Zuwachs an Lebensqualität auf allen Skalen klinisch relevant.

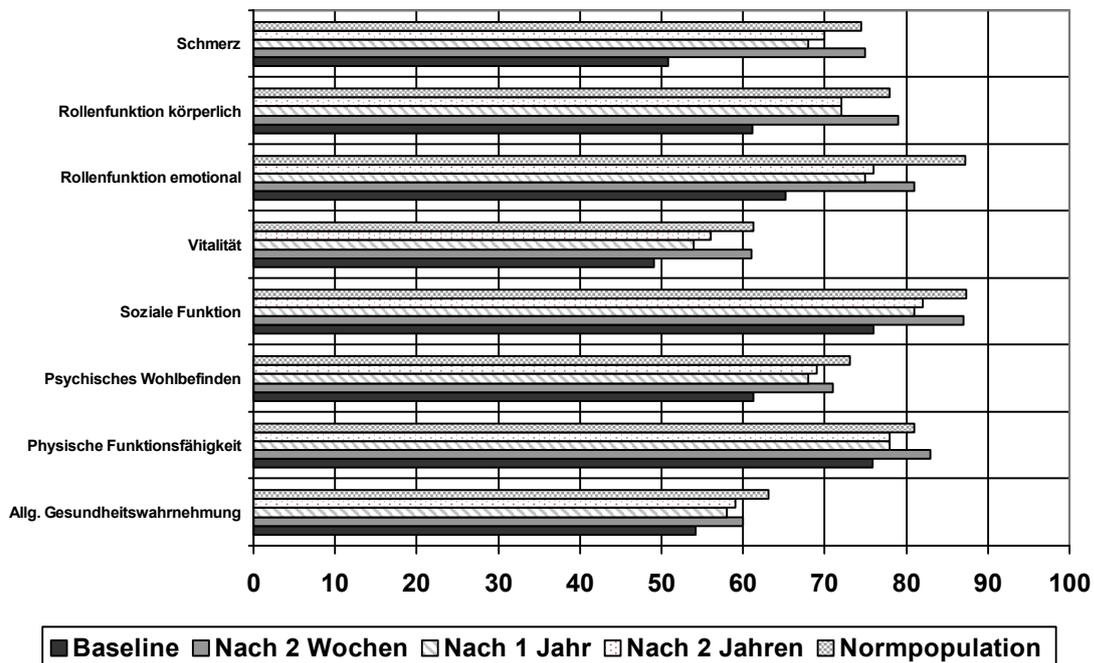


Abbildung 2 Verlauf der generischen Lebensqualität (SF-36, aufgrund fehlender Werte N = 6065 [Baseline] bis N = 5279 [Jahr 2]) und Normpopulation; höhere Werte kennzeichnen bessere Lebensqualität

3.4.2 QOLRAD

Entsprechend der generischen Lebensqualität war auch die krankheitsspezifische Lebensqualität zu Baseline eingeschränkt. Allerdings wiesen alle Subskalen des QOLRAD eine leicht linksschiefe Verteilung auf, das heißt die Patienten hatten meist keine starken Einschränkungen durch die Refluxerkrankung. Die deutlichsten Beeinträchtigungen der Lebensqualität traten im Bereich der Ernährung und der Vitalität auf, wohingegen 55% der Patienten keine oder fast keine Beeinträchtigungen ihrer körperlichen oder sozialen Funktionen verspürten. Auch beim QOLRAD zeigte sich eine Verbesserung nach der zweiwöchigen Behandlungsphase, gefolgt von einer leichten Verschlechterung nach einem Jahr und einer Stabilisierung beziehungsweise leichten Verbesserung nach zwei Jahren. Die Verbesserung nach der Heilungsphase war auf allen Skalen klinisch relevant. Am ausgeprägtesten waren die Verbesserungen im Bereich der Ernährung und der Vitalität (Abbildung 3).

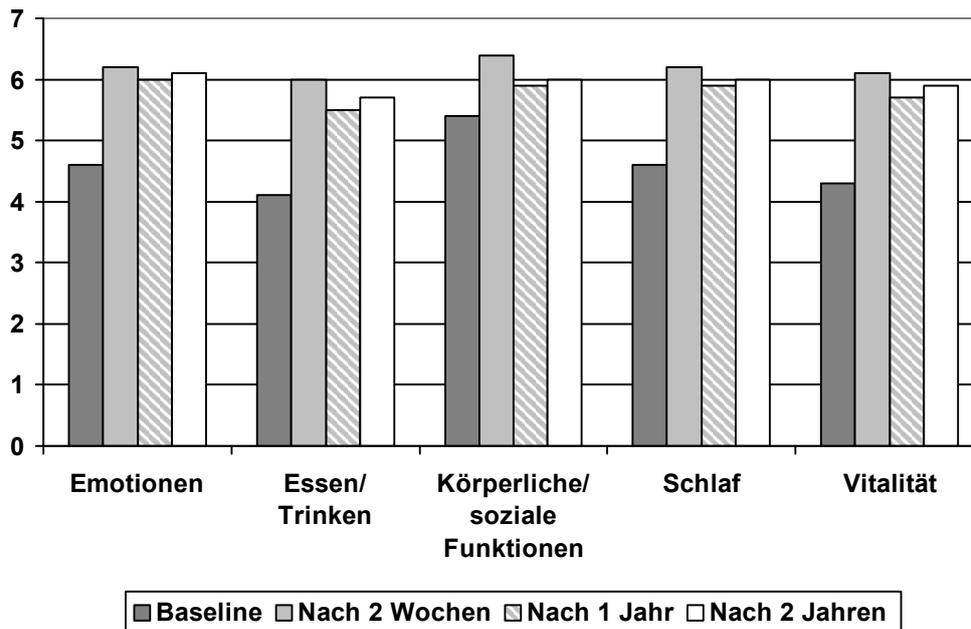


Abbildung 3: Verlauf der krankheitsspezifischen Lebensqualität (QOLRAD, aufgrund fehlender Werte N = 6070 [Baseline] bis N = 5288 [Jahr 2]); höhere Werte kennzeichnen bessere Lebensqualität

3.5 Einflussfaktoren der Lebensqualität zu Baseline

3.5.1 SF-36

Zunächst werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen dargestellt (Tabelle 7). Frauen hatten über alle gemessenen Bereiche hinweg eine niedrigere Lebensqualität als Männer. Steigendes Alter war negativ mit den physischen Aspekten der Lebensqualität assoziiert, mit der psychischen Lebensqualität hingegen positiv. Höheres Bildungsniveau war durchgängig mit höherer Lebensqualität assoziiert. Für die Lebensstilfaktoren zeigte sich eine niedrigere Lebensqualität bei Personen mit Adipositas, insbesondere bei der körperlichen Funktionsfähigkeit. Alkoholkonsum war über sämtliche erfassten Bereiche mit höherer Lebensqualität verknüpft, Raucher hingegen hatten eine tendenziell niedrigere Lebensqualität. Erwartungsgemäß beeinträchtigten die Häufigkeit und der Schweregrad der GERD Symptome die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich aller Bereiche, besonders ausgeprägt für die Skalen Vitalität und Schmerz. Einen deutlichen negativen Zusammenhang gab es auch bei vorliegenden extraösophagealen Symptomen. Die weiteren Begleiterkrankungen beeinträchtigten hingegen vor allem die körperlichen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Entsprechend zeigten sich die deutlichsten Einschränkungen bei der körperlichen Funktionsfähigkeit. Weitgehend irrelevant für die Lebensqualität war die physische Schwere der Erkrankung: Patienten mit einer LA Klassifikation von C oder D unterschieden sich kaum bis gar nicht von Patienten mit milder Ösophagitis oder NERD. Zwar ergab sich auf der psychischen Summenskala ein signifikanter Unterschied, der allerdings klinisch nicht bedeutsam war. Auch die Infektion mit *H. pylori* hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Das Vorliegen einer Barrett Schleimhaut war negativ mit psychischem Wohlbefinden und Vitalität assoziiert, aber die Unterschiede waren gering. Patienten, die bereits vor der Studie Medikamente gegen GERD eingenommen hatten, wiesen insbesondere bei den physischen Subskalen eine niedrigere Lebensqualität auf. Auch bezüglich NSAID zeigte sich eine reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit Medikamenteneinnahme im Monat vor der Befragung.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der SF-36 Skalen nach Subgruppen, Baseline (aufgrund fehlender Werte N = 6065 bis N = 5835) ¹

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
Geschlecht										
- Männer	55±19	80±21	63±21	77±24	52±22	69±40	65±39	53±23	46±12	44±9
- Frauen	52±20	71±24	58±22	74±26	45±22	59±44	55±42	48±24	43±12	42±9
P-WERT	<0.001									
Alter										
- bis 40	59±19	83±18	59±22	75±26	46±22	67±40	67±38	51±24	43±12	46±8
- 40 bis 60	53±20	77±23	60±22	75±25	48±22	64±42	61±40	49±23	44±12	43±9
- über 60	52±19	70±25	64±22	78±24	52±22	64±43	56±43	52±23	47±12	41±9
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.046	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Ausbildung										
- Hauptschule	52±20	73±24	60±22	75±25	48±22	62±43	57±42	49±23	44±12	42±9
- Realschule	56±19	79±21	62±21	76±25	48±22	67±41	63±39	52±23	45±12	44±8
- Abitur	58±19	83±19	64±20	79±23	52±21	70±40	69±38	56±24	46±12	46±8
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.088	<0.001
Berufstätig										
- ja	58±19	82±19	61±21	77±25	49±22	68±40	67±38	52±24	44±12	45±8
- nein	50±20	72±24	56±22	72±25	46±21	57±44	55±41	47±23	42±13	42±9
- berentet	51±19	69±25	63±22	77±24	51±22	63±44	54±43	51±23	46±12	41±9
P-WERT	<0.001									
Allein lebend										
- nein	54±19	77±22	62±21	76±24	49±22	66±42	62±40	51±23	45±12	44±9
- ja	52±20	71±26	58±22	74±26	47±22	59±44	56±42	49±24	43±12	42±9
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.037	<0.001	<0.001
BMI										
- bis 25	54±20	79±22	60±22	75±25	48±22	64±42	61±40	52±24	44±12	44±9
- 25 - 30	54±19	76±23	62±21	77±24	50±22	66±42	62±40	51±23	45±12	43±9
- über 30	52±19	69±25	60±22	75±25	47±22	61±43	56±42	48±23	44±12	41±9
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Alkoholkonsum										
- nein	50±20	70±25	57±23	73±26	45±22	58±44	53±42	47±24	43±12	41±9
- ja	56±19	79±21	63±21	78±24	51±21	68±41	65±39	53±23	46±12	44±9
P-WERT	<0.001									
Rauchen										
- nein	53±20	75±24	62±22	76±25	50±22	64±43	60±41	52±23	45±12	43±9
- ex-Raucher	55±19	77±23	63±21	78±23	51±22	68±41	63±40	52±23	46±12	44±9
- ja	54±19	76±23	57±22	73±26	44±22	61±43	58±40	46±23	42±12	43±9
P-WERT	0.016	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.044
Dauer GERD										
- bis 1 Jahr	55±20	76±23	61±22	75±25	48±22	63±42	60±40	51±24	44±12	44±9
- 1 - 5 Jahre	54±20	76±23	61±21	77±24	49±22	66±42	61±41	51±23	45±12	43±9
- über 5 Jahre	53±19	74±24	61±22	76±25	49±22	64±42	60±41	49±23	45±12	42±9
P-WERT	0.001	0.001	0.712	0.031	0.412	0.269	0.613	0.025	0.072	<0.001
GERD in Familie										
- nein	54±20	75±24	61±22	76±25	49±22	65±42	60±41	51±23	45±12	43±9
- ja	55±19	76±22	60±21	75±25	47±21	65±41	61±30	50±23	44±12	43±9
P-WERT	0.125	0.190	0.078	0.391	0.006	0.994	0.730	0.394	0.066	0.148
RDQ Häufigkeit										
- niedrig	59±19	82±20	67±20	82±22	55±21	75±37	72±37	60±23	48±11	46±8
- mittel	54±19	76±22	61±20	76±24	49±21	65±42	60±40	51±22	45±12	43±8
- hoch	48±20	67±26	53±22	67±27	41±22	52±44	47±42	39±20	41±12	39±9
P-WERT	<0.001									

¹ Abk.: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
RDQ Schwere										
- niedrig	59±19	82±20	67±20	83±22	55±21	75±38	72±37	61±23	48±11	46±8
- mittel	54±19	76±22	61±21	77±24	49±21	65±41	61±40	50±21	45±12	43±8
- hoch	48±19	67±25	53±22	67±26	41±21	52±44	46±41	38±19	41±12	39±9
P-WERT	<0.001									
Extraösophageale Symptome										
- nein	56±19	78±22	62±22	78±24	51±22	68±41	64±40	52±24	45±12	44±9
- ja	50±19	72±24	59±22	73±26	46±22	58±43	54±41	48±23	43±12	42±9
P-WERT	<0.001									
Begleiterkrankungen										
- nein	58±19	81±20	62±21	77±24	50±22	68±41	67±39	52±23	45±12	45±8
- ja	51±19	71±25	60±22	75±25	48±22	62±43	55±42	49±23	45±12	42±9
P-WERT	<0.001	<0.001	0.001	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.599	<0.001
H. pylori										
- nein	54±20	76±23	61±21	76±25	49±22	65±42	60±41	51±24	45±12	43±9
- ja	54±19	76±23	61±22	76±25	49±22	64±42	61±40	50±23	45±12	43±9
P-WERT	0.557	0.962	0.375	0.440	0.240	0.532	0.610	0.290	0.860	0.549
GERD Kategorie										
- NERD	54±19	76±23	60±21	75±25	48±22	63±42	60±40	51±23	44±12	44±9
- A/B	54±20	75±24	62±22	76±25	49±22	66±42	61±41	50±23	45±12	43±9
- C/D	54±20	75±23	62±21	77±23	51±21	64±43	61±41	49±24	45±12	43±9
P-WERT	0.523	0.831	0.004	0.294	0.010	0.024	0.870	0.149	<0.001	0.060
Barrett										
- nein	54±19	76±23	61±22	76±25	48±22	64±42	60±41	51±24	44±12	43±9
- ja	53±20	74±24	64±21	78±23	52±22	66±42	60±42	51±23	46±12	42±9
P-WERT	0.511	0.169	<0.001	0.046	<0.001	0.508	0.969	0.982	<0.001	0.043
Einnahme von GERD Med. vor Studie										
- nein	57±19	78±22	63±22	77±25	50±22	67±41	63±40	53±24	45±12	44±9
- ja	53±19	75±24	60±22	75±25	48±22	63±43	59±41	50±23	44±12	43±9
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.049	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.018	<0.001
Einnahme von NSAID letzter Monat										
- nein	55±19	78±22	62±21	77±24	50±22	66±41	63±40	52±24	45±12	44±9
- ja	50±19	70±26	59±22	73±26	46±22	60±44	52±42	47±24	44±12	41±10
P-WERT	<0.001	0.011	<0.001							

Tabelle 8 zeigt die signifikanten Einflussvariablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, adjustiert für Alter, Geschlecht und Bildungsstand, aus den multivariaten Analysen. Frauen wiesen im physischen und im psychischen Bereich eine niedrigere Lebensqualität auf als Männer. Berufstätige Personen gaben eine höhere Lebensqualität an als Personen ohne Beruf. In einem geringeren Maße und überwiegend auf den physischen Skalen des SF-36 zeigte sich diese reduzierte Lebensqualität auch bei Rentnern. Allein lebende Personen hatten vor allem Einschränkungen in den psychischen Bereichen. Eine positive Assoziation mit allen Skalen des SF-36 hatte der Alkoholkonsum, wohingegen Raucher eine niedrigere Lebensqualität hatten.

Wie schon bei den univariaten Analysen zeigte sich ein durchweg negativer Einfluss der Refluxsymptome. Je häufiger und je schwerer die Symptome waren, desto niedriger war die Lebensqualität. Dabei hatte der Schweregrad einen stärkeren Einfluss als die Häufigkeit. Extraösophageale Symptome waren ebenfalls mit einer niedrigeren Lebensqualität verknüpft. Begleiterkrankungen neben GERD beeinträchtigten insbesondere die psychischen Lebensbereiche. Unabhängig davon hatten Patienten, die im Monat vor der Befragung NSAID eingenommen hatten, eine niedrigere Lebensqualität. Keinen nennenswerten Einfluss auf die Lebensqualität hatte die Dauer der GERD Erkrankung, die Infektion mit *H. pylori* oder das Vorhandensein von Erosionen der Speiseröhre. Patienten mit Barrett Schleimhaut wiesen bessere Werte auf den psychischen Skalen auf. Die multivariate Analyse bestätigt diesbezüglich die Ergebnisse der univariaten Auswertungen.

Tabelle 8: Multivariates Modell zur Lebensqualität (SF-36), Baseline (Schätzer, 95% Konfidenzintervalle, P-Werte) ^{2,3}

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
	N=5524	N=5491	N=5470	N=5485	N=5423	N=5401	N=5490	N=5619	N=5245	N=5271
Geschlecht:		-4.5	-2.6		-5.2	-5.0	-4.0	-1.2	-1.2	-0.7
Frauen		(-5.7, -3.3)	(-3.8, -1.4)		(-6.4, -4.0)	(-7.5, -2.6)	(-6.2,-1.7)	(-2.5, -0.1)	(-1.9, -0.5)	(-1.2,-0.2)
P-WERT		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	0.001	0.045	0.001	0.004
Alter		-0.2	0.2	0.1	0.2			0.1	0.1	0.1
		(-0.3, -0.1)	(0.1, 0.3)	(0.1, 0.2)	(0.1, 0.3)			(0.1, 0.2)	(0.1, 0.2)	(0.1, 0.2)
P-WERT		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001	0.004
Ausbildung:	1.4		1.5					1.6		
Real- versus Hauptschule	(0.2, 2.5)		(0.2, 2.7)					(0.4, 2.9)		
P-WERT	0.019		0.024					0.012		
Ausbildung:	2.2	3.3	2.0					4.1		1.4
Abitur versus Hauptschule	(0.7, 3.6)	(1.6, 4.9)	(0.3, 3.5)					(2.5, 5.7)		(0.7, 2.0)
P-WERT	0.004	<0.001	0.022					<0.001		<0.001
Beruf:	-4.7	-3.5	-3.7	-3.3		-5.9	-6.9	-3.1	-1.4	-1.6
kein Beruf versus Beruf	(-6.2, -3.2)	(-5.1, -1.8)	(-5.3, -2.0)	(-5.2, -1.4)		(-9.2, -2.6)	(-9.9, -3.8)	(-4.8, -1.5)	(-2.3, -0.4)	(-2.2, -0.9)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001		<0.001	0.004	<0.001
Beruf:	-3.9	-6.5				-3.4	-9.6	-2.8		-2.8
Berentet versus Beruf	(-5.4, 2.4)	(-8.2, -4.9)				(-6.7, -0.1)	(-12.7,-6.5)	(-4.4, -1.1)		(-3.5, -2.2)
P-WERT	<0.001	<0.001				0.044		0.001		<0.001
Allein lebend	-1.5	-3.0	-3.5	-1.9	-1.8	-3.9			-1.4	
	(-2.8, -0.3)	(-4.4, -1.6)	(-4.9, -2.1)	(-3.5, -0.3)	(-3.2, -0.4)	(-6.2, -0.6)			(-2.2, -0.6)	
P-WERT	0.018	<0.001	<0.001	0.020	0.013	0.017			0.001	

² Es werden nur die Daten der signifikanten Einflussvariablen dargestellt.

