

S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

März 2023 – AWMF-Registernummer: 021 – 013

Autor*innen

Ahmed Madisch^{1,2}, Herbert Koop³, Stephan Miehke^{4,5}, Jessica Leers^{6,7}, Pia Lorenz⁸, Petra Lynen Jansen⁸, Oliver Pech⁹, Dieter Schilling¹⁰, Joachim Labenz¹¹

Collaborators

Hans-Dieter Allescher, Hendrik Bläker, Karel Caca, Thomas Frieling, Frank A. Granderath, André Hörning, Stuart Hosie, Rupert Langer, Helmut Messmann, Gudrun Möller, Christian Pehl, Christoph Schlag, Anjona Schmidt-Choudhury, Ulrike von Arnim, Tobias Wenzl

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. habil. Ahmed Madisch
Centrum Gastroenterologie Bethanien
Agaplesion Krankenhaus Bethanien
Im Prüfling 21-25
60389 Frankfurt
madisch@gastroenterologie-frankfurt.de

Institute

1. Centrum Gastroenterologie Bethanien, Agaplesion Krankenhaus Bethanien, Frankfurt am Main, Deutschland
2. Klinik für Gastroenterologie, interventionelle Endoskopie und Diabetologie, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover, Hannover, Deutschland
3. ehem. Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Helios-Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland
4. Magen-Darm-Zentrum, Facharztzentrum Eppendorf, Hamburg, Deutschland
5. Speiseröhrenzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
6. Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland
7. Klinik für funktionelle OGI Chirurgie, Kölner Refluxzentrum, Evangelisches Krankenhaus Köln Kalk, Köln, Deutschland
8. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
9. Klinik für Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg, Deutschland
10. Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Diakonissenkrankenhaus Mannheim, Mannheim, Deutschland
11. Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Diakonie Klinikum Jung-Stilling, Siegen, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	7
1 Informationen zur Leitlinie.....	8
1.1 Herausgeber.....	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft.....	8
1.3 Geltungsbereich und Zweck.....	8
1.4 Zielorientierung der Leitlinie.....	8
1.5 Versorgungsbereich.....	8
1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	8
1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	8
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	9
1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen.....	9
2 Methodologisches Vorgehen.....	10
2.1 Evidenzsynthese.....	10
2.1.1 Grundlagen der Methodik.....	10
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	12
2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften / Organisationen.....	12
2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....	12
2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	12
2.3 Verbreitung und Implementierung.....	13
2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	13
2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	13
2.4 Redaktioneller Hinweis.....	14
2.4.1 Partizipative Entscheidungsfindung.....	14
2.5 Besonderer Hinweis.....	14
1 Leitlinie – Epidemiologie und Diagnostik.....	15
2 Leitlinie – Medikamentöse Therapie.....	26
2.1 Definitionen.....	26
2.2 Therapieziele.....	26
3 Leitlinie – Chirurgische Therapie.....	53
3.1 Indikation und präoperative Diagnostik.....	53
3.2 Operative Verfahren.....	56
3.3 Rezidive.....	59
4 Leitlinie – Barrett-Ösophagus.....	61
4.1 Endoskopische und histologische Diagnosesicherung.....	61
4.2 Therapie und Verlaufskontrolle.....	66
5 Leitlinie – Eosinophile Ösophagitis - Epidemiologie, Diagnostik, Therapie.....	76

Besonderheiten in der Pädiatrie.....	98
6 Literaturverzeichnis	104

Abkürzungsverzeichnis

AGs	Arbeitsgruppen
APC	Argon-Plasma-Coagulation
APT	Atopie-Patchtest
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
CSACI	Kanadischen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.
DGKCH	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DSQ	Dysphagia Symptom Questionnaire
DTPA	Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure
EndoFLIP	endoluminal functional lumen imaging probe
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoEHSS	EoE-spezifischer Histologie-Score
ER	endoskopische Resektion
ERD	erosive Refluxösophagitis
EREFS	Endoscopic Reference Score
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUREOS	European Consortium for Eosinophilic Disease of the GI Tract
6FED	6 Food Elimination Diet
FIRE	Food-induced immediate response of the esophagus
GERD	gastroösophagealen Refluxkrankheit
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V.
H ₂ -RA	H2-Rezeptorantagonisten
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HGD	Hochgradige Dysplasie
HPF	High-Power-Field
HRQOL	Health Related Quality of Life
KHK	koronare Herzkrankheit
LA Grad	Los Angeles Grad
LGD	Niedriggradige Dysplasie
LJ	Lebensjahr
LPR	laryngo-pharyngealer Reflux
NERD	nicht erosive Refluxkrankheit
n.s.	nicht signifikant

NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OIT	orale Immuntherapie
PEES	Pediatric EoE Symptom Score
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SAP	Symptomassoziation
SI	Symptomindex
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer
TR	time ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe	9
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	10
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	11
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke	11
Tabelle 5: modifiziert nach Lyon-Konsens ¹¹	18
Tabelle 6: Wirksamkeit von Allgemeinmaßnahmen bei GERD	30
Tabelle 7: Paris Klassifikation.....	62
Tabelle 8: Mögliche Differentialdiagnosen der ösophagealen Eosinophilie	76
Tabelle 9: Modifizierter EREFS-Score [Starker Konsens].....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Montreal Klassifikation (Konsens)	16
Abbildung 2: Algorithmus zum Management von PPI-refraktärem Sodbrennen für Erwachsene und ältere Kinder (nach ¹¹⁵) (Konsens)	38
Abbildung 3: Strategien zur Langzeittherapie der Refluxkrankheit (Kinder und Erwachsene) (Konsens)	40
Abbildung 4: Algorithmus zum Langzeit-Management der GERD in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund (Kinder und Erwachsene) (Konsens)	41
Abbildung 5: Algorithmus zum Management bei Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation einer GERD im Erwachsenenalter	44
Abbildung 6: Therapeutisches Management der Eosinophilen Ösophagitis - Therapiealgorithmus modifiziert nach ^{490, 615} (Konsens).....	86

1 Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Die gastroösophageale Refluxkrankheit gehört zur häufigsten organischen Oberbaucherkrankung. Zwar hat eine Klasse von Säurehemmern (Protonenpumpeninhibitoren, PPI) seit ca. 1990 die Behandlung vieler Patient*innen grundlegend verbessert, es bleibt aber eine Reihe von ungelösten Problemen, wie das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patient*innen mit unbefriedigender Symptomkontrolle unter PPI.

Darüber hinaus besteht neben der belastenden Symptomatik der Refluxkrankheit bei einem Teil der Patient*innen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Krebserkrankung der Speiseröhre, aufgrund der Entwicklung eines Schleimhautumbaus in der Speiseröhre (Barrett-Ösophagus)¹.

Aus den oben genannten Gründen wird eine Aktualisierung der Leitlinie von den Expert*innen als besonders wichtig erachtet. Darüber hinaus wird die Leitlinie um das Thema der eosinophilen Ösophagitis, mittlerweile die zweithäufigste Erkrankung der Speiseröhre, zu der es in Deutschland bisher keine Leitlinie gibt, erweitert.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pathologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit oder mit einer eosinophilen Ösophagitis jeden Alters.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, internistisch, chirurgisch, pathologisch, pädiatrisch und gastroenterologisch.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Gastroenterolog*innen, Chirurg*innen, Patholog*innen, Patientenvertreter*innen sowie Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Internist*innen, Allgemeinmediziner*innen, Pädiater*innen und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Herrn Prof. Herbert Koop, Berlin, und Herrn Prof. Ahmed Madisch, Frankfurt, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die

Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patient*innengruppen wurden angeschrieben und um Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
F. A. Granderath (Mönchengladbach), J. Leers (Köln)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
S. Hosie (München)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
H. Bläker (Leipzig), R. Langer (Linz)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
A. Hörning (Erlangen), A. Schmidt-Choudhury (Bochum), T. Wenzl (Aachen)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) waren an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

G. Möller (Hanau) der Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)

Auch wenn die DCCV keinen thematischen Bezug zur Leitlinie hat, wird Frau Möller als Patientenvertreterin der DCCV mit eingebunden, da sie viel Erfahrung in der Berücksichtigung der Perspektive von Patient*innen besitzt.