³ Abk: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
BMI		-0.5 (-0.6, -0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.2 (0.1, 0.3)					0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)
P-WERT		<0.001	0.010	0.017					0.001	0.001
Alkoholkonsum	3.7 (2.7, 4.8)	3.8 (2.6, 5.0)	3.1 (1.9, 4.3)	3.2 (1.8, 4.6)	3.5 (2.3, 4.7)	4.4 (2.0, 6.8)	5.8 (3.5, 8.1)	2.6 (1.3, 3.8)	1.5 (0.8, 2.2)	1.4 (0.9, 1.8)
P-WERT	<0.001									
Rauchen: Raucher versus Nicht-Raucher		-3.7 (-5.1, -2.2)	-2.9 (-4.4, -1.4)		-4.9 (-6.4, -3.4)	-4.8 (-7.7, -1.8)	-5.2 (-8.0, -2.4)	-3.6 (-5.1, -2.1)	-1.5 (-2.3, -0.6)	-1.2 (-1.7, -0.6)
P-WERT		<0.001	<0.001		<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Dauer GERD: 1-5 Jahre versus 1 Jahr				2.1 (0.6, 3.6)						
P-WERT				0.006						
Dauer GERD: > 5 Jahre versus 1 Jahr				2.4 (0.8, 4.1)			4.2 (1.6, 6.8)			
P-WERT				0.003			0.001			
RDQ Häufigkeit	-0.3 (-0.5, -0.1)	-0.4 (-0.7, -0.2)	-0.5 (-0.7, -0.2)	-0.4 (-0.7, -0.2)	-0.5 (-0.7, -0.2)	-0.9 (-1.4, -0.4)	-0.6 (-1.1, -0.2)	-0.4 (-0.6, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)
P-WERT	0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.001	<0.001	0.001
RDQ Schwere	-0.6 (-0.8, -0.4)	-0.9 (-1.1, -0.7)	-0.9 (-1.1, -0.7)	-1.1 (-1.3, -0.9)	-0.9 (-1.1, -0.7)	-1.2 (-1.7, -0.8)	-1.8 (-2.2, -1.4)	-1.8 (-2.0, -1.6)	-0.4 (-0.5, -0.3)	-0.5 (-0.6, -0.4)
P-WERT	<0.001									
Extraösophageale Symptome	-3.5 (-4.5, -2.5)	-3.3 (-4.4, -2.2)	-2.6 (-3.7, -1.5)	-3.3 (-4.7, -2.1)	-3.6 (-4.7, -2.5)	-6.9 (-9.1, -4.6)	-5.5 (-7.6, -3.3)	-1.5 (-2.6, -0.4)	-1.8 (-2.4, -1.1)	-1.1 (-1.5, -0.6)
P-WERT	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	0.010	<0.001	<0.001
Begleiterkrankungen	-4.7 (-5.8, -3.6)	-4.2 (-5.4, -3.0)	-2.1 (-3.3, -1.0)		-2.6 (-3.8, -1.4)		-5.0 (-7.3, -2.8)	-1.6 (-2.8, -0.3)		-1.6 (-2.1, -0.8)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001				<0.001	0.012		<0.001
H. pylori				1.5 (0.1, 3.0)	1.7 (0.5, 3.0)					
P-WERT				0.034	0.005					

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
GERD Kategorie: A/B versus NERD						3.0 (0.8, 5.3)				
P-WERT						0.009				
Barrett			2.3 (0.6, 4.0)		2.4 (0.7, 4.1)				1.3 (0.4, 2.3)	
P-WERT			0.008		0.005				0.007	
Einnahme von GERD Medikamenten vor Studie	-2.2 (-3.3, -1.1)		-1.2 (-2.4, 0.0)					-1.4 (-2.6, -0.2)		
P-WERT	<0.001		0.047					0.019		
Einnahme NSAID	-2.2 (-3.3, -1.1)	-4.2 (-5.8, -2.9)	-1.3 (-2.5, 0.0)	-3.6 (-5.0, -2.2)	-2.6 (-3.8, -1.3)	-4.3 (-6.8, -1.8)	-6.7 (-9.0, -4.4)	-3.1 (-4.3, -1.8)	-0.7 (-1.4, -0.1)	-1.8 (-2.3, -1.3)
P-WERT	<0.001	<0.001	0.045	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.040	<0.001

3.5.2 *QOLRAD*

Die mit dem QOLRAD erhobene krankheitsspezifische Lebensqualität war zur Baseline ebenfalls deutlich eingeschränkt. Tabelle 9 stellt die Einflussfaktoren der krankheitsspezifischen Lebensqualität dar. Frauen wiesen auf allen Subskalen niedrigere Werte auf als Männer. Insbesondere der Bereich Essen/Trinken war bei Frauen stark betroffen. Steigendes Alter und höhere Schulbildung waren mit einer besseren Lebensqualität assoziiert. Auch beim QOLRAD zeigte sich eine niedrigere Lebensqualität bei Patienten mit höherem BMI und bei Patienten, die keinen Alkohol konsumierten. Letztere hatten sehr niedrige Werte bei der ernährungsbezogenen Lebensqualität. Rauchen war mit einer geringfügig niedrigeren Lebensqualität assoziiert.

Die Dauer der GERD Erkrankung hatte lediglich in den Bereichen Essen/Trinken und Schlaf einen signifikanten Einfluss. Wie auch beim SF-36 hatten die Symptome einen deutlich negativen Effekt auf die Lebensqualität. Patienten mit häufigen beziehungsweise schweren Symptomen wiesen auf den Skalen Essen/Trinken und Vitalität die niedrigsten gemessenen Werte auf. Extraösophageale Erkrankungen gingen mit niedrigerer Lebensqualität einher, wohingegen weitere Begleiterkrankungen oder eine Infektion mit *H. pylori* keinen Einfluss hatten.

Wie bei der generischen Lebensqualität gab es keinen wesentlichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von leichten oder schweren Erosionen der Schleimhaut und der Lebensqualität. Lediglich auf der Skala Schlaf hatten Patienten mit LA C/D signifikant bessere Werte als Patienten ohne Erosionen. Das Vorliegen eines Barrett Ösophagus hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Lebensqualität. Die Einnahme von GERD Medikamenten oder NSAID war mit niedrigeren Werten auf allen Skalen des QOLRAD verknüpft.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der QOLRAD Skalen nach Subgruppen, Baseline (aufgrund fehlender Werte N = 6070 bis N = 5823)

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
Geschlecht					
- Männer	4.8±1.5	4.4±1.4	5.6±1.3	4.7±1.5	4.5±1.5
- Frauen	4.4±1.5	3.8±1.4	5.2±1.4	4.5±1.6	4.1±1.6
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Alter					
- bis 40	4.5±1.5	4.1±1.4	5.4±1.4	4.7±1.6	4.1±1.6
- 40 bis 60	4.5±1.5	4.1±1.4	5.4±1.4	4.5±1.5	4.2±1.6
- über 60	4.8±1.5	4.2±1.4	5.5±1.3	4.7±1.6	4.5±1.5
P-WERT	<0.001	0.001	0.038	<0.001	<0.001
Ausbildung					
- Hauptschule	4.5±1.5	4.1±1.4	5.3±1.3	4.5±1.6	4.2±1.6
- Realschule	4.6±1.5	4.1±1.4	5.5±1.3	4.7±1.6	4.3±1.5
- Abitur	4.9±1.5	4.4±1.4	5.7±1.2	4.9±1.5	4.7±1.5
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Beruf					
- berufstätig	4.6±1.5	4.2±1.4	5.5±1.3	4.7±1.6	4.3±1.6
- nicht berufstätig	4.3±1.5	3.8±1.4	5.2±1.4	4.4±1.6	4.1±1.5
- berentet	4.8±1.5	4.2±1.4	5.4±1.3	4.7±1.6	4.5±1.5
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Allein lebend					
- nein	4.6±1.5	4.2±1.4	5.5±1.3	4.6±1.6	4.3±1.5
- ja	4.5±1.5	4.0±1.4	5.2±1.4	4.5±1.6	4.2±1.6
P-WERT	<0.050	<0.001	<0.001	0.017	0.001
BMI					
- bis 25	4.7±1.5	4.2±1.5	5.5±1.3	4.7±1.6	4.4±1.6
- 25 - 30	4.7±1.5	4.2±1.5	5.5±1.3	4.6±1.6	4.4±1.5
- über 30	4.4±1.5	3.9±1.4	5.2±1.4	4.4±1.6	4.1±1.6
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Alkoholkonsum					
- nein	4.4±1.5	3.8±1.4	5.1±1.4	4.4±1.6	4.0±1.5
- ja	4.7±1.5	4.3±1.4	5.6±1.3	4.7±1.5	4.5±1.5
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Rauchen					
- nein	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.7±1.6	4.3±1.5
- ex-Raucher	4.7±1.5	4.3±1.4	5.5±1.3	4.7±1.5	4.3±1.5
- ja	4.5±1.5	4.1±1.5	5.2±1.3	4.5±1.6	4.1±1.6
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Dauer GERD					
- bis 1 Jahr	4.6±1.5	4.2±1.5	5.4±1.4	4.7±1.6	4.3±1.6
- 1 - 5 Jahre	4.6±1.5	4.1±1.4	5.5±1.3	4.7±1.6	4.3±1.5
- über 5 Jahre	4.6±1.5	4.0±1.4	5.4±1.3	4.5±1.6	4.2±1.5
P-WERT	0.838	<0.001	0.050	<0.001	0.137
GERD in Familie					
- nein	4.6±1.5	4.2±1.4	5.4±1.3	4.6±1.6	4.3±1.6
- ja	4.5±1.4	4.0±1.4	5.4±1.3	4.6±1.5	4.2±1.5
P-WERT	0.027	0.001	0.034	0.286	0.008
RDQ Häufigkeit					
- niedrig	5.4±1.3	4.9±1.3	6.1±1.0	5.4±1.3	5.2±1.4
- mittel	4.6±1.3	4.0±1.2	5.4±1.2	4.6±1.4	4.3±1.4
- hoch	3.8±1.4	3.3±1.2	4.6±1.4	3.7±1.5	3.3±1.3
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RDQ Schwere					
- niedrig	5.3±1.3	4.9±1.3	6.0±1.0	5.4±1.4	5.1±1.4
- mittel	4.6±1.3	4.1±1.3	5.5±1.2	4.6±1.4	4.3±1.4
- hoch	3.8±1.4	3.3±1.2	4.6±1.4	3.7±1.5	3.3±1.3
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
Extraösophageale Symptome					
- nein	4.7±1.5	4.2±1.4	5.5±1.3	4.7±1.6	4.4±1.6
- ja	4.5±1.5	4.0±1.4	5.3±1.3	4.4±1.6	4.1±1.6
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Begleiterkrankungen					
- nein	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.6±1.6	4.3±1.6
- ja	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.6±1.6	4.3±1.6
P-WERT	0.841	0.360	0.083	0.259	0.804
H. pylori					
- nein	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.6±1.6	4.3±1.6
- ja	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.4	4.6±1.6	4.3±1.5
P-WERT	0.774	0.195	0.077	0.559	0.785
GERD Kategorie					
- NERD	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.7±1.6	4.3±1.5
- A/B	4.6±1.5	4.2±1.4	5.4±1.4	4.6±1.6	4.3±1.5
- C/D	4.6±1.5	4.1±1.5	5.3±1.4	4.4±1.6	4.4±1.6
P-WERT	0.874	0.417	0.224	<0.001	0.484
Barrett					
- nein	4.6±1.5	4.1±1.4	5.4±1.3	4.6±1.6	4.3±1.6
- ja	4.7±1.5	4.2±1.5	5.4±1.3	4.5±1.6	4.4±1.6
P-WERT	0.027	0.596	0.694	0.042	0.214
Einnahme von GERD Medikamenten vor Studie					
- nein	4.8±1.5	4.4±1.5	5.6±1.3	4.8±1.6	4.5±1.6
- ja	4.5±1.5	4.0±1.4	5.3±1.3	4.5±1.6	4.2±1.5
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.049	0.001
Einnahme von NSAID im letzten Monat					
- nein	4.6±1.5	4.2±1.4	5.4±1.3	4.7±1.6	4.4±1.6
- ja	4.5±1.5	4.0±1.4	5.3±1.4	4.5±1.6	4.2±1.6
P-WERT	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Die multivariaten Analysen, adjustiert für Alter, Geschlecht und Bildungsstand, ergaben eine niedrigere Lebensqualität von Frauen (Tabelle 10). Ebenso war höheres Alter mit geringerer Lebensqualität verknüpft. Weitere Faktoren, die alle Subskalen des QOLRAD beeinflussten, waren der Alkoholkonsum, Häufigkeit und Schweregrad der Symptome und die Einnahme von GERD Medikamenten vor Studienbeginn. Bis auf den Bereich der Nahrungsaufnahme waren die extraösophagealen Symptome mit niedrigerer Lebensqualität assoziiert. Wie schon für den SF-36 hatten auch für den QOLRAD wichtige Parameter der Erkrankung wie die Krankheitsdauer, die LA- Klassifizierung, das Vorliegen einer Barrett Schleimhaut oder die Infektion mit H. pylori wenig bis keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

Tabelle 10: Multivariates Modell zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (QOLRAD), Baseline (Schätzer, 95% Konfidenzintervalle, P-Werte) ⁴

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
	N=5634	N=5608	N=5585	N=5627	N=5617
Geschlecht: Frauen	-0.22 (-0.29,-0.14)	-0.47 (-0.53,-0.40)	-0.18 (-0.25,-0.11)	-0.12 (-0.20,-0.04)	-0.28 (-0.35,-0.20)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001
Alter	-0.01 (-0.01,-0.02)	-0.01 (-0.01,-0.02)	-0.01 (-0.01,-0.02)	-0.01 (-0.01,-0.02)	-0.01 (-0.01,-0.02)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Ausbildung: Abitur versus Hauptschule	0.18 (0.08, 0.28)		0.18 (0.09, 0.27)		0.20 (0.10, 0.30)
P-WERT	0.001		<0.001		<0.001
Beruf: kein Beruf versus Beruf	-0.14 (-0.24,-0.04)		-0.10 (-0.19,-0.01)		
P-WERT	0.008		0.025		
Beruf: Berentet versus Beruf			-0.12 (-0.21,-0.03)		
P-WERT			0.008		
Allein lebend		-0.09 (-0.17,-0.02)	-0.14 (-0.22,-0.07)		-0.13 (-0.22,-0.05)
P-WERT		0.019	<0.001		0.002
BMI				-0.02 (-0.03,-0.01)	
P-WERT				0.001	
Alkoholkonsum	0.12 (0.04, 0.19)	0.20 (0.13, 0.26)	0.22 (0.15, 0.29)	0.12 (0.05, 0.20)	0.21 (0.13, 0.28)
P-WERT	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002
Rauchen: Raucher versus Nicht-Raucher			-0.10 (-0.18,-0.02)	-0.11 (-0.21,-0.02)	-0.12 (-0.22,-0.03)
P-WERT			0.018	0.023	0.009
Dauer GERD: 1-5 Jahre versus 1 Jahr			0.09 (0.02, 0.17)		
P-WERT			0.017		
Dauer GERD: > 5 Jahre versus 1 Jahr	0.10 (0.01, 0.20)		0.09 (0.01, 0.17)		
P-WERT	0.029		0.035		
GERD in Familie		-0.09 (-0.16,-0.03)			
P-WERT		0.007			
RDQ Häufigkeit	-0.07 (-0.09,-0.06)	-0.07 (-0.09,-0.06)	-0.06 (-0.08,-0.05)	-0.08 (-0.09,-0.07)	-0.09 (-0.10,-0.08)
P-WERT	0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001
RDQ Schwere	-0.09 (-0.10,-0.08)	-0.09 (-0.10,-0.08)	-0.8 (-0.09,-0.07)	-0.1 (-0.11,-0.08)	-0.1 (-0.11,-0.08)

⁴ Es werden nur die Daten der signifikanten Einflussvariablen dargestellt.

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Extraösophageale Symptome	-0.13 (-0.20, -0.06)		-0.09 (-0.15, -0.03)	-0.14 (-0.21, -0.06)	-0.12 (-0.19, -0.05)
P-WERT	<0.001		0.005	<0.001	0.001
GERD Kategorie: A/B versus NERD				-0.08 (-0.15,-0.01)	
P-WERT				0.043	
GERD Kategorie: C/D versus NERD			-0.14 (-0.25, -0.04)	-0.27 (-0.40,-0.15)	
P-WERT			0.007	<0.001	
Einnahme von GERD Medikamenten vor Studie	-0.17 (-0.25, -0.09)	-0.23 (-0.30, -0.16)	-0.17 (-0.24, 0.10)	-0.18 (-0.25, -0.10)	-0.15 (-0.22, -0.08)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Einnahme NSAID			-0.08 (-0.15, 0.01)		-0.09 (-0.17, -0.01)
P-WERT			0.018		0.021

3.6 Die Veränderung der Lebensqualität von Baseline zu Jahr 2

Die Lebensqualität der GERD Patienten hat sich im Verlauf der Studie deutlich verbessert. Im Folgenden werden die Variablen dargestellt, die mit einer solchen Verbesserung nach zwei Jahren einhergehen, jeweils uni- und multivariat für den SF-36 und den QOLRAD.

3.6.1 SF-36

Beide Geschlechter verbesserten sich deutlich auf allen Skalen des SF-36. Mit Ausnahme der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der körperlichen Funktionsfähigkeit war diese Verbesserung klinisch bedeutsam (Tabelle 11). Die Summenskalen legen den Schluss nahe, dass bei Frauen die Verbesserung im psychischen Bereich ausgeprägter war. Männer hatten eine deutlichere Verbesserung im körperlichen Bereich, allerdings war der Unterschied auf der entsprechenden Summenskala nicht signifikant.

Das Alter spielte eine wichtige Rolle für die Veränderung der Lebensqualität. Zwar verbesserten sich alle Altersgruppen auf den SF-36 Skalen, aber die Verbesserung fiel mit höherem Alter signifikant niedriger aus. Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit gab es in der höchsten Altersgruppe sogar eine Verschlechterung der Lebensqualität nach zwei Jahren. In den Bereichen der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, der sozialen Funktionsfähigkeit und der Vitalität war die Verbesserung in der höchsten Altersgruppe klinisch nicht relevant. Die verschiedenen Schulabschlüsse unterschieden sich nur wenig und uneinheitlich hinsichtlich der Lebensqualität. Berufstätige wiesen hingegen deutlichere Verbesserungen auf als nicht berufstätige oder berentete GERD Patienten.

Bei den Faktoren des Lebensstils hatte ein höherer BMI vor allem für die Veränderung der körperlichen Subskalen des SF-36 Bedeutung. Die Verbesserung fiel für adipöse Patienten niedriger aus. Ein vergleichbares Muster zeigte sich für das Rauchen, allerdings mit dem Unterschied, dass Raucher deutlichere Verbesserungen im physischen Bereich aufwiesen. Der Alkoholkonsum spielte für die Veränderung der Lebensqualität keine Rolle.

Längere Dauer der GERD Erkrankung war mit einer geringeren Verbesserung auf allen Skalen verknüpft. GERD Erkrankungen in der Familie beeinflussten die Änderung der Lebensqualität hingegen nicht. Je deutlicher sich die Symptome im Vergleich zur Baseline verbessert hatten, desto höher fiel auch die Verbesserung der SF-36 Skalen aus. Ohne Verbesserung der Symptome kam es auch nicht zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität. Ausgenommen waren hier lediglich die körperlichen Schmerzen: auch Patienten ohne Symptomverbesserung, hatten in diesem Bereich nach zwei Jahren eine höhere Lebensqualität. Extraösophageale Symptome zur Baseline gingen vor allem mit einer stärkeren Verbesserung der psychischen Skalen des SF-36 einher, wohingegen extraösophageale Symptome im zweiten Studienjahr eher mit einer geringeren Verbesserung assoziiert waren. Bei Patienten mit Begleiterkrankungen zur Baseline war ebenfalls eine geringere Veränderung der Lebensqualität nach zwei Jahren festzustellen. In noch stärkerem Maße galt dies für Patienten, die nach zwei Jahren Begleiterkrankungen hatten. Das Vorliegen von Erosionen der Speiseröhre zur Baseline oder im zweiten Jahr wies keine Zusammenhänge mit dem Ausmaß der Veränderung der Lebensqualität auf. Auch eine Barrett Schleimhaut hatte kaum Einfluss auf die Entwicklung der Lebensqualität.

Einen deutlichen Zusammenhang gab es zwischen der Einnahme von Medikamenten und der Veränderung der Lebensqualität. Patienten, die im zweiten Studienjahr Medikamente gegen GERD eingenommen hatten, wiesen eine geringere Verbesserung auf als Patienten ohne Medikamenteneinnahme. Dieser Zusammenhang war noch ausgeprägter bei Patienten, die NSAID einnahmen. Diese Patienten wiesen bei der körperlichen Funktionsfähigkeit eine Verschlechterung der Lebensqualität nach zwei Jahren auf und keinerlei Veränderung der körperlichen Summenskala.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Veränderung der SF-36 Skalen von Baseline zu Jahr 2 (aufgrund fehlender Werte N = 5174 bis N = 3389) ⁵

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
Geschlecht										
- Männer	5±18	2±20	6±20	5±25	5±21	10±43	10±41	20±28	2.8±11	3.4±9
- Frauen	4±18	2±22	8±20	6±26	7±22	12±48	11±45	18±29	3.6±12	3.0±9
P-WERT	0.238	0.927	0.015	0.641	0.003	0.161	0.364	0.041	0.025	0.161
Alter										
- bis 40	7±19	7±19	10±21	9±27	12±24	16±46	19±39	25±29	4.6±12	5.5±8
- 40 bis 60	4±18	3±20	7±20	6±26	7±21	11±44	11±42	19±28	3.2±12	3.3±9
- über 60	3±18	-2±22	5±19	3±24	2±20	8±47	5±45	15±28	2.3±11	1.7±9
P-WERT	<0.001									
Ausbildung										
- Hauptschule	4±19	1±22	7±21	5±26	6±22	11±47	10±46	18±29	3.2±12	3.0±9
- Realschule	4±18	3±20	8±19	7±24	7±21	12±44	11±41	19±28	3.7±11	3.3±9
- Abitur	3±17	2±18	5±19	4±25	5±20	9±43	11±40	21±27	2.0±11	3.7±8
P-WERT	0.324	0.058	0.055	0.035	0.013	0.262	0.559	0.216	0.008	0.220
Beruf Jahr 2										
- berufstätig	5±18	5±18	8±20	7±25	8±22	13±42	15±39	22±28	3.7±11	4.3±8
- ~berufstät.	4±20	2±23	7±22	4±29	7±23	9±50	7±47	18±30	2.9±13	2.7±10
- berentet	4±17	-1±22	6±19	4±24	3±20	9±47	7±45	15±28	2.7±11	2.0±9
P-WERT	0.059	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.014	<0.001
Allein lebend Jahr 2										
- nein	4±18	2±20	7±20	6±25	6±22	11±45	11±43	19±28	3.2±11	3.3±9
- ja	3±19	1±22	7±21	5±27	5±22	9±48	9±45	17±30	2.9±12	2.7±9
P-WERT	0.145	0.302	0.792	0.408	0.099	0.127	0.169	0.102	0.372	0.129
BMI Jahr 2										
- bis 25	5±19	3±20	8±20	7±26	8±22	12±46	13±43	21±29	3.5±12	4.0±9
- 25 - 30	4±18	2±20	6±19	5±24	5±21	11±44	9±41	18±28	3.0±11	3.0±9
- über 30	4±19	1±23	7±21	4±27	5±22	11±48	10±46	17±30	3.1±12	2.6±10
P-WERT	0.165	0.005	0.129	0.006	<0.001	0.786	0.039	0.008	0.379	<0.001
Alkohol Jahr 2										
- nein	4±20	1±25	7±23	5±29	6±24	13±51	11±49	18±31	3.6±13	2.9±10
- ja	4±18	2±20	7±19	6±24	6±21	10±44	10±41	19±28	3.1±13	3.2±9
P-WERT	0.958	0.130	0.458	0.788	0.611	0.222	0.581	0.393	0.283	0.360
Rauchen Jahr 2										
- nein	4±18	1±20	6±20	6±26	5±21	11±45	9±43	17±28	3.0±12	2.8±9
- ex-Raucher	4±18	1±21	7±19	5±24	5±21	10±44	10±42	19±28	3.0±11	2.9±9
- ja	5±20	5±21	9±22	7±27	10±23	12±49	16±44	22±30	3.9±12	4.5±10
P-WERT	0.399	<0.001	0.001	0.092	<0.001	0.295	<0.001	<0.001	0.087	<0.001
Dauer GERD										
- bis 1 Jahr	5±18	3±21	8±20	8±26	8±26	8±22	13±43	21±29	4.0±12	3.9±9
- 1 - 5 Jahre	4±18	2±20	7±20	5±25	5±25	6±21	11±42	19±28	3.0±11	3.0±9
- über 5 Jahre	4±18	1±21	6±20	3±26	3±26	4±21	8±43	17±28	2.5±11	2.7±9
P-WERT	0.080	0.015	0.004	<0.001	<0.001	0.097	0.003	<0.001	0.002	0.001
GERD in Familie										
- nein	4±18	2±21	7±20	5±25	6±22	11±46	10±43	18±29	3.2±12	3.0±9
- ja	4±18	3±20	7±20	6±26	6±21	11±45	12±43	20±29	3.2±12	3.6±9
P-WERT	0.715	0.059	0.640	0.225	0.423	0.613	0.163	0.183	0.969	0.057
RDQ Häufigkeit Verbesserung										
- keine	1±17	-1±19	3±18	1±24	1±20	3±42	3±41	9±26	1.1±11	1.0±8
- mittel	5±18	2±20	7±19	6±24	6±21	11±45	12±42	20±27	3.3±11	3.6±9
- hoch	8±19	6±24	11±22	11±27	11±23	20±48	19±44	29±29	5.7±12	5.6±10
P-WERT	<0.001									

⁵ Abk: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
RDQ Schwere Verbesserung										
- keine	0±17	-2±19	3±18	0±24	0±20	3±43	3±41	8±25	1.0±11	0.6±8
- mittel	5±17	2±19	7±18	6±24	6±21	12±44	11±41	20±27	3.3±11	3.3±9
- hoch	8±20	7±23	11±22	11±27	12±23	19±48	20±45	31±29	5.5±13	6.0±10
P-WERT	<0.001									
Extraösophageale Symptome Baseline										
- nein	4±18	2±20	7±20	5±25	5±22	9±44	10±42	19±28	2.8±11	3.2±9
- ja	5±18	2±21	7±21	6±26	7±21	13±47	12±44	19±29	3.8±12	3.2±9
P-WERT	0.198	0.313	0.158	0.048	0.010	0.004	0.199	0.810	0.003	0.860
Extraösophageale Symptome Jahr 2										
- nein	4±18	2±20	7±20	6±25	6±22	11±44	10±42	19±28	3.2±11	3.2±9
- ja	4±18	2±21	6±19	3±26	4±20	9±46	8±43	15±28	2.4±11	2.8±9
P-WERT	0.480	0.943	0.236	0.003	0.011	0.179	0.126	<0.001	0.030	0.199
Begleiterkrankungen Baseline										
- nein	5±19	4±19	8±20	7±25	8±22	13±43	13±40	22±29	3.7±11	4.0±9
- ja	4±18	0±22	6±20	4±24	5±21	9±47	8±45	17±29	2.8±12	2.5±10
P-WERT	0.049	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.011	<0.001
Begleiterkrankungen Jahr 2										
- nein	9±19	8±18	11±20	9±24	12±23	15±39	16±35	27±28	4.7±11	5.6±8
- ja	3±18	1±21	6±19	5±26	5±21	10±46	9±44	17±29	2.9±12	2.7±9
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
H. pylori										
- nein	4±18	2±20	7±20	5±25	6±21	11±45	10±43	18±28	3.1±11	3.1±9
- ja	5±19	2±22	7±21	6±25	7±23	12±46	11±44	21±29	3.5±12	3.4±9
P-WERT	0.142	0.395	0.220	0.687	0.135	0.471	0.896	0.004	0.266	0.437
GERD Kategorie										
- NERD	4±18	2±21	7±20	6±26	6±21	12±46	10±43	18±28	3.5±12	2.9±9
- A/B	4±18	2±21	6±20	5±25	5±22	9±44	10±43	19±29	2.7±11	3.3±9
- C/D	5±18	3±22	8±20	6±25	6±22	14±46	12±44	23±29	3.7±11	3.8±9
P-WERT	0.911	0.496	0.461	0.675	0.305	0.088	0.737	0.001	0.050	0.094
GERD Kategorie Jahr 2										
- NERD	5±18	2±21	7±20	6±25	6±21	10±45	10±43	18±29	3.2±11	3.0±9
- A/B	3±17	2±19	5±19	5±24	4±21	9±42	11±40	17±28	2.3±11	3.0±9
- C/D	5±20	0±18	6±19	3±24	5±20	11±49	8±40	19±29	2.8±11	2.5±9
P-WERT	0.231	0.412	0.052	0.183	0.070	0.766	0.749	0.628	0.098	0.829
Barrett										
- nein	4±18	2±21	7±20	6±26	6±22	11±46	11±43	19±29	3.3±12	3.2±9
- ja	4±18	2±21	5±20	4±23	3±21	12±43	9±42	20±27	2.4±11	3.3±9
P-WERT	0.905	0.743	0.072	0.049	0.001	0.489	0.280	0.253	0.075	0.650
Einnahme von GERD Med Jahr 2										
- nein	8±19	4±21	10±21	8±26	10±24	15±46	16±43	26±29	4.5±12	5.2±9
- ja	3±18	1±21	6±19	4±25	4±20	9±45	8±43	16±28	2.7±11	2.5±9
P-WERT	<0.001									
Einnahme von NSAID Jahr 2										
- nein	5±18	4±19	8±20	7±25	7±22	12±44	13±42	22±28	3.5±12	4.2±9
- ja	1±18	-3±24	4±20	1±26	1±20	6±50	3±46	9±28	2.2±12	0±10
P-WERT	<0.001									

Von den in das multivariate Modell eingegangenen Variablen hatten nur wenige einen Einfluss auf die Veränderung der Lebensqualität nach zwei Jahren (Tabelle 12). Es gab einen leicht negativen Einfluss des Alters und nur auf einer der zehn SF-36 Skalen einen signifikanten Effekt des Geschlechts. Auch die Ausbildung spielte insgesamt eine eher untergeordnete Rolle. Einen deutlichen Effekt für die Mehrzahl der erfassten Bereiche hatte hingegen die Berufstätigkeit. Insbesondere hinsichtlich der emotionalen und körperlichen Rollenfunktion verbesserten sich Berufstätige deutlich stärker als Personen ohne Berufstätigkeit.

Hinsichtlich der Symptome blieb lediglich die Veränderung des Schweregrades als signifikanter Einflussfaktor der Lebensqualität erhalten. Besonders ausgeprägt war der Effekt auf die Skala Schmerz. Einen durchgehend starken Einfluss für eine geringere Verbesserung hatte das Vorliegen von Begleiterkrankungen im zweiten Studienjahr. Sehr deutlich ausgeprägt war dieser Zusammenhang auch für die Einnahme von NSAID im zweiten Jahr. Diese Patienten zeigten auf allen Skalen geringere Veränderungen.

Tabelle 12: Multivariates Modell zur Veränderung der Lebensqualität (SF-36) von Baseline zu Jahr 2 (Schätzer, 95% Konfidenzintervalle, P-Werte)^{6,7}

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
	N=4621	N=4583	N=4617	N=4736	N=3546	N=4542	N=4631	N=4713	N=4426	N=4397
Geschlecht:										
Frauen		-1.6 (-2.7, -0.4)								
P-WERT		0.007								
Alter	-0.1 (-0.2, -0.1)	-0.3 (-0.4, -0.2)					-0.3 (-0.4, -0.2)		-0.1 (-0.2, -0.1)	-0.1 (-0.2, -0.1)
P-WERT	<0.001	<0.001					<0.001		0.013	<0.001
Allein lebend Jahr 2						-4.3 (-6.8, -1.8)				
P-WERT						0.001				
Ausbildung:										
Abitur versus Hauptschule					-1.9 (-3.6, -0.3)			2.4 (0.6, 4.2)	-1.4 (-2.2, -0.6)	
P-WERT					0.024			0.008	0.001	
Beruf:										
kein Beruf versus Beruf		-2.0 (-3.6, -0.4)	-2.9 (-4.3, -1.5)	-4.2 (-5.9, -2.5)		-8.0 (-11.0, -5.0)	-10.0 (-13.0, -7.1)	-2.4 (-4.2, -0.6)	-1.8 (-2.7, -1.0)	-1.2 (-1.9, -0.5)
P-WERT		0.014	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	0.010	<0.001	0.001
Beruf:										
Berentet versus Beruf		-3.2 (-4.8, -1.6)				-4.7 (-7.7, -1.7)	-7.7 (-10.6, -4.7)	-3.1 (-4.9, -1.3)		-1.5 (-2.2, -0.8)
P-WERT		<0.001				0.002	<0.001	0.001		<0.001
BMI Baseline					-0.2 (-0.3, -0.1)		-0.3 (-0.5, -0.1)			-0.1 (-0.2, -0.1)
P-WERT					0.004		0.030			<0.001

⁶ Es werden nur die Daten der signifikanten Einflussvariablen dargestellt.

⁷ Abk: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
BMI Jahr 2		-0.4 (-0.5, -0.3)			-0.1 (-0.3, -0.1)			-0.2 (-0.3, -0.1)		
P-WERT		<0.001			0.025			0.016		
Alkoholkonsum Jahr 2		2.2 (0.9, 3.5)	1.6 (0.4, 2.7)	2.4 (1.0, 3.8)	2.5 (1.1, 3.8)					0.9 (0.3, 1.4)
P-WERT		0.001	0.007	0.001	<0.001					0.004
Rauchen Jahr 2: Ex- versus Nicht- Raucher		-3.4 (-5.7, -1.0)								
P-WERT		0.006								
RDQ Schwere Verbesserung	0.5 (0.4, 0.6)	0.5 (0.4, 0.6)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.7, 1.1)	1.3 (1.2, 1.4)	0.3 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.4)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001
Begleiterkrankungen Jahr 2	-7.7 (-9.1, -6.3)	-4.3 (-5.9, -2.7)	-4.6 (-6.0, -3.1)	-4.3 (-6.1, -2.6)	-6.6 (-8.4, -4.7)	-6.6 (-9.8, -3.5)	-6.1 (-9.2, -3.1)	-6.1 (-8.0, -4.3)	-2.4 (-3.2, -1.5)	-2.1 (-2.9, -1.4)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
GERD Kategorie: C/D versus NERD								3.0 (0.9, 5.1)		1.1 (0.3, 1.9)
P-WERT								0.004		0.006
H. pylori					1.8 (0.5, 3.1)					
P-WERT					0.005					
Einnahme von GERD Medikamenten vor Studie							-2.8 (-4.9, -0.7)	-2.6 (-3.9, -1.3)		
P-WERT							0.010	<0.001		
Einnahme von GERD Medikamenten Jahr 2	-2.6 (-3.6, -1.5)				-2.0 (-3.3, -0.7)					
P-WERT	<0.001				0.003					
Einnahme NSAID Jahr 2	-5.0 (-6.0, -3.9)	-9.3 (-10.5, -8.1)	-4.2 (-5.3, -3.1)	-6.9 (-8.2, -5.6)	-6.6 (-7.8, -5.3)	-9.1 (-11.5, -6.8)	-14.5 (-16.7, -12.2)	-14.0 (-15.4, -12.6)	-1.7 (-2.3, -1.0)	-4.6 (-5.1, -4.0)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010	<0.001

3.6.2 QOLRAD

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analysen zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Beide Geschlechter verbesserten sich im Vergleich zur Baseline. Bei Frauen war die Veränderung auf allen Subskalen allerdings ausgeprägter. Beim Alter zeigten sich weniger deutliche Verbesserungen in der mittleren und oberen Altersgruppe. Unabhängig davon gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der Lebensqualität und der Berufstätigkeit. Berentete Patienten verbesserten sich in allen Bereichen weniger stark. Adipöse Patienten hatten sich im Vergleich zur Baseline am stärksten verbessert. Alkoholkonsum war mit einer geringeren Verbesserung assoziiert, Raucher wiesen deutlichere positive Veränderungen auf als Ex- oder Nichtraucher.