Neben der Steuergruppe (*Tabelle 1*) wurden fünf Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von einem/r Leiter*in geleitet wurden (*Tabelle 2*). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterolog*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen, Internisten*innen und Chirurg*innen mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
H. Koop	Berlin	DGVS
A. Madisch	Frankfurt	DGVS
J. Labenz	Siegen	DGVS
J. Leers	Köln	DGAV
S. Miehke	Hamburg	DGVS
O. Pech	Regensburg	DGVS

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Refluxkrankheit: Epidemiologie und Diagnostik	AG-Leitung	D. Schilling, Mannheim (DGVS)
	AG-Mitglieder	H. Allescher, Garmisch-Partenkirchen (DGVS) C. Pehl, Vilsbiburg (DGVS)
AG 2: Refluxkrankheit: Konservative Therapie	AG-Leitung	J. Labenz, Siegen (DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Madisch, Frankfurt (DGVS) T. Wenzl, Aachen (GPGE)
AG 3: Refluxkrankheit: Chirurgische / endoskopische Therapie	AG-Leitung	J. Leers, Köln (DGAV)
	AG-Mitglieder	K. Caca, Ludwigsburg (DGVS) T. Frieling, Krefeld (DGVS) F. A. Granderath, Mönchengladbach (DGAV) S. Hosie, München (DGKCH)
AG 4: Barrett-Ösophagus	AG-Leitung	O. Pech, Regensburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	H. Bläker, Leipzig (DGP/BDP) H. Messmann, Augsburg (DGVS)
AG 5: Eosinophile Ösophagitis: Diagnostik und Therapie	AG-Leitung	S. Miehle, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Hörning, Erlangen (GPGE) H. Koop, Berlin (DGVS) R. Langer, Linz (DGP/BDP) C. Schlag, München (DGVS) A. Schmidt-Choudhury, Bochum (GPGE) U. von Arnim, Magdeburg (DGVS)
AG übergreifend		G. Möller, Hanau (DCCV)
Koordinierende		H. Koop, Berlin (DGVS) A. Madisch, Frankfurt (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

Evidenzsynthese

2.1.1 Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind im Leitlinienreport dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 3](#). Die Konsensusstärke wurde gemäß [Tabelle 4](#) festgelegt.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75 - 95
mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 - 75
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2022“ gekennzeichnet. Die mit „modifiziert 2022“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2014 modifiziert.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.1.2 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 4 Wochen vom 08. September 2022 bis zum 09. Oktober 2022 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

2.1.3 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Seitens der DGVS erfolgte keine inhaltliche Einflussnahme. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen inkl. Reisekosten und die Online-Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

2.1.4 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Blödt (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen. Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als potenzieller Interessenkonflikt wurden folgende Firmen identifiziert: Falk (top. Steroide), Reckitt Benckiser (Alginate), Boston, Medtronic (Barrett-Ösophagus).

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Als Resultat wurden bei sieben Expert*innen moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Bei diesen kam es im Ergebnis jedoch zu keinen Unterschieden, sodass auch in der Abstimmung mit den Enthaltungen nicht vom Konsens abgewichen wurde.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

Alle Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport dargestellt.

Verbreitung und Implementierung

2.1.5 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Kurzversion der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert.

2.1.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (30. Juni 2027). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

Redaktioneller Hinweis

2.1.7 Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1 Leitlinie – Epidemiologie und Diagnostik

Statement 1.1 (neu 2022)

GERD liegt vor, wenn durch Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre belastigende Symptome und/oder Läsionen in der Speiseröhre auftreten.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die Montreal Klassifikation ([Abbildung 1](#)) gibt als erste allgemein gültige und verbindliche nosologische Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD): Eine GERD entwickelt sich, wenn der Reflux von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht ². Sie schließt den pathophysiologischen Prozess des gastroösophagealen Reflux ebenso ein wie eine symptombasierte Definition zur klinischen Anwendung der Definition. „Störende Symptome und/oder Komplikationen“ lässt ausreichende Variabilität der Beurteilung der Intensität zu, in der Patienten die Symptome oder Folgen einer GERD als beeinträchtigend empfinden. Auch asymptomatische Patienten mit einer GERD-Komplikation (z. B. Barrett-Ösophagus) werden durch die Montreal-Klassifikation erfasst. Die Definition ist unabhängig von speziellen Messverfahren und erfasst Patienten schon allein durch die Symptomatik. Andererseits klassifiziert sie GERD aber auch – unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome – ausschließlich aufgrund des technischen Refluxnachweises (pH-Metrie, Impedanz-pH-Metrie) oder des Nachweises von Refluxfolgen (Endoskopie, Histologie, Elektronenmikroskopie) und Symptome. Schließlich legt die Montreal-Klassifikation nicht fest, ob das Refluat sauer, schwach sauer, basisch oder gasförmig sein muss. Die Montreal-Klassifikation ist durch diverse Expertengruppen validiert und von anderen gastroenterologischen Fachgesellschaften übernommen worden.