Bei der Dauer der GERD Erkrankung gab es deutliche Zusammenhänge zur Lebensqualität nur für die Bereiche Emotionen und Vitalität. Hier waren die Verbesserungen von Patienten mit langjähriger Erkrankung weniger ausgeprägt. Einen hochsignifikanten Einfluss hatten Häufigkeit und Schweregrad der Symptome. Auch die extraösophagealen Symptome im zweiten Jahr waren mit der Veränderung der Lebensqualität verknüpft. Patienten ohne solche Symptome wiesen die höchsten Verbesserungen der Lebensqualität auf. Die Begleiterkrankungen zur Baseline und im zweiten Jahr wiesen nur geringe Zusammenhänge zur Lebensqualität auf. Patienten, die zur Baseline an einer schweren Ösophagitis litten, hatten sich in den Bereichen der körperlichen und sozialen Funktionen sowie des Schlafes stärker verbessert als Patienten der LA Klassen A oder B oder NERD. Eine schwere Ösophagitis im zweiten Jahr der Studie war hingegen mit einer signifikant niedrigeren Veränderung der Lebensqualität auf allen Skalen des QOLRAD assoziiert. Schließlich wies die Einnahme von GERD Medikamenten im zweiten Studienjahr einen deutlichen Zusammenhang mit der Lebensqualität auf. Patienten ohne Medikamenteneinnahme hatten sich deutlicher verbessert. Die Einnahme von NSAID hingegen war nicht mit der Veränderung der Lebensqualität assoziiert.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Veränderung der QOLRAD Skalen von Baseline zu Jahr 2 (aufgrund fehlender Werte N = 5172 bis N = 3650)

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
Geschlecht					
- Männer	1.40±1.41	1.45±1.42	0.77±1.16	1.32±1.50	1.40±1.54
- Frauen	1.60±1.52	1.66±1.55	0.94±1.31	1.41±1.60	1.60±1.64
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	0.039	<0.001
Alter					
- bis 40	1.74±1.54	1.75±1.50	0.97±1.26	1.48±1.61	1.78±1.68
- 40 bis 60	1.53±1.46	1.56±1.49	0.86±1.23	1.40±1.56	1.53±1.59
- über 60	1.31±1.41	1.43±1.48	0.77±1.22	1.25±1.50	1.29±1.53
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Ausbildung					
- Hauptschule	1.48±1.51	1.54±1.53	0.86±1.28	1.35±1.60	1.47±1.63
- Realschule	1.56±1.45	1.59±1.48	0.87±1.21	1.40±1.52	1.58±1.59
- Abitur	1.39±1.31	1.50±1.37	0.76±1.07	1.29±1.42	1.38±1.44
P-WERT	0.037	0.401	0.112	0.259	0.013
Beruf Jahr 2					
- berufstätig	1.67±1.43	1.60±1.46	0.87±1.17	1.41±1.51	1.60±1.59
- nicht berufstätig	1.61±1.65	1.68±1.59	0.94±1.44	1.41±1.71	1.57±1.74
- berentet	1.35±1.41	1.43±1.47	0.79±1.20	1.28±1.52	1.33±1.51
P-WERT	<0.001	<0.001	0.008	0.008	<0.001
Allein lebend Jahr 2					
- nein	1.49±1.47	1.55±1.48	0.85±1.21	1.36±1.54	1.49±1.59
- ja	1.47±1.46	1.55±1.50	0.86±1.33	1.35±1.58	1.48±1.60
P-WERT	0.618	0.964	0.735	0.851	0.835
BMI Jahr 2					
- bis 25	1.48±1.50	1.60±1.51	0.85±1.22	1.30±1.53	1.52±1.59
- 25 - 30	1.46±1.43	1.49±1.46	0.81±1.18	1.34±1.52	1.43±1.54
- über 30	1.56±1.51	1.60±1.53	0.94±1.36	1.48±1.63	1.58±1.70
P-WERT	0.192	0.041	0.014	0.010	0.023
Alkohol Jahr 2					
- nein	1.59±1.59	1.67±1.62	0.98±1.38	1.46±1.69	1.63±1.69
- ja	1.46±1.43	1.51±1.45	0.81±1.19	1.33±1.51	1.45±1.56
P-WERT	0.013	0.003	<0.001	0.017	0.002
Rauchen Jahr 2					
- nein	1.45±1.46	1.51±1.51	0.83±1.23	1.29±1.55	1.42±1.59
- Ex-Raucher	1.48±1.42	1.56±1.43	0.81±1.17	1.36±1.50	1.48±1.53
- ja	1.60±1.54	1.61±1.56	0.96±1.34	1.50±1.63	1.64±1.68
P-WERT	0.019	0.181	0.002	0.001	0.001
Dauer GERD					
- bis 1 Jahr	1.58±1.48	1.57±1.52	0.92±1.26	1.39±1.57	1.60±1.60
- 1 - 5 Jahre	1.48±1.46	1.52±1.47	0.82±1.22	1.33±1.56	1.44±1.58
- über 5 Jahre	1.41±1.46	1.55±1.48	0.82±1.21	1.36±1.52	1.44±1.59
P-WERT	0.004	0.562	0.021	0.500	0.003
GERD in Familie					
- nein	1.47±1.48	1.52±1.50	0.83±1.24	1.34±1.57	1.46±1.61
- ja	1.55±1.44	1.63±1.45	0.90±1.22	1.41±1.50	1.57±1.54
P-WERT	0.064	0.016	0.052	0.167	0.027
RDQ Häufigkeit Verbesserung					
- keine	0.84±1.28	0.80±1.28	0.33±1.06	0.66±1.33	0.73±1.39
- mittel	1.54±1.32	1.62±1.31	0.86±1.06	1.41±1.38	1.55±1.41
- hoch	2.28±1.45	2.47±1.40	1.53±1.31	2.23±1.55	2.44±1.53
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RDQ Schwere Verbesserung					
- keine	0.81±1.30	0.72±1.28	0.32±1.07	0.60±1.35	0.65±1.37
- mittel	1.52±1.31	1.57±1.29	0.82±1.06	1.41±1.38	1.55±1.40
- hoch	2.26±1.41	2.50±1.35	1.51±1.28	2.20±1.50	2.41±1.50
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
Extraösophageale Symptome Baseline					
- nein	1.47±1.45	1.56±1.46	0.83±1.18	1.33±1.51	1.46±1.56
- ja	1.52±1.50	1.53±1.54	0.88±1.31	1.41±1.61	1.53±1.65
P-WERT	0.208	0.403	0.137	0.095	0.151
Extraösophageale Symptome Jahr 2					
- nein	1.53±1.43	1.61±1.45	0.87±1.19	1.40±1.53	1.52±1.55
- ja	1.37±1.44	1.34±1.46	0.77±1.27	1.26±1.55	1.34±1.61
P-WERT	0.001	<0.001	0.014	0.005	0.001
Begleiterkrankungen Baseline					
- nein	1.53±1.44	1.59±1.50	0.88±1.22	1.39±1.54	1.54±1.60
- ja	1.46±1.49	1.51±1.48	0.82±1.24	1.34±1.56	1.45±1.59
P-WERT	0.070	0.052	0.078	0.254	0.036
Begleiterkrankungen Jahr 2					
- nein	1.61±1.47	1.74±1.48	0.90±1.21	1.41±1.51	1.58±1.63
- ja	1.47±1.46	1.52±1.49	0.84±1.24	1.36±1.55	1.48±1.59
P-WERT	0.034	0.001	0.224	0.502	0.123
H. pylori					
- nein	1.49±1.47	1.52±1.50	0.83±1.24	1.36±1.56	1.48±1.60
- ja	1.51±1.46	1.62±1.47	0.89±1.22	1.36±1.50	1.52±1.58
P-WERT	0.640	0.044	0.160	0.948	0.491
GERD Kategorie Baseline					
- NERD	1.48±1.44	1.52±1.45	0.80±1.21	1.27±1.50	1.48±1.55
- A/B	1.49±1.50	1.55±1.50	0.87±1.24	1.40±1.59	1.48±1.63
- C/D	1.54±1.44	1.70±1.61	0.99±1.30	1.62±1.58	1.54±1.63
P-WERT	0.647	0.043	0.003	<0.001	0.717
GERD Kategorie Jahr 2					
- NERD	1.53±1.45	1.60±1.43	0.88±1.22	1.40±1.53	1.53±1.57
- A/B	1.33±1.40	1.34±1.50	0.73±1.20	1.24±1.54	1.28±1.58
- C/D	1.30±1.42	1.51±1.57	0.72±1.08	1.21±1.59	1.24±1.54
P-WERT	<0.001	<0.001	0.002	0.008	<0.001
Barrett					
- nein	1.50±1.48	1.54±1.49	0.85±1.24	1.34±1.55	1.49±1.59
- ja	1.39±1.41	1.59±1.50	0.85±1.17	1.49±1.51	1.46±1.60
P-WERT	0.066	0.487	0.963	0.027	0.648
Einnahme von GERD Medikamenten Jahr 2					
- nein	1.67±1.46	1.77±1.49	0.97±1.22	1.52±1.54	1.75±1.58
- ja	1.42±1.47	1.47±1.48	0.80±1.23	1.30±1.55	1.39±1.59
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Einnahme von NSAID Jahr 2					
- nein	1.51±1.45	1.57±1.48	0.86±1.20	1.37±1.54	1.51±1.59
- ja	1.42±1.51	1.48±1.51	0.82±1.33	1.34±1.59	1.43±1.61
P-WERT	0.054	0.043	0.409	0.539	0.099

Wie auch bei der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität hatten nur wenige der in das multivariate Modell aufgenommenen Variablen einen Einfluss auf die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach zwei Jahren (Tabelle 14). Hinsichtlich der soziodemografischen Variablen zeigte sich kein Effekt des Geschlechts, sowie nur geringe Veränderungen mit steigendem Alter. Auch der Lebensstil wies kaum Zusammenhänge mit der Entwicklung der Lebensqualität auf.

Die Symptome waren wiederum deutlich mit der Lebensqualität verknüpft. Im Unterschied zum SF-36 blieben beim QOLRAD jedoch sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der Symptome als signifikante Einflussfaktoren im Modell. Das Vorliegen von extraösophagealen Symptomen war negativ mit der Veränderung der Lebensqualität in den Bereichen Essen/Trinken und Vitalität verknüpft. Ebenfalls einen negativen Einfluss hatten die Einnahme von GERD Medikamenten im zweiten Studienjahr und die Einnahme von NSAID für die Skalen Essen/Trinken, körperliche/soziale Funktionen und Vitalität.

Tabelle 14: Multivariates Modell zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (QOLRAD) von Baseline zu Jahr 2 (Schätzer, 95% Konfidenzintervalle, P-Werte)⁸

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
	N=5000	N=3702	N=4850	N=5002	N=3893
Alter	-0.01 (-0.01, -0.02)		-0.01 (-0.01, -0.02)	-0.01 (-0.01, -0.02)	
P-WERT	<0.001		<0.001	<0.001	
Ausbildung: Abitur versus Hauptschule			0.08 (0.03, 0.14)		
P-WERT			0.005		
Alkoholkonsum Baseline			0.07 (0.02, 0.11)		
P-WERT			0.003		
RDQ Häufigkeit Verbesserung	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.03 (0.01, 0.04)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RDQ Schwere Verbesserung	0.07 (0.06, 0.08)	0.09 (0.08, 0.10)	0.05 (0.04, 0.06)	0.08 (0.07, 0.09)	0.08 (0.07, 0.09)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Begleiterkrankungen Jahr 2		-0.12 (-0.21, -0.03)			
P-WERT		0.008			
Extraösophageale Symptome Jahr 2		-0.07 (-0.13, -0.02)			-0.07 (-0.13, -0.02)
P-WERT		0.010			0.013
GERD Medikamente Jahr 2	-0.11 (-0.16, -0.06)		-0.08 (-0.13, -0.04)	-0.15 (-0.21, -0.09)	-0.15 (-0.22, -0.09)
P-WERT	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
Einnahme NSAID Jahr 2		-0.07 (-0.14, -0.10)	-0.09 (-0.14, -0.05)		-0.09 (-0.16, -0.04)
P-WERT		0.023	<0.001		0.002

⁸ Es werden nur die Daten der signifikanten Einflussvariablen dargestellt.

3.7 Responder versus Non-Responder

Sowohl die generische als auch die krankheitsspezifische Lebensqualität stiegen im Durchschnitt nach der Baseline deutlich an. Allerdings gab es auch Patienten, deren Lebensqualität sich nach zwei Jahren verschlechtert hat. Inwieweit sich diese Patientengruppen voneinander unterscheiden, wird im Folgenden dargestellt.

3.7.1 SF-36

Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität nach zwei Jahren schwankte zwischen 30% (emotionale Rollenfunktion) und 66% (Schmerzen). Eine relevante Verschlechterung berichteten 32% der Patienten für die allgemeine Gesundheitseinschätzung und die Vitalität. Bezüglich der Rollenfunktionen wiesen etwa die Hälfte der Patienten weder relevante Verbesserungen noch Verschlechterungen auf (Abbildung 4).

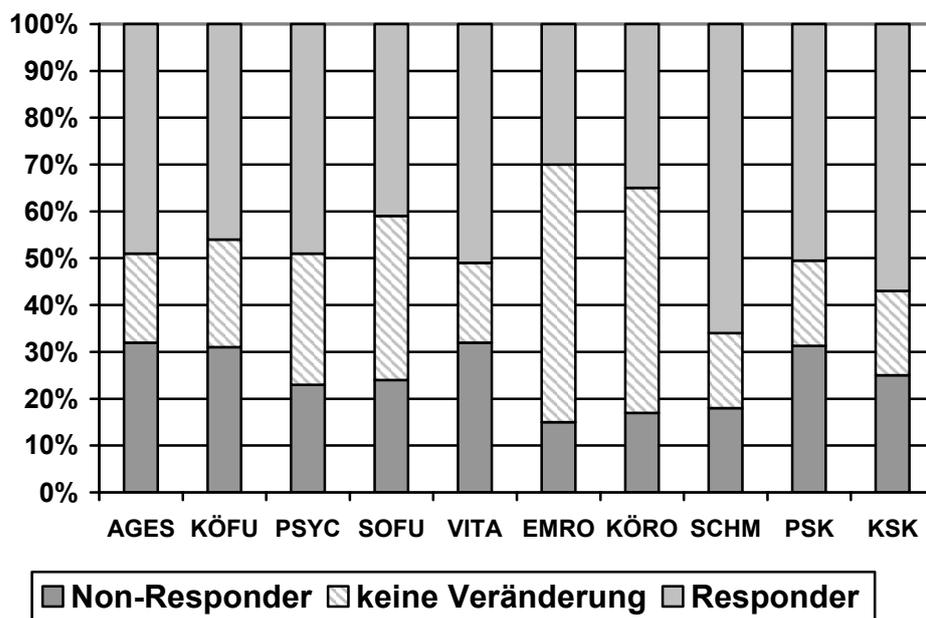


Abbildung 4: Anteil von Patienten mit klinisch relevant verbesserter (Responder), verschlechterter (Non-Responder) oder unveränderter Lebensqualität (SF-36) nach zwei Jahren⁹

⁹ Abk: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

Responder und Non-Responder unterschieden sich allerdings auf allen SF-36 Skalen hochsignifikant in ihren Ausgangswerten: Responder hatten zur Baseline eine deutlich niedrigere Lebensqualität als Non-Responder. Die für diese Ausgangswerte adjustierten multivariaten Analysen sind in Tabelle 15 dargestellt. Werte über 1 bedeuten, dass die jeweilige Patientgruppe eher in der Gruppe der Responder zu finden ist.

Für das Geschlecht ergab sich kein Zusammenhang zur Response auf den SF-36 Subskalen. Bei der körperlichen Summenskala zeigte sich allerdings, dass Frauen nach zwei Jahren eher in der Gruppe der Non-Responder zu finden waren. Bei älteren Patienten, war eine Verschlechterung der Lebensqualität im physischen Bereich festzustellen. Im Vergleich zu den unter 40jährigen hatten die über 60jährigen nur eine halb so große Wahrscheinlichkeit auf eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Lebensqualität. Umgekehrt hatte diese Gruppe allerdings eine fast 50% höhere Wahrscheinlichkeit auf eine erhöhte psychische Lebensqualität. Berufstätigkeit hatte einen deutlich protektiven Effekt sowohl im physischen als auch im psychischen Bereich. Adipöse Patienten hatten eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit auf Verbesserung der Lebensqualität als normalgewichtige Personen, insbesondere hinsichtlich der körperlichen Aspekte. Alkoholkonsum war hingegen mit einer höheren Responderrate verknüpft. Für das Rauchen ergaben sich nur geringe Effekte.

Ein starker Effekt zeigte sich wiederum für die Symptome. Allerdings blieb nur der Schweregrad der Symptome als signifikanter Faktor in dem multivariaten Modell erhalten. Besonders ausgeprägt waren die Effekte für die emotionale Rollenfunktion und den Schmerz. Bei den Summenskalen zeigte sich ein deutlicherer Effekt der Symptomschwere für den körperlichen Bereich. Das Vorliegen von Begleiterkrankungen halbierte die Wahrscheinlichkeit auf Verbesserung der Lebensqualität in fast allen Bereichen. Einen ähnlich deutlichen Effekt gab es für die Einnahme von NSAID im zweiten Studienjahr. Keine beziehungsweise sehr geringfügige Effekte zeigten sich wiederum für die Dauer der GERD Erkrankung, die LA- Klassifizierung, das Vorliegen einer Barrett Schleimhaut und die Einnahme von GERD Medikamenten.

Tabelle 15: Odds Ratios (95% Konfidenzintervalle, P-Werte) der signifikanten Variablen auf eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (versus klinisch relevante Verschlechterung) nach zwei Jahren¹⁰

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
	N=3757	N=3432	N=3366	N=2356	N=2936	N=1477	N=2426	N=3948	N=2805	N=3586
Geschlecht: Frauen										0.77 (0.65, 0.91)
P-WERT										0.002
Alter: 40-60 Jahre versus < 40		0.50 (0.37, 0.67)								0.67 (0.52, 0.86)
P-WERT		<0.001								0.002
Alter: > 60 Jahre versus < 40	0.66 (0.51, 0.84)	0.39 (0.27, 0.56)							1.48 (1.03, 2,13)	0.47 (0.34, 0.66)
P-WERT	<0.001	<0.001							0.034	<0.001
Ausbildung: Abitur versus Hauptschule			0.74 (0.57, 0.96)	0.69 (0.50, 0.95)				1.49 (1.11, 2.02)	0.66 (0.51, 0.87)	
P-WERT			0.022	0.023				0.009	0.003	
Beruf Jahr 2: Kein Beruf versus Beruf		0.65 (0.49, 0.85)	0.67 (0.51, 0.87)	0.59 (0.42, 0.82)			0.32 (0.28, 0.46)	0.62 (0.46, 0.83)	0.66 (0.50, 0.87)	0.62 (0.49, 0.79)
P-WERT		0.002	0.003	0.002			<0.001	0.001	0.004	<0.001
Beruf Jahr 2: Berentet versus Beruf		0.58 (0.44, 0.76)					0.36 (0.25, 0.52)	0.65 (0.48, 0.87)		0.61 (0.47, 0.79)
P-WERT		<0.001					<0.001	0.004		<0.001
Allein lebend Baseline	0.71 (0.58, 0.87)	0.73 (0.58, 0.93)			0.75 (0.59, 0.96)					
P-WERT	<0.001	0.009			0.022					

¹⁰ Abk.: AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit; PSYC: Psychisches Wohlbefinden; SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit; VITA: Vitalität; EMRO: Emotionale Rollenfunktion; KÖRO: Körperliche Rollenfunktion; SCHM: Körperliche Schmerzen; PSK: Psychische Summenskala, KSK: Körperliche Summenskala

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
BMI Jahr 2: 25 bis 30 versus < 25		0.76 (0.61, 0.94)								
P-WERT		0.012								
BMI Jahr 2: > 30 versus < 25		0.44 (0.34, 0.57)		0.64 (0.47, 0.87)	0.66 (0.51, 0.85)			0.69 (0.53, 0.90)		0.69 (0.55, 0.87)
P-WERT		<0.001		0.005	0.002			0.007		0.001
Alkoholkonsum Jahr 2	1.35 (1.11, 1.64)	1.23 (1.01, 1.49)	1.44 (1.16, 1.79)	1.39 (1.06, 1.81)	1.28 (1.02, 1.61)					
P-WERT	0.003	0.038	0.001	0.017	0.033					
Rauchen Baseline: Nicht- versus Ex-Raucher	1.31 (1.09, 1.57)			0.75 (0.58, 0.97)	1.30 (1.04, 1.61)					
P-WERT	0.004			0.029	0.020					
Rauchen Baseline: Nicht- versus Raucher				0.72 (0.53, 0.98)						
P-WERT				0.038						
RDQ Schwere Verbesserung Mittel versus Keine	1.50 (1.26, 1.80)	1.52 (1.27, 1.83)	1.74 (1.42, 2.13)	1.63 (1.27, 2.09)	1.76 (1.43, 2.16)	2.35 (1.58, 3.48)	1.38 (1.05, 1.80)	2.38 (1.93, 2.93)	1.38 (1.12, 1.71)	1.95 (1.62, 2.34)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.021	<0.001	<0.001	<0.001
RDQ Schwere Verbesserung Hoch versus Keine	2.00 (1.65, 2.42)	1.94 (1.60, 2.34)	1.96 (1.58, 2.43)	2.20 (1.68, 2.87)	2.18 (1.75, 2.73)	2.29 (1.51, 3.47)	2.25 (1.68, 3.01)	2.54 (2.01, 3.23)	1.54 (1.23, 1.93)	2.77 (2.27, 3.38)
P-WERT	<0.001									
Extraösophageale Symptome Jahr 2				0.79 (0.63, 0.99)	0.82 (0.67, 0.99)	0.69 (0.49, 0.98)			0.80 (0.66, 0.97)	
P-WERT				0.045	0.046	0.037			0.023	
Begleiterkrankungen Jahr 2	0.31 (0.24, 0.41)	0.41 (0.29, 0.58)	0.48 (0.36, 0.65)	0.48 (0.33, 0.70)	0.59 (0.43, 0.80)		0.41 (0.27, 0.63)	0.47 (0.32, 0.67)	0.54 (0.40, 0.73)	0.43 (0.32, 0.59)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
GERD Kategorie Jahr 2: NERD versus C/D						3.12 (1.26, 7.73)				
P-WERT						0.014				

	AGES	KÖFU	PSYC	SOFU	VITA	EMRO	KÖRO	SCHM	PSK	KSK
Barrett Baseline					0.69 (0.53, 0.90)					
P-WERT					0.006					
Einnahme von GERD Medikamenten vor Studie	0.82 (0.69, 0.97)						0.64 (0.49, 0.83)			0.77 (0.64, 0.93)
P-WERT	0.021						0.001			0.006
Einnahme von GERD Medikamenten Jahr 2							0.64 (0.51, 0.82)			
P-WERT							<0.001			
Einnahme NSAID Baseline	0.82 (0.69, 0.97)									
P-WERT	0.030									
Einnahme NSAID Jahr 2	0.47 (0.39, 0.57)	0.41 (0.34, 0.49)	0.52 (0.43, 0.64)	0.46 (0.36, 0.58)	0.45 (0.36, 0.55)	0.54 (0.37, 0.79)	0.45 (0.35, 0.58)	0.27 (0.22, 0.34)	0.66 (0.54, 0.82)	0.35 (0.29, 0.42)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3.7.2 QOLRAD

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Responder nach zwei Jahren für den QOLRAD. Der Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Lebensqualität war mit einer Rate von 3-5% deutlich geringer als beim SF-36. Mit Ausnahme des Bereiches der körperlichen und sozialen Funktionen war die Responderrate deutlich über 50%.

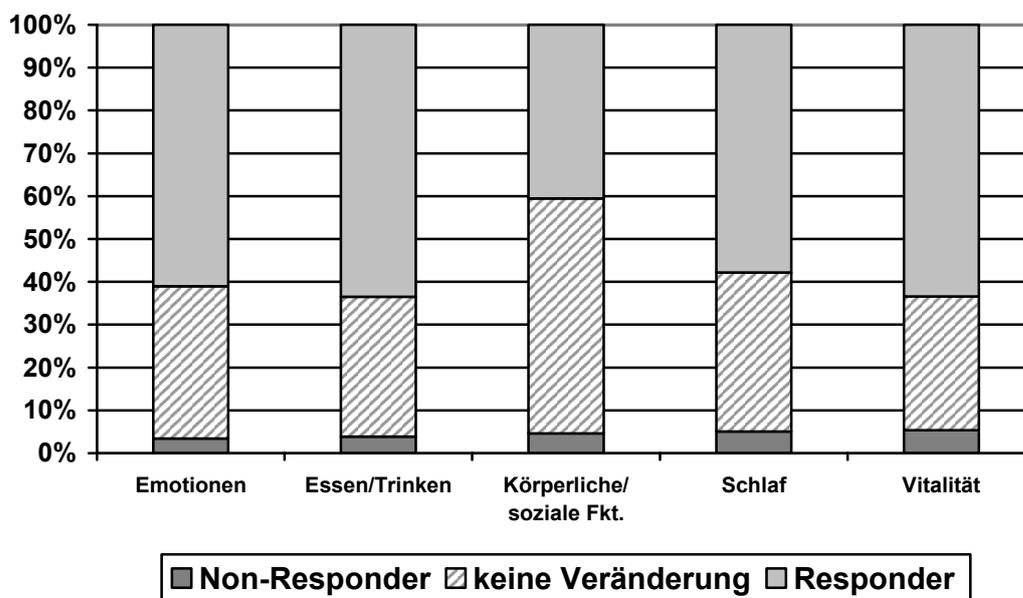


Abbildung 5: Anteil von Patienten mit klinisch relevant verbesserter (Responder), verschlechterter (Non-Responder) oder unveränderter Lebensqualität nach zwei Jahren (QOLRAD)

Auch beim QOLRAD unterschieden sich Responder und Non-Responder signifikant in ihren Ausgangswerten. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind für diese Ausgangswerte adjustiert (Tabelle 16). Auf drei der fünf Skalen zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Geschlechts. Frauen hatten schlechtere Aussichten auf eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität als Männer. Auch niedrigere Bildung war mit Ausnahme des Bereichs der körperlichen/sozialen Funktionen mit geringeren Chancen auf verbesserte Lebensqualität verknüpft. Personen ohne Beruf – aber keine Rentner – waren in den Bereichen Emotionen, Ernährung und Vitalität wahrscheinlicher in der Gruppe der Non-Responder. Einen stärkeren Einfluss als beim SF-36 hatten die Symptome. Personen mit deutlicher Verbesserung im Schweregrad hatten eine 10-30fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer verbesserten

Lebensqualität. Weitere relevante Faktoren wie Begleiterkrankungen oder Medikation hatten keinen wesentlichen Einfluss.

Tabelle 16: Odds Ratios (95% Konfidenzintervalle, P-Werte) der signifikanten Variablen auf eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (versus klinisch relevante Verschlechterung) nach zwei Jahren

	Emotionen	Essen/ Trinken	Körperliche/ soziale Funktionen	Schlaf	Vitalität
	N=3220	N=3211	N=1504	N=3153	N=3430
Geschlecht:		0.45		0.60	0.68
Frauen		(0.30, 0.68)		(0.43, 0.84)	(0.49, 0.94)
P-WERT		<0.001		0.003	0.021
Ausbildung:	2.69	2.96		2.07	2.23
Abitur versus Hauptschule	(1.42, 5.09)	(1.54, 5.67)		(1.25, 3.44)	(1.36, 3.64)
P-WERT	0.021	0.001		0.002	0.001
Beruf Jahr 2:	0.39		0.33		0.49
Kein Beruf versus Beruf	(0.21, 0.69)		(0.16, 0.68)		(0.31, 0.77)
P-WERT	0.001		0.003		0.002
Alkoholkonsum Baseline			2.44		
			(1.42, 4.18)		
P-WERT			0.007		
RDQ Häufigkeit Verbesserung			2.21		
Mittel versus Keine			(1.18, 4.13)		
P-WERT			0.013		
RDQ Häufigkeit Verbesserung			2.52		
Hoch versus Keine			(1.03, 6.16)		
P-WERT			0.043		
RDQ Schwere Verbesserung	4.25	6.67	5.53	6.51	5.56
Mittel versus Keine	(2.79, 6.48)	(4.26, 10.43)	(2.94, 10.40)	(4.42, 9.60)	(3.86, 8.02)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RDQ Schwere Verbesserung	11.36	30.96	17.59	14.36	9.56
Hoch versus Keine	(6.03, 21.41)	(11.92, 80.40)	(6.67, 46.39)	(8.30, 24.84)	(5.83, 15.69)
P-WERT	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Begleiterkrankungen Jahr 2		0.14			
		(0.05, 0.42)			
P-WERT		<0.001			
GERD Kategorie Jahr 2:			0.43		
NERD versus A/B			(0.25, 0.74)		
P-WERT			0.002		
H. pylori			2.52		
			(1.36, 4.69)		
P-WERT			0.003		
Einnahme von GERD		0.21			
Medikamenten Jahr 2		(0.12, 0.37)			
P-WERT		<0.001			
Einnahme NSAID Jahr 2			0.29		
			(0.17, 0.49)		
P-WERT			<0.001		

4 Diskussion

4.1 Die Entwicklung der Lebensqualität

4.1.1 SF-36

Die allgemeine Lebensqualität von Patienten mit GERD wurde in verschiedenen Studien erhoben. Abbildung 6 zeigt die Subskalen des SF-36 für drei große Untersuchungen im Vergleich mit den ProGERD Daten [Wiklund, 01], [Kaplan-Machlis, 99], [Revicki, 98].

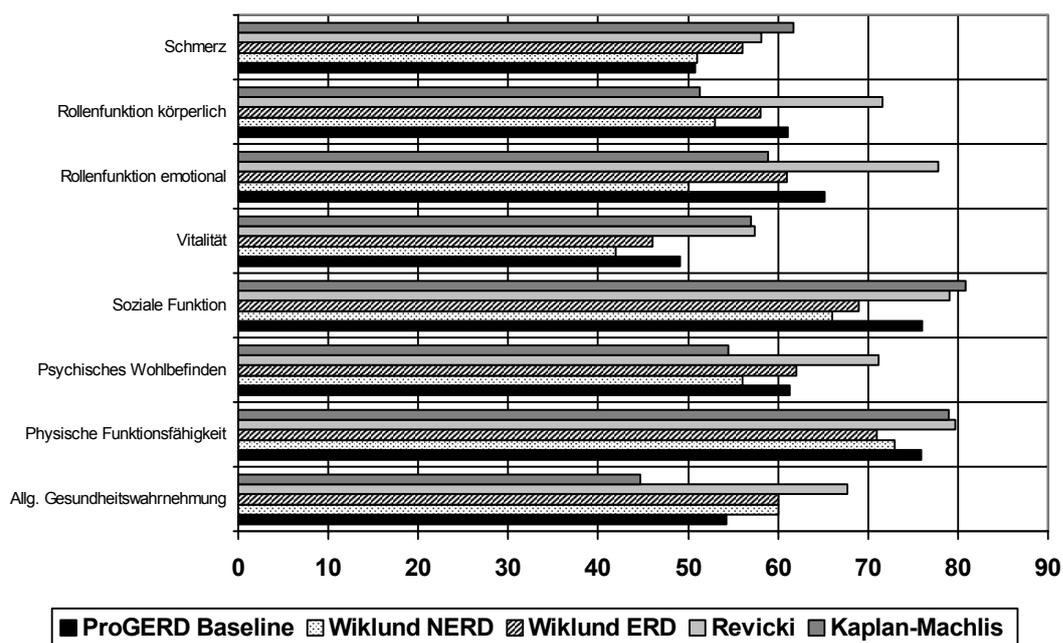


Abbildung 6: Lebensqualität (SF-36) bei GERD in verschiedenen Studien; höhere Werte kennzeichnen bessere Lebensqualität

Die Ergebnisse sind sehr heterogen. Die Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen SF-36 Subskalen liegen überwiegend zwischen 15 und 20 Punkten. Den deutlichsten Unterschied gibt es mit 28 Punkten bezüglich der emotionalen Rollenfunktion bei den Studien von Wiklund et al. und Revicki et al. Am ähnlichsten sind die Ergebnisse für die Bereiche Schmerz und physische Funktionsfähigkeit, obwohl auch hier der Unterschied zwischen niedrigstem und höchstem Wert klinisch relevant ist. In der Revicki Studie wurde insgesamt eine relativ hohe Lebensqualität angegeben. Tendenziell ähnlich war die Lebensqualität der Patienten von Kaplan-Machlis,

allerdings mit auffälligen Ausnahmen. So waren das psychische Wohlbefinden und besonders die allgemeine Gesundheitswahrnehmung sehr niedrig. Die Ergebnisse der ProGERD Studie liegen bei fast allen Skalen im Mittelfeld. Einzige Ausnahme ist die Subskala Schmerz. Hier wiesen die ProGERD Patienten die niedrigsten Werte auf.

Eine naheliegende Erklärung für diese Unterschiede sind unterschiedliche Populationen. In allen Studien wurden Patienten mit einer klinischen GERD Diagnose untersucht, die in Fachkliniken oder von niedergelassenen Ärzten eingeschlossen wurden. Die Einnahme von säureunterdrückenden Medikamenten im Monat vor Studienbeginn war ein Ausschlusskriterium, mit Ausnahme der Wiklund-Studie, in der zu Studienbeginn 68% der Patienten Medikamente gegen GERD einnahmen. Trotz dieses hohen Anteils berichteten diese Patienten von einer niedrigen Lebensqualität, was auf eine ineffektive Therapie hindeutet.

Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Alter sinkt und Frauen eine niedrigere Lebensqualität haben als Männer, sind Alter und Geschlecht wichtige Einflussvariablen [Bullinger, 95]. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Schwere der Erkrankung. In Ermangelung eines diagnostischen Goldstandards für GERD wurden allerdings in den verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Messinstrumente benutzt. In der ProGERD Studie wurde der RDQ eingesetzt, bei Kaplan-Machlis und Wiklund die Gastrointestinal Symptom Rating Scale und bei Revicki wurde die Schwere der Erkrankung aufgrund von Arzteinschätzungen eingestuft. Ein Vergleich ist somit nicht ohne weiteres möglich. Die Population der Kaplan-Machlis Studie war mit durchschnittlich 40 Jahren deutlich jünger als die ProGERD Patienten, was die bessere Lebensqualität bezüglich der meisten erfassten Bereiche erklären könnte. Die im Vergleich zu den anderen aufgeführten Studien hohen Werte der Revicki Studie, sind allerdings aus den verfügbaren Angaben nicht eindeutig zu erklären. Das durchschnittliche Alter in der Revicki Studie war mit 46 Jahren zwar niedriger als in der ProGERD-Studie, aber andere Variablen sollten eher zu einer Reduzierung der durchschnittlichen Lebensqualität führen. So hatte Revickis Studienpopulation einen höheren Anteil an Frauen und 74% der Patienten in der Revicki Studie hatten mindestens einmal wöchentlich schweres Sodbrennen. In der ProGERD Studie war diese Rate nur halb so hoch.

Neben diesen Unterschieden zeigen sich aber auch Gemeinsamkeiten. In den Bereichen Schmerz und Vitalität wiesen die Patienten überwiegend die niedrigsten Werte auf, in den Bereichen der sozialen und physischen Funktionsfähigkeit in allen Studien die höchsten Werte, das heißt trotz Schmerzen und niedriger Vitalität waren die alltäglichen körperlichen Aktivitäten wie Treppensteigen oder Hausarbeit sowie die sozialen Kontakte nur geringfügig eingeschränkt.

Im Vergleich zur Normpopulation war die allgemeine Lebensqualität der ProGERD Patienten zur Baseline im Vergleich deutlich eingeschränkt. Die geringsten, aber immer noch klinisch relevanten, Unterschiede zur Normpopulation gab es im Bereich der physischen Funktionsfähigkeit. Besonders deutliche Unterschiede gab es in den Bereichen der emotionalen und körperlichen Rollenfunktion und des Schmerzes. Dies entspricht den Resultaten, die Revicki für den Vergleich von GERD Patienten mit der US-amerikanischen Normpopulation angab [Revicki , 98]. Auch in einer spanischen Studie zeigte sich eine im Vergleich zur Normpopulation eingeschränkte Lebensqualität von GERD Patienten [Ponce, 04]. Madisch et al. fanden in ihrer Untersuchung deutscher GERD Patienten eine klinisch relevante Reduktion der Lebensqualität in fünf der acht SF-36 Skalen (Schmerz, emotionale und physische Rollenfunktion, Vitalität und psychisches Wohlbefinden) [Madisch, 03].

Die SF-36 Normpopulation enthielt sowohl Patienten mit als auch ohne chronische Erkrankungen. Abbildung 7 stellt die Lebensqualität der ProGERD Patienten und von Patienten mit Hypertonie, Diabetes oder chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma und Bronchitis dar. Die Vergleichspopulationen hatten ein ähnliches Durchschnittsalter wie die ProGERD Population. Der Frauenanteil war 7-14% höher.

Auch im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen wiesen die GERD Patienten eine niedrige Lebensqualität auf. Insbesondere die bereits diskutierten Bereiche emotionale Rollenfunktion und Schmerz waren deutlich eingeschränkt. Beim Schmerz lagen die GERD Patienten fast acht Punkte unter den Patienten mit Diabetes, bei der emotionalen Rollenfunktion betrug der Abstand 13 Punkte. Auch auf den Skalen Vitalität, soziale Funktionen und psychisches Wohlbefinden wiesen die GERD Patienten die niedrigsten Werte auf. Bei der physischen Funktionsfähigkeit hatten die GERD Patienten hingegen die höchste Lebensqualität.

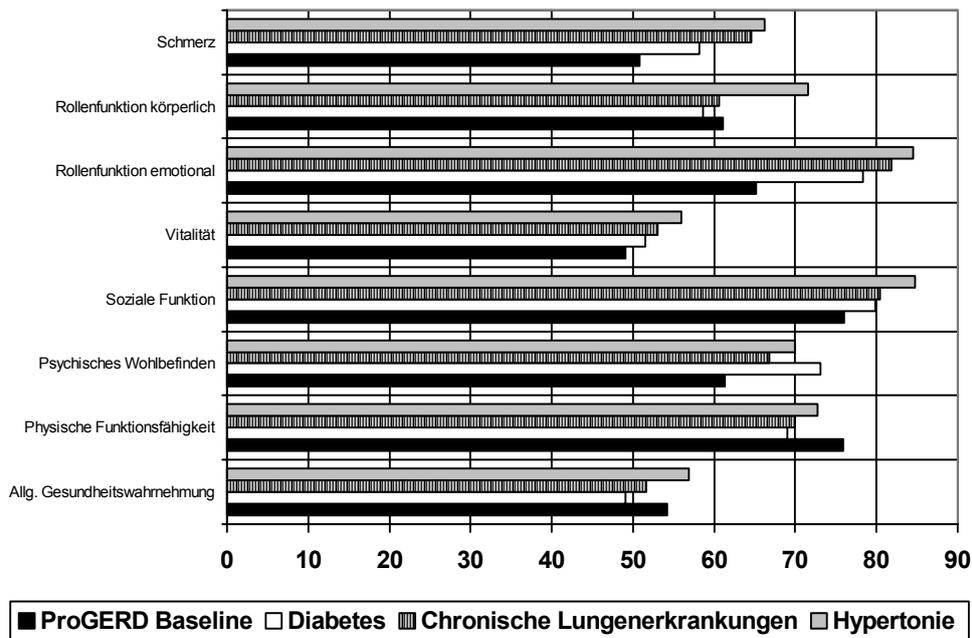


Abbildung 7: Lebensqualität (SF-36) bei verschiedenen Erkrankungen; höhere Werte kennzeichnen bessere Lebensqualität

Nach zweiwöchiger Behandlung mit Esomeprazol stieg die Lebensqualität auf das Niveau der Normpopulation. Dieses Resultat bestätigt die bisherigen Ergebnisse zur Effektivität von PPI in der GERD Therapie [Savarino, 04], [Moss, 03], [Pare, 03]. So zeigte sich in einer Metaanalyse von Chiba, dass PPI nicht nur effektiver sind als H2-Blocker, sondern auch fast doppelt so schnell zur Heilung führen [Chiba, 97]. Allerdings liess sich das nach zweiwöchiger Behandlung erreichte Niveau nicht aufrechterhalten. Nach einem und nach zwei Jahren war die Lebensqualität im Vergleich zu den Werten nach zwei Wochen wieder leicht zurückgegangen. Klinisch bedeutsam waren diese Unterschiede aber nur bezüglich der emotionalen Rollenfunktion, der Vitalität und der sozialen Funktionen.

4.1.2 QOLRAD

Da der SF-36 ein krankheitsübergreifendes Messinstrument ist, lassen sich spezifischere Effekte der GERD Erkrankung auf die Lebensqualität besser mit dem QOLRAD erfassen. Abbildung 8 zeigt die krankheitsspezifische Lebensqualität von GERD Patienten verschiedener Studien im Vergleich [Wiklund, 01], [Kleinman, 01].

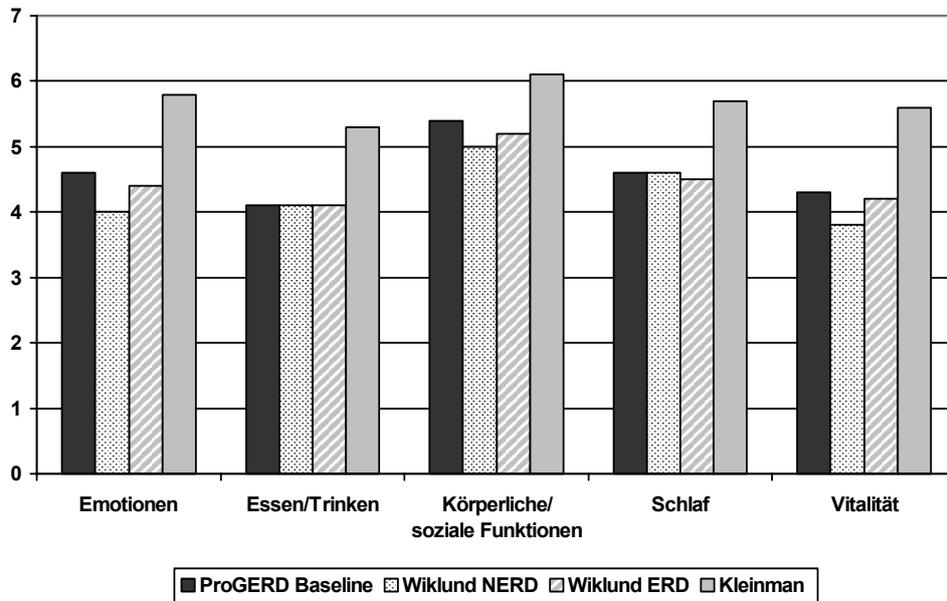


Abbildung 8: Lebensqualität (QOLRAD) bei GERD in verschiedenen Studien; höhere Werte kennzeichnen bessere Lebensqualität

Auch beim QOLRAD gibt es Geschlechts- und Alterseffekte: Frauen haben eine niedrigere Lebensqualität als Männer, ältere Patienten hingegen – ein wichtiger Unterschied zum SF-36 – eine bessere Lebensqualität [Wiklund, 98]. Die Patienten der Kleinman Studie wiesen auf allen Skalen eine höhere Lebensqualität als die anderen Populationen auf. Die Kleinman Population war allerdings bezüglich Alter und Geschlecht der ProGERD Population ähnlich. Diese soziodemografischen Variablen fallen als relevante Einflussfaktoren demnach aus. In allen Studien war eine klinische GERD Diagnose ein Einschlusskriterium. Unterschiede gab es allerdings hinsichtlich der Medikation zu Studienbeginn. Für die ProGERD Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens vier Wochen keine säurehemmenden Medikamente eingenommen hatten. Die Patienten der Wiklund Studie nahmen hingegen zum überwiegenden Teil und die der Kleinman Studie

ausnahmslos Medikamente zu Studienbeginn. Tatsächlich wiesen die ProGERD Patienten nach der Behandlung eine vergleichbare Lebensqualität auf wie die Kleinman Patienten. Die Patienten der Wiklund Studie hatten allerdings trotz Medikation - wie bei der generischen Lebensqualität - deutlich niedrigere Werte. Trotz dieser Unterschiede zeigt sich im Vergleich zum SF-36 eine größere Homogenität der Ergebnisse beim QOLRAD. In allen Studien hatten die Patienten die niedrigsten Werte hinsichtlich der Bereiche Essen/Trinken und Vitalität. Die körperlichen und sozialen Funktionen waren hingegen am wenigsten eingeschränkt.

Bei ProGERD zeigte sich sowohl für SF-36 als auch den QOLRAD nach dem deutlichen Anstieg der Lebensqualität nach zwei Wochen wieder ein leichter Abfall nach einem Jahr. Dieser Unterschied könnte auf die Medikation zurückzuführen sein: in den ersten zwei Wochen hatten alle Patienten Esomeprazol eingenommen. Zur Baseline, in der ein- und zwei-Jahres Befragung lag der Anteil von Patienten mit Einnahme von GERD Medikamenten bei etwa 70%. Obwohl der Anteil von medikamentös behandelten Patienten gleich blieb, war die Lebensqualität nach einem und zwei Jahren deutlich höher. Der Unterschied könnte auf die Art der Medikation zurückzuführen sein: zum einen stieg der Anteil von Patienten, die PPI einnahmen von 44% auf 58% im ersten und 61% im zweiten Jahr, zum anderen nahmen mehr Patienten PPI in einem regelmäßigen Rhythmus ein.

4.2 Die Einflussfaktoren der Lebensqualität

4.2.1 SF-36 Baseline

Die univariaten Analysen bieten einen Überblick bezüglich möglicher Einflussvariablen, sind aber nicht unabhängig voneinander. So hatten etwa die Berufstätigkeit und das Alter einen Einfluss auf die Lebensqualität, aber beide Variablen sind deutlich korreliert. Solche gegenseitigen Abhängigkeiten lassen sich lediglich in einer multivariaten Analyse kontrollieren. Danach waren die wichtigsten Einflussfaktoren der generischen Lebensqualität zur Baseline das Geschlecht, Alter, Berufstätigkeit, Familienstand, Alkohol- und Tabakkonsum, Häufigkeit und Schweregrad der GERD Symptome, das Vorliegen extraösophagealer Symptome und von Begleiterkrankungen sowie die Einnahme von NSAID.

Für das Geschlecht zeigte sich eine niedrigere Lebensqualität bei Frauen, was den Ergebnissen der Normstichprobe entspricht [Bullinger, 98]. Bezüglich des Alters gab es unterschiedliche Effekte für die psychischen und für die physischen Aspekte der Lebensqualität. Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang bei der körperlichen Funktionsfähigkeit, aber ein positiver Zusammenhang bei der sozialen Funktionsfähigkeit, dem psychischen Wohlbefinden, der Vitalität und des Schmerzes. In den univariaten Analysen zeigten sich eine negative Korrelation des Alters mit der körperlichen Summenskala und eine positive Korrelation mit der psychischen Summenskala. Auch in der Normstichprobe wurde gefunden, dass die physische Lebensqualität mit dem Alter sinkt, die psychische hingegen weitestgehend stabil bleibt [Bullinger, 98].

Während die positiven Effekte von Berufstätigkeit, Leben in Gemeinschaft und Nichtrauchen plausibel sind, scheint der positive Einfluss von Alkoholkonsum auf alle Bereiche der Lebensqualität erklärungsbedürftig. Offenbar waren Patienten ohne Alkoholkonsum kränker als Patienten mit Alkoholkonsum, sie hatten häufiger GERD Symptome (RDQ Score: 8.0 ± 4.3 versus 7.1 ± 4.1 ; $p < 0.001$), schwerere GERD Symptome (RDQ Score: 9.7 ± 5.0 versus 8.9 ± 4.7 ; $p < 0.001$) und sie hatten häufiger Begleiterkrankungen (64% versus 52%, $p < 0.001$). Ein Kausalzusammenhang lässt sich aus diesen Daten selbstverständlich nicht ablesen, aber eine naheliegende Hypothese ist, dass kränkere Patienten eher auf Alkohol verzichteten.

Wie erwartet hatten häufigere und schwerere GERD Symptome, das Vorliegen von extraösophagealen Symptomen sowie von Begleiterkrankungen einen negativen Effekt auf die Lebensqualität. Einen hochsignifikanten negativen Einfluss hatte die Einnahme von NSAID. Dies stimmt überein mit Vermutungen, dass diese Medikamentengruppe die Widerstandskraft der Schleimhaut reduziert [Kahrilas, 03]. Allerdings war der Unterschied zwischen Patienten, die solche Medikamente einnehmen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad der Symptome mit weniger als 0.5 Punkten nur gering. Unerwartet war hingegen der fehlende Zusammenhang zwischen der Dauer der GERD Erkrankung und der Lebensqualität. In dieser Hinsicht lässt sich also nicht von einer Progression der Erkrankung reden.

Es gab keinen ausgeprägten Zusammenhang zwischen dem endoskopischen Befund und der Lebensqualität. Patienten ohne Erosionen, mit leichter oder schwerer Ösophagitis wiesen sehr ähnliche Werte auf den SF-36 Skalen auf. Dies entspricht den Resultaten von Wiklund [Wiklund, 01]. Die Ähnlichkeit dieser Gruppen bezüglich der Lebensqualität zeigte sich auch in den RDQ Werten: es gab zwar bei Häufigkeit und Schweregrad der Symptome einen Anstieg von NERD über LA A/B zu LA C/D, dieser Anstieg war allerdings nur gering und nur für die Häufigkeit schwach signifikant. Auch in der Studie von Locke zum Zusammenhang von GERD Symptomen und Endoskopieergebnissen wurde nur für die Häufigkeit der Symptome ein schwacher Zusammenhang zu den Endoskopieergebnissen gefunden [Locke, 03].

Ein etwas anderes Bild ergab sich bei Patienten mit einer Barrett Schleimhaut. Zwar gab es hier auf den meisten SF-36 Skalen keine Unterschiede zur übrigen ProGERD Population, allerdings wiesen Barrett Patienten auf den Skalen psychisches Wohlbefinden, Vitalität und der psychischen Summenskala signifikant bessere Werte auf als Patienten ohne Barrett Schleimhaut. Diese Unterschiede lassen sich nicht auf eine niedrigere Belastung durch GERD Symptome zurückführen. Allerdings gab es Unterschiede bezüglich des Alters und Geschlechts: Barrett Patienten sind zu 65% männlich und signifikant älter als Patienten ohne Barrett. Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit den Daten von Eloubeidi zur Lebensqualität bei Barrett. In seiner Studie gab es zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen Barrett- und GERD-Patienten, aber auf den Skalen psychisches Wohlbefinden und Vitalität hatten die Barrett Patienten höhere Werte [Eloubeidi, 00].

4.2.2 *QOLRAD Baseline*

Die wichtigsten Einflussfaktoren der krankheitsspezifischen Lebensqualität waren Geschlecht, Alter, Bildungs- und Familienstand, Alkohol- und Tabakkonsum, Häufigkeit und Schweregrad der GERD Symptome, das Vorliegen extraösophagealer Symptome sowie die Einnahme von GERD Medikamenten. Insgesamt zeigte sich also eine große Übereinstimmung hinsichtlich der Einflussfaktoren von SF-36 und QOLRAD. Sehr ähnliche Effekte hatten Tabak- und Alkoholkonsum, Häufigkeit und Schweregrad der Symptome sowie das Vorliegen extraösophagealer Symptome.

Frauen hatten auf allen QOLRAD Skalen niedrigere Werte als Männer. Für das Alter zeigte sich in den univariaten Analysen eine geringe aber signifikante Verbesserung mit steigendem Alter, was den Ergebnissen der Normstichprobe entspricht [Wiklund, 98] Die multivariaten Analysen bestätigen diesen Alterseffekt jedoch nicht: danach sank die krankheitsspezifische Lebensqualität mit dem Alter. Im Unterschied zum SF-36 zeigte sich kein unterschiedlicher Alterseffekt für die psychischen und physischen Skalen.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zum SF-36 zeigte sich im Einfluss der Medikation auf die Lebensqualität. Während beim SF-36 die Einnahme von NSAID deutlich negativ mit der Lebensqualität assoziiert war, zeigte sich ein solcher Effekt nur schwach auf zwei der fünf QOLRAD Skalen. Dahingegen hatte die für den SF-36 weitgehend bedeutungslose Einnahme von GERD Medikamenten einen signifikant negativen Zusammenhang zur krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der GERD spezifische Einfluss der NSAID Einnahme ist also nur gering.

Ein oft diskutierter Einflussfaktor für die GERD Erkrankung ist das Körpergewicht [Nilsson, 03], [Murray, 03], [Lagergren, 00], [Fisher, 99], [Lundell, 95]. In den univariaten Ergebnissen zeigte sich zwar ein negativer Zusammenhang zwischen BMI und QOLRAD, dieser Effekt bestätigte sich in den multivariaten Analysen allerdings nur für die Subskala Schlaf. Das Körpergewicht hatte somit keinen wesentlichen Einfluss auf die krankheitsspezifische Lebensqualität. Dementsprechend konnten Kjellin et al. zeigen, dass Gewichtsreduzierung bei adipösen GERD Patienten weder das Ausmaß an gastroösophagealem Reflux noch die GERD Symptome beeinflusst [Kjellin, 96].

4.2.3 Einflussfaktoren der Veränderung von SF-36 und QOLRAD

Die Veränderung der Lebensqualität von der Baseline zum zweiten Follow Up wurde nur von wenigen der erfassten Variablen beeinflusst. Insbesondere zeigte sich bei diesen Analysen, dass für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität vor allem GERD spezifische Faktoren maßgeblich waren, wohingegen der SF-36 in stärkerem Maße auch von soziodemografischen Variablen beeinflusst wurde. So war die Berufstätigkeit mit einer deutlicheren Verbesserung sowohl psychischer als auch physischer Subskalen des SF-36 assoziiert, hatte jedoch keinerlei Einfluss auf die QOLRAD Werte. Die Einnahme von NSAID hatte einen deutlichen Zusammenhang mit allen SF-36 Skalen, besonders für die Bereiche Schmerz und körperliche Rollenfunktion. Beim QOLRAD zeigte sich jedoch kein Effekt der NSAID Einnahme für die Bereiche Emotionen und Schlaf. Ein ähnliches Muster ergab sich bei den Begleiterkrankungen. Auch hier zeigte sich ein deutlicher negativer Zusammenhang mit allen SF-36 Skalen, für die krankheitsspezifische Lebensqualität spielen die Begleiterkrankungen hingegen nur den Bereich Essen/Trinken eine Rolle.

Die Einnahme von GERD Medikamenten war deutlich mit dem QOLRAD, hingegen nur geringfügig mit dem SF-36 assoziiert. Es zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität sowohl bei Patienten mit als auch ohne Medikation. Die Verbesserung war jedoch deutlicher bei Patienten, die keine GERD Medikamente im zweiten Studienjahr einnahmen. Dies traf allerdings auf lediglich 27% der befragten Patienten zu, der überwiegende Teil der ProGERD Population war auch zwei Jahre nach Studienbeginn weiterhin auf Medikamente angewiesen. Dies bestätigt, dass für einen großen Teil der Betroffenen GERD eine chronische Erkrankung ist [Agreus, 01]. Patienten mit dauerhafter Medikamenteneinnahme wiesen sowohl bezüglich der generischen als auch der krankheitsspezifischen Lebensqualität niedrigere Werte auf. Entsprechend waren Häufigkeit und Schwere der Symptome bei dieser Gruppe höher ausgeprägt. Dennoch waren die Werte für Lebensqualität und Symptome auch nach zwei Jahren signifikant und klinisch relevant besser als zur Baseline. Das heißt, Patienten mit chronischer Refluxerkrankung sind zwar dauerhaft auf Medikation angewiesen, können aber die Beschwerden kontrollieren und die Lebensqualität aufrechterhalten.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist daher eine möglichst kosteneffektive Anwendung der Medikamente wünschenswert. Gerson et al. konnten in einer

Kosten-Effektivitäts-Analyse zeigen, dass Bedarfs- oder PPI- basierte step-down Therapien kostensparend wirken [Gerson, 00]. Bezüglich der Symptomkontrolle und Lebensqualität hat eine französische Studie über einen Zeitraum von sechs Monaten vergleichbare Ergebnisse für Bedarfsmedikation und kontinuierliche Einnahme von PPI gefunden [Bour, 05]. Inwieweit diese Ansätze aber in die Praxis umsetzbar und vor allem langfristig wirksam sind, ist noch nicht geklärt.

4.2.4 Responder

Für einen beträchtlichen Prozentsatz der Patienten veränderte sich die Lebensqualität von der Baseline zur Befragung nach zwei Jahren nur geringfügig. Im Vergleich von Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung versus Verschlechterung werden daher wesentliche Einflussvariablen deutlicher hervorgehoben als in den oben diskutierten linearen Regressionsmodellen. Bezüglich des SF-36 waren etwa Patienten mit Begleiterkrankungen oder der Einnahme von NSAID doppelt so wahrscheinlich in der Gruppe der Non-Responder. Anders als in den linearen Regressionen zeigte sich in den Responderanalysen kein gleichmäßig negativer Effekt des Alters auf die generische Lebensqualität. Stattdessen wirkte das höhere Alter für die psychischen Aspekte der Lebensqualität eher positiv. In der deutschen Normstichprobe des SF-36 zeigte sich ein deutlicher Abfall der physischen Bereiche der Lebensqualität mit höherem Alter, wohingegen die psychischen Bereiche nur geringfügige Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen aufwiesen [Bullinger, 98]. Ein differenzierteres Bild ergab sich auch hinsichtlich des Einflusses der Symptome. Offenbar wirkte der Schweregrad der Symptome deutlicher auf die Lebensqualität als die Häufigkeit. Der Schweregrad war vor allem mit den physischen Bereichen des SF-36 assoziiert.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigte sich, dass Patienten mit Hochschulreife eine zwei- bis dreifach höhere Wahrscheinlichkeit auf eine klinisch relevante Verbesserung hatten. Ein solcher sozialer Gradient zeigte sich auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen und gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen [Bellach, 98]. In diesem Kontext könnte auch die geringere Wahrscheinlichkeit auf eine relevant verbesserte Lebensqualität für Frauen und nicht-berufstätige Personen – mit Ausnahme von Rentnern – interpretiert werden.

Noch prägnanter als beim SF-36 war der Einfluss GERD spezifischer Variablen beim QOLRAD. Die deutlich niedrigere Non-Responderrate ist ein Indiz, dass die Verschlechterung der generischen Lebensqualität nicht auf Faktoren der Refluxerkrankung zurückzuführen ist. Zudem war der Einfluss der Symptome beim QOLRAD erheblich ausgeprägter. Das zeigte sich auch in dem Vergleich der Korrelationen von Symptomen mit den Lebensqualitätsskalen. Die Veränderung der Symptome korrelierte deutlicher mit den QOLRAD- als mit den SF-36 Skalen. Dies bestätigt Ergebnisse von Dimeas, wonach krankheitsspezifische Messinstrumente Veränderungen im Gesundheitszustand von GERD Patienten besser beschreiben können als generische Messinstrumente [Dimeas, 93]. Velanovich weist in diesem Kontext darauf hin, dass für Erkrankungen, die nur einen begrenzten Bereich der Lebensqualität beeinflussen, spezifische Messinstrumente generell geeigneter sind [Velanovich, 98].

4.3 Limitationen

4.3.1 Studienpopulation und Missing Values

Ziel der ProGERD Studie ist eine Beschreibung des langfristigen Verlaufs der Refluxerkrankung unter Alltagsbedingungen. In die Studie wurden daher ausschließlich Patienten mit ärztlich diagnostizierter GERD eingeschlossen. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn mit Esomeprazol behandelt. Somit gibt es keine Kontrollgruppe. Vergleiche mit gesunden Personen oder anderen Erkrankungen hinsichtlich besonderer Risiko- oder Einflussfaktoren sind ebenso wenig möglich wie der Vergleich unterschiedlicher Behandlungsstrategien.

Die ProGERD Population ist darüber hinaus keine zufällige Auswahl von Patienten. Alle Patienten wurden von behandelnden Ärzten in die Studie eingeschlossen. Allerdings suchen nur etwa ein Viertel der Personen mit GERD Symptomen einen Arzt auf [Schwenkgenks, 04], [Kennedy, 00], [Jones, 90]. Insofern handelt es sich bei den ProGERD Patienten möglicherweise um schwerere Fälle von GERD, was eine entsprechend niedrigere Lebensqualität zur Folge hat.

Eine weitere Einschränkung hinsichtlich der Repräsentativität betrifft den Einschluss einer etwa gleichen Zahl von erosiven und nicht-erosiven GERD Fällen. Tatsächlich dürfte der Anteil von GERD Patienten mit Erosionen bei etwa 30% liegen [Lind, 97]. Allerdings zeigte sich in den vorliegenden Analysen kein Unterschied bezüglich der Lebensqualität zwischen diesen Patientengruppen. Darüber hinaus dürfte aufgrund der hohen Zahl an Patienten und Prüfzentren die ProGERD Population zumindest ein realistisches Bild der GERD Patienten in ärztlicher Behandlung liefern. Für Aussagen zur GERD Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung sind jedoch weitere, repräsentative Studien notwendig.

Im Rahmen der ProGERD Studie wurde keine systematische Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen. Für die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse ist daher ein Vergleich der teilnehmenden und ausgeschiedenen Patienten bedeutsam. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen relevanten Unterschied bezüglich Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Berufstätigkeit, der NSAID Einnahme, der extraösophagealen und Begleiterkrankungen sowie der GERD Klassifizierung. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten gab es jedoch für den Familienstand, den Tabak- und Alkoholkonsum, der früheren Einnahme von GERD

Medikamenten sowie der Dauer der Erkrankung. Mit Ausnahme der Erkrankungsdauer galt für diese Faktoren, dass Patienten mit Teilnahme am zweiten Follow-Up zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung höhere Werte sowohl beim SF-36 als auch beim QOLRAD aufwiesen. Klinisch relevant waren diese Unterschiede jedoch lediglich für den SF-36, mit Ausnahme der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der körperlichen Summenskala. Die deutlichsten Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern gab es bei der emotionalen und körperlichen Rollenfunktion. Hier betrug die Differenz 7.1 ± 1.6 beziehungsweise 8.4 ± 1.6 Punkte. Bei den anderen Subskalen lagen die Differenzen zwischen 5 und 6 Punkten, bei der psychischen Summenskala bei 2.8 Punkten.

Demnach haben Patienten mit niedrigerer generischer Lebensqualität eher auf eine weitere Studienteilnahme verzichtet, was zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse führen kann. So wäre es denkbar, dass die ausgeschiedenen Patienten eine niedrigere Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität aufwiesen. Aufgrund der hohen Fallzahl und der hohen Rücklaufquoten ist allerdings eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht zu erwarten. So sinken die durchschnittlichen SF-36 Werte zu Baseline bei Ausschluss der im weiteren Studienverlauf ausgeschiedenen Patienten nur geringfügig. Da die Unterschiede beim SF-36 ausgeprägter waren als beim QOLRAD, ist darüber hinaus nicht anzunehmen, dass vor allem GERD spezifische Faktoren zum Studienabbruch geführt haben.

4.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität der ProGERD Population war zu Studienbeginn zwar deutlich reduziert, es gab allerdings Patienten ohne solche Einschränkungen. Bei der generischen Lebensqualität erreichten zwischen 13% - für den Bereich Schmerz - und 52% - für die körperliche Funktionsfähigkeit und die emotionale Rollenfunktion - zur Baseline die Werte der Normpopulation. Da der SF-36 den gesamten Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst, lassen sich GERD spezifische Beeinträchtigungen besser mit dem QOLRAD erfassen.

Dementsprechend war beim QOLRAD der Prozentsatz von Patienten ohne Einschränkungen der Lebensqualität niedriger. Der Bereich der Nahrungsaufnahme war nur für 7% der Befragten ohne Probleme, bei der Vitalität waren es 10%, auf den

Skalen Emotionen und Schlaf 15%, im Bereich der physischen und sozialen Funktionen 25%. Diese Patienten hatten seltener und weniger schwere Symptome, waren jedoch nicht völlig symptomfrei. Denkbar wäre es, dass die fünf Skalen des QOLRAD bestimmte Bereiche der GERD spezifischen Lebensqualität nicht erfassen oder für Patienten mit niedriger Belastung durch Symptome nicht ausreichend sensitiv sind.

Diese eingeschränkte Aussagekraft der Skalen zur Lebensqualität spiegelt sich auch in der Varianzaufklärung der multivariaten Modelle wider. Obwohl eine Vielzahl von soziodemografischen und medizinischen Variablen erhoben wurden, lassen sich dadurch die Unterschiede in der Lebensqualität zur Baseline nur zu einem kleinen Teil erklären. Beim SF-36 liegt die Varianzaufklärung der einzelnen Skalen zur Baseline überwiegend zwischen 10% und 15%. Höhere Werte haben mit jeweils 23% nur die Skalen zur physischen Funktionsfähigkeit und zum Schmerz. Auch bei dem homogenen Konstrukt der krankheitsspezifischen Lebensqualität lassen sich nur zwischen 27% und 34% der Varianz erklären. Dies ist ein Indiz, dass wesentliche Aspekte der Lebensqualität durch die eingesetzten Fragebögen nicht erfasst werden konnten. So ist etwa der RDQ auf die Symptome Sodbrennen und Aufstoßen beschränkt.

Die multivariaten Modelle zur Veränderung der Lebensqualität von der Baseline zum zweiten Jahr erreichen deutlich höhere Varianzaufklärungen. Beim SF-36 liegen die Werte zwischen 30% und 49%, beim QOLRAD zwischen 68% und 71%, das heißt die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität lässt sich zum größten Teil durch die einbezogenen Variablen erklären. Dennoch sind auch hier weitere Studien notwendig, die zusätzliche krankheitsrelevante Aspekte und deren Bezug zur Lebensqualität erfassen.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Mit einer Häufigkeit von 10 bis 20%, je nach untersuchter Population und Erhebungsmethode, zählt die gastroösophageale Refluxerkrankung zu den häufigen Erkrankungen. Bei GERD kommt es durch den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre zu Beschwerden. Hauptsymptome der Refluxerkrankung sind Sodbrennen und Aufstoßen von Mageninhalt. Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend unbekannt.

Bei einem Drittel der Betroffenen treten Entzündungen der Speiseröhre auf, bei 10% kommt es zur Entstehung einer Barrett Schleimhaut, die wiederum als wichtiger Risikofaktor für Adenokarzinome der Speiseröhre gilt. Diese Krebsform weist eine hohe Mortalität auf, ist allerdings selten. Für die Betroffenen stehen daher in der Regel die durch die Krankheit verursachten Beschwerden und die Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Mittelpunkt.

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im medizinischen Bereich zunehmend zur Beurteilung von subjektiver Krankheitsbelastung und therapeutischen Maßnahmen eingesetzt. Darüber hinaus spielt die Lebensqualität eine wichtige Rolle in der Diagnose von Erkrankungen, insbesondere wenn kein Goldstandard zur Diagnose vorliegt. In Ermangelung eines solchen Standards wird die Krankheit in der klinischen Praxis anhand der Symptome und der dadurch eingeschränkten Lebensqualität diagnostiziert. Methodisch wird unterschieden zwischen generischen Messinstrumenten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von spezifischen Erkrankungen erfassen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten.

Die Lebensqualität von GERD Patienten wurde im Rahmen der ProGERD Studie erfasst. Die ProGERD Studie ist eine prospektive Kohortenstudie. Primäres Studienziel ist die Bestimmung der endoskopischen und symptomatischen Progression von GERD unter Bedingungen der Routineversorgung. Weitere Ziele sind unter anderem die Untersuchung des Verlaufs der Lebensqualität, von Risikofaktoren und Krankheitskosten. Zu Studienbeginn im Jahr 2000 wurden N=6215 Patienten mit ärztlich diagnostizierter Refluxerkrankung in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn endoskopiert und biopsiert. Die Refluxsymptome wurden mit einem validierten Fragebogen erfasst. Darüber

hinaus wurden Daten zur Anamnese, Soziodemografie und Medikamentennutzung erhoben. Die Lebensqualität wird sowohl mit einem generischen Instrument, dem SF-36, und einem krankheitsspezifischen Messinstrument, dem QOLRAD, gemessen. Diese Angaben werden nach der maximal achtwöchigen Behandlungsphase mit Esomeprazol jährlich neu mittels Patientenbefragung erfasst. Im zweiten Studienjahr fand darüber hinaus eine Nachuntersuchung mit Endoskopie und Biopsie statt.

Von den zur Baseline eingeschlossenen 6215 Patienten haben an der Befragung nach einem Jahr 90%, nach zwei Jahren 86% teilgenommen. Bei den ärztlichen Nachuntersuchungen im zweiten Jahr konnten für 63% der Patienten endoskopische, für 59% histologische Daten erhoben werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die generische Lebensqualität von Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung deutlich eingeschränkt ist. Dies gilt sowohl für den Vergleich mit der Normpopulation als auch im Vergleich mit anderen, aus medizinischer Sicht teils ernsthafteren Erkrankungen, wie Diabetes. Die deutlichsten Einschränkungen gab es in den Bereichen Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Schmerz. Bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität wiesen die Bereiche Vitalität und Ernährung besonders niedrige Werte auf.

Allerdings lassen sich die Symptome der Refluxerkrankung medikamentös gut behandeln. Bereits nach einer zweiwöchigen Behandlung mit Esomeprazol stieg die generische Lebensqualität auf das Niveau der Normpopulation an und auch die krankheitsspezifische Lebensqualität verbesserte sich deutlich in allen gemessenen Bereichen. Die prägnantesten Verbesserungen bei der generischen Lebensqualität gab es in den Bereichen Schmerz, sowie der körperlichen und emotionalen Rollenfunktion. Bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität kam es in den Bereichen Vitalität und Ernährung zu den deutlichsten Verbesserungen. Nach 12 und 24 Monaten lag die Lebensqualität unter den Werten unmittelbar nach der Behandlungsphase, aber noch immer deutlich über den Ausgangswerten.

Wichtigste Einflussfaktoren der Lebensqualität waren die Symptome der Refluxerkrankung. Eine effektive Symptomkontrolle ist somit zentral für die Behandlung der Patienten. Endoskopisch nachweisbare Komplikationen wie Ösophagitis oder Barrett wiesen hingegen keinen wesentlichen Zusammenhang zur

Lebensqualität auf. Auch Lebensstilfaktoren wie Tabakkonsum oder Körpergewicht waren nicht relevant. Allerdings wurden hinsichtlich der Entstehung der Refluxerkrankung häufig diskutierte Faktoren wie Ernährung oder körperliche Aktivität im Rahmen der vorliegenden Studie nur unzureichend erfasst. Hier sind weitere Untersuchungen mit validierten Erhebungsinstrumenten wünschenswert.

Die Verbesserung der Lebensqualität war vor allem abhängig von einer Verbesserung der Symptome. Hierbei ist die Linderung der Schwere der Symptome relevanter als die Reduzierung der Häufigkeit der Symptome. Bei der generischen Lebensqualität zeigt sich ein negativer Effekt von Begleiterkrankungen und der Einnahme von NSAID. Diese Faktoren hatten jedoch keinen relevanten Zusammenhang zur krankheitsspezifischen Lebensqualität. Diese war noch deutlicher als die generische Lebensqualität mit der Veränderung der Schwere der Symptome assoziiert. Daneben hatten vor allem Berufstätigkeit und ein höherer Schulabschluss einen positiven Effekt. Die Verbesserung der Lebensqualität bei SF-36 und QOLRAD war hingegen unabhängig von der Dauer der Erkrankung und auch bei Patienten mit dauerhafter Medikamenteneinnahme zu beobachten. Das heißt, mit entsprechender Medikation können Symptome und Lebensqualität langfristig kontrolliert werden. Der hohe Anteil von Patienten, die dauerhaft auf die Einnahme von Medikamenten angewiesen sind, ist allerdings angesichts der hohen Prävalenz der Erkrankung ein bedeutender Kostenfaktor. In diesem Kontext sind langfristige Kosten-Effektivitäts-Analysen verschiedener Therapiestrategien wie Step-Down oder Bedarfsmedikation notwendig.

Aus methodischer Sicht zeigte sich, dass das krankheitsspezifische Messinstrument QOLRAD die Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten besser erfasst als der SF-36. Daher sollte bei Studien zur Lebensqualität bei GERD, insbesondere wenn Therapieeffekte gemessen werden sollen, möglichst ein spezifisches Messinstrument zum Einsatz kommen.

Weitere offene Fragen ergeben sich hinsichtlich der Einflussfaktoren der Lebensqualität und der Repräsentativität der ProGERD Population. Obwohl im Rahmen der ProGERD Studie eine Vielzahl relevanter Variablen erhoben wurden, konnte dadurch nur ein Teil der Lebensqualität und ihrer Veränderung erklärt werden. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse wären

bevölkerungsbezogene Studien zur Belastung durch die Refluxerkrankung wünschenswert. Da die ProGERD Population im Rahmen der ambulanten Versorgung in die Studie eingeschlossen wurde, ist anzunehmen, dass es sich um ein Kollektiv mit höherer Krankheitsbelastung handelt. Durch bevölkerungsbezogene Studien ließe sich dieser Selektionsbias ausgleichen. Darüber hinaus könnten damit auch weitere wesentliche Fragestellungen neben der Lebensqualität, etwa zur tatsächlichen Häufigkeit, zur Inzidenz, zu den Risikofaktoren und zum langfristigen Verlauf der Erkrankung, untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- Agreus, L.; Svardsudd, K.; Talley, N. J.; Jones, M. P. und Tibblin, G. (2001): Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study, *Am J Gastroenterol.* 96 [10], Seite 2905-2914.
- Bareiss, D.; Stabenow, R.; Muller, R.; Eisinger, B.; Stegmaier, C.; Daubler, P.; Zeitz, M. und Scherubl, H. (2002): Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany, *Dtsch.Med Wochenschr.* 127 [25-26], Seite 1367-1374.
- Baron, T. H. und Richter, J. E. (1992): Gastroesophageal reflux disease in pregnancy, *Gastroenterol.Clin.North Am* 21 [4], Seite 777-791.
- Bellach, B. M.; Knopf, H. und Thefeld, W. (1998): [The German Health Survey. 1997/98], *Gesundheitswesen* 60 Suppl 2:S59-68., Seite S59-S68.
- Bollschweiler, E. und Holscher, A. H. (2000): Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus, *Deutsches Ärzteblatt* 97 [27], Seite 1896-1900.
- Bollschweiler, E. und Holscher, A. H. (2001): Carcinoma of the esophagus--actual epidemiology in Germany, *Onkologie.* 24 [2], Seite 180-184.
- Bour, B.; Staub, J. L.; Chousterman, M.; Labayle, D.; Nalet, B.; Nouel, O.; Pariente, A.; Tocque, E. und Bonnot-Marlier, S. (2005): Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment, *Aliment Pharmacol Ther.* 21 [7], Seite 805-812.
- Bullinger, Kirchberger I. (1998): Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion., Hogrefe Verlag für Psychologie., Göttingen Bern Toronto Seattle.
- Bullinger, M. (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment, Soc.Sci.Med* 41 [10], Seite 1359-1366.
- Cameron, A. J.; Zinsmeister, A. R.; Ballard, D. J. und Carney, J. A. (1990): Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings, *Gastroenterology* 99 [4], Seite 918-922.
- Carlsson, R.; Dent, J.; Bolling-Sternevald, E.; Johnsson, F.; Junghard, O.; Lauritsen, K.; Riley, S. und Lundell, L. (1998): The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease, *Scand.J Gastroenterol.* 33 [10], Seite 1023-1029.
- Chang, C. S.; Poon, S. K.; Lien, H. C. und Chen, G. H. (1997): The incidence of reflux esophagitis among the Chinese, *Am.J Gastroenterol.* 92 [4], Seite 668-671.
- Chiba, N.; De Gara, C. J.; Wilkinson, J. M. und Hunt, R. H. (1997): Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis, *Gastroenterology* 112 [6], Seite 1798-1810.
- Coppola, D. und Karl, R. C. (1999): Barrett's Esophagus and Barrett's Associated Neoplasia: Etiology and Pathologic Features, *Cancer Control* 6 [1], Seite 21-27.
- Crawley, J.; Frank, L.; Joshua-Gotlib, S.; Flynn, J.; Frank, S. und Wiklund, I. (2001): Measuring change in quality of life in response to *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer disease: the QOLRAD, *Dig.Dis.Sci.* 46 [3], Seite 571-580.
- de Caestecker, J. (2001): ABC of the upper gastrointestinal tract: Oesophagus:

heartburn, *BMJ* 323 [7315], Seite 736-739.

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999f): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999a): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999b): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999c): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999d): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; Brun, J.; Fendrick, A. M.; Fennerty, M. B.; Janssens, J.; Kahrilas, P. J.; Lauritsen, K.; Reynolds, J. C.; Shaw, M. und Talley, N. J. (1999e): An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report, *Gut* 44 [90002], Seite 1-16. URL: <http://gut.bmijournals.com>

Dent, J.; El-Serag, H. B.; Wallander, M. A. und Johansson, S. (2005): Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review, *Gut* 54 [5], Seite 710-717.

DeVault, K. R. und Castell, D. O. (1999): Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *Am.J Gastroenterol.* 94 [6], Seite 1434-1442.

Dimenas, E. (1993): Methodological aspects of evaluation of Quality of Life in upper gastrointestinal diseases, *Scand.J Gastroenterol.Suppl* 199:18-21., Seite 18-21.

Dimenas, E.; Carlsson, G.; Glise, H.; Israelsson, B. und Wiklund, I. (1996): Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease, *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 221:8-13., Seite 8-13.

Eckardt, V. F.; Kanzler, G. und Bernhard, G. (2001): Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation, *Am J Med* 111 [1], Seite 33-37.

Eisen, Glenn M.; Lockell, G. Richard und Provenzale, Dawn (1999): Health-related quality of life: a primer for gastroenterologists, *The American Journal of Gastroenterology* 94 [8], Seite 2017-2021. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VHV-3X3BNHK-B/2/6eb6f8ae6a6b0365b5596033f662c1d8>

el Serag, H. B. und Johanson, J. F. (2002): Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastroesophageal reflux disease, *Scand.J Gastroenterol.* 37 [8], Seite 899-904.

Eloubeidi, M. A. und Provenzale, D. (2000): Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease patients without Barrett's esophagus, *Am J Gastroenterol.* 95 [8], Seite

1881-1887.

Ergun, G. A. und Kahrilas, P. J. (1996): Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring, *Am.J Gastroenterol.* 91 [6], Seite 1077-1089.

Fass, R.; Ofman, J. J.; Gralnek, I. M.; Johnson, C.; Camargo, E.; Sampliner, R. E. und Fennerty, M. B. (1999): Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease, *Archives of Internal Medicine* 159 [18], Seite 2161-2168.

Fennerty, M. B. (2003): The continuum of GERD complications, *Cleve.Clin.J Med* 70 Suppl 5:S33-50., Seite S33-S50.

Fisher, B. L.; Pennathur, A.; Mutnick, J. L. und Little, A. G. (1999): Obesity correlates with gastroesophageal reflux, *Dig.Dis.Sci.* 44 [11], Seite 2290-2294.

Fock, K. M.; Talley, N.; Hunt, R.; Fass, R.; Nandurkar, S.; Lam, S. K.; Goh, K. L. und Sollano, J. (2004): Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease, *J Gastroenterol.Hepatol.* 19 [4], Seite 357-367.

Fraser-Moodie, C. A.; Norton, B.; Gornall, C.; Magnago, S.; Weale, A. R. und Holmes, G. K. (1999): Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight, *Scand.J Gastroenterol.* 34 [4], Seite 337-340.

Garrido, Serrano A.; Guerrero Igea, F. J.; Lepe Jimenez, J. A. und Perianes, Hernandez C. (2003): Clinical features and endoscopic progression of gastroesophageal reflux disease, *Rev.Esp.Enferm.Dig.* 95 [10], Seite 712-11.

Gerards, C.; Peitz, U. und Malfertheiner, P. (2001): [Reflux esophagitis--a community-wide increase in incidence], *Ther Umsch.* 58 [3], Seite 137-145.

Gerson, L. B.; Robbins, A. S.; Garber, A.; Hornberger, J. und Triadafilopoulos, G. (2000): A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease, *Am.J.Gastroenterol.* 95 [2], Seite 395-407.

Gerson, L. B.; Shetler, K. und Triadafilopoulos, G. (2002): Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals, *Gastroenterology* 123 [2], Seite 461-467.

Gralnek, Ian M. (2001): Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in the primary care setting: can health-related quality of life play a role?, *The American Journal of Gastroenterology* 96 [1], Seite 54-56. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VHV-43P3W58-2Y/2/c0194a0829dccc33769cefabdf64022a>

Guyatt, G. H.; Feeny, D. H. und Patrick, D. L. (1993): Measuring health-related quality of life, *Ann.Intern Med* 118 [8], Seite 622-629.

Haque, M.; Wyeth, J. W.; Stace, N. H.; Talley, N. J. und Green, R. (2000): Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study, *N Z.Med J* 113 [1110], Seite 178-181.

Haringsma, J.; Siersema, P. D. und Kuipers, E. J. (2003): Endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease: the new kid on the block, *Scand.J Gastroenterol.Suppl* [239], Seite 29-33.

Havelund, T.; Lind, T.; Wiklund, I.; Glise, H.; Hernqvist, H.; Lauritsen, K.; Lundell, L.; Pedersen, S. A.; Carlsson, R. und Junghard, O. (1999): Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole, *The American Journal of Gastroenterology* 94 [7], Seite 1782-1789. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VHV-3WV41T8-K/2/7496cc1fe97ed5cf58aaa81fe6da6d6d>

Heading, R. C. (1999): Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review, *Scand.J Gastroenterol.Suppl* 231:3-8., Seite 3-8.

Hetzel, D. J.; Dent, J.; Reed, W. D.; Narielvala, F. M.; Mackinnon, M.; McCarthy, J.

- H.; Mitchell, B.; Beveridge, B. R.; Laurence, B. H.; Gibson, G. G. und . (1988): Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole, *Gastroenterology* 95 [4], Seite 903-912.
- Holscher, A. H.; Bollschweiler, E. und Rosch, W. (2004): [Gastroesophageal reflux disease: medical or surgical treatment?], *Dtsch.Med Wochenschr.* 129 [17], Seite 967-969.
- Irvine, E. J. (2004): Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease, *Gut* 53 [suppl_4], Seite iv35-iv39. URL: http://gut.bmjournals.com/cgi/content/abstract/53/suppl_4/iv35
- Jaspersen, D.; Kulig, M.; Labenz, J.; Leodolter, A.; Lind, T.; Meyer-Sabellek, W.; Vieth, M.; Willich, S. N.; Lindner, D.; Stolte, M. und Malfertheiner, P. (2003): Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study, *Aliment Pharmacol Ther* 17 [12], Seite 1515-1520.
- Johanson, J. F. (2001): Critical review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease with specific comparisons to asthma and breast cancer, *Am J Gastroenterol.* 96 [8 Suppl], Seite S19-S21.
- Johanson, J. F. (2000): Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries, *Am J Med* 108 Suppl 4a:99S-103S., Seite 99S-103S.
- Jones, R. H.; Lydeard, S. E.; Hobbs, F. D.; Kenkre, J. E.; Williams, E. I.; Jones, S. J.; Repper, J. A.; Caldow, J. L.; Dunwoodie, W. M. und Bottomley, J. M. (1990): Dyspepsia in England and Scotland, *Gut* 31 [4], Seite 401-405.
- Kahrilas, P. J. (2003): GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations, *Cleve.Clin.J Med* 70 Suppl 5:S4-19., Seite S4-19.
- Kaplan-Machlis, B.; Spiegler, G. E. und Revicki, D. A. (1999): Health-related quality of life in primary care patients with gastroesophageal reflux disease, *Ann.Pharmacother.* 33 [10], Seite 1032-1036.
- Kennedy, T. und Jones, R. (2000): The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms, *Aliment Pharmacol Ther* 14 [12], Seite 1589-1594.
- Kirshner, B. und Guyatt, G. (1985): A methodological framework for assessing health indices, *J Chronic.Dis.* 38 [1], Seite 27-36.
- Kjellin, A.; Ramel, S.; Rossner, S. und Thor, K. (1996): Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction, *Scand.J Gastroenterol.* 31 [11], Seite 1047-1051.
- Kleinman, L.; Leidy, N. K.; Crawley, J.; Bonomi, A. und Schoenfeld, P. (2001): A comparative trial of paper-and-pencil versus computer administration of the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire, *Med Care* 39 [2], Seite 181-189.
- Kulich, K. R.; Malfertheiner, P.; Madisch, A.; Labenz, J.; Bayerdorffer, E.; Miehke, S.; Carlsson, J. und Wiklund, I. K. (2003): Psychometric validation of the German translation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in patients with reflux disease, *Health Qual.Life Outcomes.* 1 [1], Seite 62.
- Kulig, M.; Leodolter, A.; Vieth, M.; Schulte, E.; Jaspersen, D.; Labenz, J.; Lind, T.; Meyer-Sabellek, W.; Malfertheiner, P.; Stolte, M. und Willich, S. N. (2003): Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative, *Aliment Pharmacol Ther* 18 [8], Seite 767-776.
- Kulig, M.; Nocon, M.; Vieth, M.; Leodolter, A.; Jaspersen, D.; Labenz, J.; Meyer-Sabellek, W.; Stolte, M.; Lind, T.; Malfertheiner, P. und Willich, S. N. (2004): Risk

factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study, *J Clin.Epidemiol.* 57 [6], Seite 580-589.

Labenz, J.; Jaspersen, D.; Kulig, M.; Leodolter, A.; Lind, T.; Meyer-Sabellek, W.; Stolte, M.; Vieth, M.; Willich, S. und Malfertheiner, P. (2004): Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative, *Am.J.Gastroenterol.* 99 [9], Seite 1652-1656.

Lagergren, J.; Bergstrom, R. und Nyren, O. (2000): No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study, *Gut* 47 [1], Seite 26-29.

Levin, T. R.; Schmittiel, J. A.; Kunz, K.; Henning, J. M.; Henke, C. J.; Colby, C. J. und Selby, J. V. (1997): Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization, *Am J Med* 103 [6], Seite 520-528.

Lieberman, D. A.; Oehlke, M. und Helfand, M. (1997): Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy, *Am J Gastroenterol.* 92 [8], Seite 1293-1297.

Lind, T.; Havelund, T.; Carlsson, R.; Anker-Hansen, O.; Glise, H.; Hernqvist, H.; Junghard, O.; Lauritsen, K.; Lundell, L.; Pedersen, S. A. und Stubberod, A. (1997): Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response, *Scand.J Gastroenterol.* 32 [10], Seite 974-979.

Locke, G. R.; Talley, N. J.; Fett, S. L.; Zinsmeister, A. R. und Melton, L. J. (1999): Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux, *Am J Med* 106 [6], Seite 642-649.

Locke, G. R.; Talley, N. J.; Weaver, A. L. und Zinsmeister, A. R. (1994): A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease, *Mayo Clin.Proc.* 69 [6], Seite 539-547.

Locke, G. R.; Zinsmeister, A. R. und Talley, N. J. (2003): Can symptoms predict endoscopic findings in GERD?, *Gastrointest.Endosc.* 58 [5], Seite 661-670.

Loffeld, R. J. und van der Putten, A. B. (2003): Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy, *Digestion* 68 [2-3], Seite 141-144.

Louis, E.; DeLooze, D.; Deprez, P.; Hiele, M.; Urbain, D.; Pelckmans, P.; Deviere, J. und Deltenre, M. (2002): Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources, *Eur.J Gastroenterol.Hepatol.* 14 [3], Seite 279-284.

Lundell, L.; Ruth, M.; Sandberg, N. und Bove-Nielsen, M. (1995): Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux?, *Dig.Dis.Sci.* 40 [8], Seite 1632-1635.

Lundell, L. R.; Dent, J.; Bennett, J. R.; Blum, A. L.; Armstrong, D.; Galmiche, J. P.; Johnson, F.; Hongo, M.; Richter, J. E.; Spechler, S. J.; Tytgat, G. N. und Wallin, L. (1999): Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification, *Gut* 45 [2], Seite 172-180.

Madisch, A.; Kulich, K. R.; Malfertheiner, P.; Ziegler, K.; Bayerdorffer, E.; Miehke, S.; Labenz, J.; Carlsson, J. und Wiklund, I. K. (2003): Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany, *Z.Gastroenterol.* 41 [12], Seite 1137-1143.

Malfertheiner, P.; Lind, T.; Willich, S.; Vieth, M.; Jaspersen, D.; Labenz, J.; Meyer-Sabellek, W.; Junghard, O. und Stolte, M. (2005): Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study, *Gut* 54 [6], Seite 746-751.

Manterola, C.; Munoz, S.; Grande, L. und Bustos, L. (2002): Initial validation of a

- questionnaire for detecting gastroesophageal reflux disease in epidemiological settings, *J Clin.Epidemiol.* 55 [10], Seite 1041-1045.
- Moss, S. F.; Armstrong, D.; Arnold, R.; Ferenci, P.; Fock, K. M.; Holtmann, G.; McCarthy, D. M.; Moraes-Filho, J. P.; Mutschler, E.; Playford, R.; Spechler, S. J.; Stanghellini, V. und Modlin, I. M. (2003): GERD 2003 - A Consensus on the Way Ahead, *Digestion* 67 [3], Seite 111-117.
- Muldoon, M. F.; Barger, S. D.; Flory, J. D. und Manuck, S. B. (1998): What are quality of life measurements measuring?, *BMJ* 316 [7130], Seite 542-545.
- Murray, L.; Johnston, B.; Lane, A.; Harvey, I.; Donovan, J.; Nair, P. und Harvey, R. (2003): Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project, *Int.J Epidemiol.* 32 [4], Seite 645-650.
- Nandurkar, S. und Talley, N. J. (2000): Epidemiology and natural history of reflux disease, *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 14 [5], Seite 743-757.
- Nilsson, M.; Johnsen, R.; Ye, W.; Hveem, K. und Lagergren, J. (2003): Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290 [1], Seite 66-72.
- Nilsson, M.; Johnsen, R.; Ye, W.; Hveem, K. und Lagergren, J. (2004a): Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux, *Gut* 53 [12], Seite 1730-1735.
- Nilsson, M.; Johnsen, R.; Ye, W.; Hveem, K. und Lagergren, J. (2004b): Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex, *Scand.J.Gastroenterol.* 39 [11], Seite 1040-1045.
- Nilsson, M.; Lundegardh, G.; Carling, L.; Ye, W. und Lagergren, J. (2002): Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association?, *Scand.J Gastroenterol.* 37 [6], Seite 626-630.
- Nocon, M.; Kulig, M.; Leodolter, A.; Malferteiner, P. und Willich, S. N. (2005): Validation of the Reflux Disease Questionnaire for a German population, *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 17 [2], Seite 229-233.
- Oliveria, Susan A.; Christos, Paul J.; Talley, Nicholas J. und Dannenberg, Andrew J. (1999): Heartburn Risk Factors, Knowledge, and Prevention Strategies: A Population-Based Survey of Individuals With Heartburn, *Archives of Internal Medicine* 159 [14], Seite 1592-1598. URL: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/159/14/1592>
- Pare, P.; Armstrong, D.; Pericak, D. und Pyzyk, M. (2003): Pantoprazole rapidly improves health-related quality of life in patients with heartburn: a prospective, randomized, double blind comparative study with nizatidine, *J Clin.Gastroenterol.* 37 [2], Seite 132-138.
- Patrick, D. L. und Deyo, R. A. (1989): Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life, *Med Care* 27 [3 Suppl], Seite S217-S232.
- Ponce, J.; Arguello, L.; Bastida, G.; Ponce, M.; Ortiz, V. und Garrigues, V. (2004): On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction, *Dig.Dis.Sci.* 49 [6], Seite 931-936.
- Rawlins, M. D. und Culyer, A. J. (2004): National Institute for Clinical Excellence and its value judgments, *BMJ* 329 [7459], Seite 224-227.
- Revicki, Dennis A.; Wood BA, Martha; Maton MD, Paul N. und Sorensen MPH, Sonja (1998): The Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Health-related Quality of Life, *The American Journal of Medicine* 104 [3], Seite 252-258. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TDC-3SF0YB6-7/2/d005d95c846edec8aa69fc4385897ed4>
- Richter, J. (1999): Do we know the cause of reflux disease?, *Eur.J*

Gastroenterol.Hepatol. 11 Suppl 1:S3-9., Seite S3-S9.

Richter, J. E. (2003): Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease, Am.J Med Sci. 326 [5], Seite 300-308.

Ruhl, C. E. und Everhart, J. E. (1999): 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. 9 [7], Seite 424-435.

Sanders, C.; Egger, M.; Donovan, J.; Tallon, D. und Frankel, S. (1998): Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study, BMJ 317 [7167], Seite 1191-1194.

Sandler, Robert; Everhart, J. E.; Donowitz, Mark; Adams, Elizabeth; Cronin, Kelly; Goodman, Clifford; Gemmen, Eric; Shah, Shefali; Avdic, Aida und Rubin, Robert (2002): The burden of selected digestive diseases in the United States, Gastroenterology 122 [5], Seite 1500-1511. URL: <http://www.gastro.org/scripts/om.dll/serve?article=a0050201500>

Savarino, V. und Dulbecco, P. (2004): Optimizing symptom relief and preventing complications in adults with gastro-oesophageal reflux disease, Digestion 69 Suppl 1:9-16., Seite 9-16.

Schwenkglenks, M.; Marbet, U. A. und Szucs, T. D. (2004): Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study, Soz.Praventivmed. 49 [1], Seite 51-61.

Shaheen, N. und Provenzale, D. (2003): The epidemiology of gastroesophageal reflux disease, Am.J Med Sci. 326 [5], Seite 264-273.

Shaheen, Nicholas (2002): Is there a "Barrett's iceberg?", Gastroenterology 123 [2], Seite 636-639. URL: <http://www.gastro.org/scripts/om.dll/serve?article=agast1230636>

Shaheen, Nicholas; Crosby, Melissa; Bozymski, Eugene und Sandler, Robert (2000): Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?, Gastroenterology 119 [2], Seite 333-338. URL: <http://www.gastro.org/scripts/om.dll/serve?article=a0020000333>

Shaw, M. J.; Talley, N. J.; Beebe, T. J.; Rockwood, T.; Carlsson, R.; Adlis, S.; Fendrick, A. M.; Jones, R.; Dent, J. und Bytzer, P. (2001): Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease, Am.J Gastroenterol. 96 [1], Seite 52-57.

Sherbourne, C. D.; Sturm, R. und Wells, K. B. (1999): What outcomes matter to patients?, J Gen.Intern Med 14 [6], Seite 357-363.

Sonnenberg, A. und el Serag, H. B. (1999): Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease, Yale J Biol.Med 72 [2-3], Seite 81-92.

Spechler, S. J. (2003): Medical or invasive therapy for GERD: an acidulous analysis, Clin.Gastroenterol.Hepatol. 1 [2], Seite 81-88.

Stanghellini, V. (1999): 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 231:20-8., Seite 20-28.

Stanghellini, V.; Armstrong, D.; Monnikes, H. und Bardhan, K. D. (2004): Do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire?, Aliment Pharmacol Ther. 19 [5], Seite 463-479.

Talley, N. J.; Howell, S. und Poulton, R. (2004): Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study, Am.J.Gastroenterol. 99 [9], Seite 1807-1814.

Valle, C.; Broglio, F.; Pistorio, A.; Tinelli, C. und Perego, M. (1999): Prevalence and

- impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease, *Dig.Dis.Sci.* 44 [9], Seite 1848-1852.
- van Herwaarden, M. A. und Smout, A. J. (2000): Diagnosis of reflux disease, *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 14 [5], Seite 759-774.
- Velanovich, V. (1998): Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease, *J.Gastrointest.Surg.* 2 [2], Seite 141-145.
- Velanovich, V. (2000): Quality of life and severity of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease: a clinical review, *Eur.J.Surg.* 166 [7], Seite 516-525.
- Velanovich, V.; Vallance, S. R.; Gusz, J. R.; Tapia, F. V. und Harkabus, M. A. (1996): Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease, *J Am Coll.Surg.* 183 [3], Seite 217-224.
- Venables, T. L.; Newland, R. D.; Patel, A. C.; Hole, J.; Wilcock, C. und Turbitt, M. L. (1997): Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice, *Scand.J Gastroenterol.* 32 [10], Seite 965-973.
- Voutilainen, M.; Sipponen, P.; Mecklin, J. P.; Juhola, M. und Farkkila, M. (2000): Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms, *Digestion* 61 [1], Seite 6-13.
- Ware, J. E. und Sherbourne, C. D. (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection, *Med Care* 30 [6], Seite 473-483.
- Ware, J. E.; Snow, K. K. und Kosinski, M. (1993): SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide, Boston.
- Wiebe, Samuel; Guyatt, Gordon; Weaver, Bruce; Matijevic, Suzan und Sidwell, Casey (2003): Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments, *Journal of Clinical Epidemiology* 56 [1], Seite 52-60. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T84-47W911G-7/2/8c5760d32224dbda16ba3989ce715bdc>
- Wiklund, I. K.; Junghard, O.; Grace, E.; Talley, N. J.; Kamm, M.; Veldhuyzen, van Zanten; Pare, P.; Chiba, N.; Leddin, D. S.; Bigard, M. A.; Colin, R. und Schoenfeld, P. (1998): Quality of Life in Reflux and Dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD), *Eur.J Surg.Suppl* [583], Seite 41-49.
- Wiklund, Ingela (2001): Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease, *The American Journal of Gastroenterology* 96 [1], Seite 46-53. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VHV-43P3W58-2X/2/8380ba2cc2e0e2e1e6706ace3973a1ce>
- Wilson, L. J.; Ma, W. und Hirschowitz, B. I. (1999): Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis, *Am J Gastroenterol.* 94 [10], Seite 2840-2844.
- Wong, W. M.; Lai, K. C.; Lam, K. F.; Hui, W. M.; Hu, W. H.; Lam, C. L.; Xia, H. H.; Huang, J. Q.; Chan, C. K.; Lam, S. K. und Wong, B. C. (2003): Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study, *Aliment Pharmacol Ther* 18 [6], Seite 595-604.
- Yacavone, Robert F.; Locke, G. Richard; Provenzale, Dawn T. und Eisen, Glenn M. (2001): Quality of life measurement in gastroenterology: what is available?, *The American Journal of Gastroenterology* 96 [2], Seite 285-297. URL: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1111/j.1572-0241.2001.03509.x/abs>

Yeh, C.; Hsu, C. T.; Ho, A. S.; Sampliner, R. E. und Fass, R. (1997): Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected, Dig.Dis.Sci. 42 [4], Seite 702-706.

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation „Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gastroösophagealer Refluxerkrankung“ von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben ist.

Berlin, 13. Februar 2006

Marc Nocon