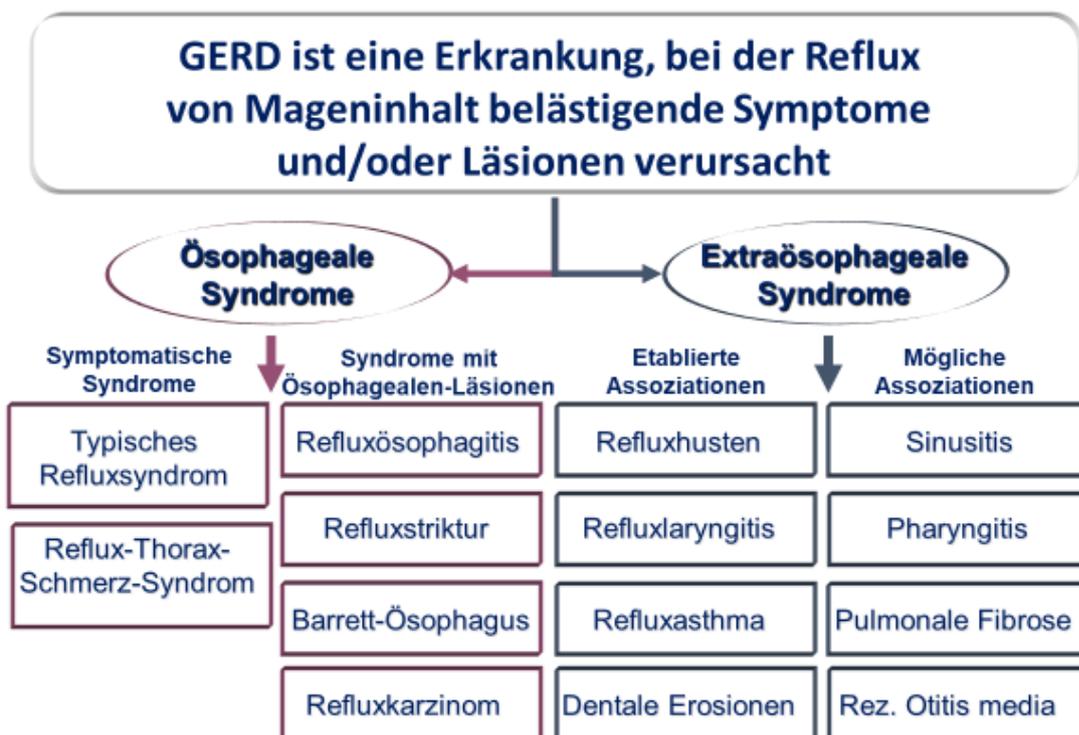


Abbildung 1: Montreal Klassifikation (Konsens)

Der Begriff GERD subsummiert:

- erosive Refluxösophagitis (ERD)
Nachweis entzündlicher Veränderungen verschiedener Schweregrade einschließlich peptischer Stenosen
- nicht erosive Refluxkrankheit (NERD)
typische, die Lebensqualität beeinträchtigende Refluxsymptome ohne Nachweis endoskopischer Läsionen
- thorakale Schmerzen
GERD als eine wesentliche Ursache des nicht-kardialen Thoraxschmerzes (ohne begleitende ösophageale Symptome)
- hypersensitiver Ösophagus
Reflux quantitativ im Normbereich, aber hohe Assoziation von Refluxphasen und Symptomen (im Vergleich zum funktionellen Sodbrennen, bei dem diese Assoziation fehlt); angesichts wissenschaftlicher Daten seit 2006 bestehen heute präzisere Konzepte
- extraösophageale Manifestationen
Symptome an extraösophagealen Organen (Mundhöhle, Lunge); es handelt sich nur um eine Assoziation, ohne dass damit kausale Beziehung belegt ist. Alleinige Symptome (Husten, Laryngitis, Asthma etc.) als alleinige Manifestation sind selten. Viele weitere postulierte extraösophageale Manifestation (Zahnerosionen, Otitis media, Halitosis etc.) sind weiter ohne fundierte Belege

- Komplikationen der GERD: V. a. Blutung und Stenosen
- Barrett-Ösophagus
Metaplasie vom intestinalen Typ des distalen Ösophagus mit potentieller Progression zu Dysplasien und Karzinom

Die Montréal-Klassifikation ist a priori nicht als diagnostische Leitlinie angelegt, auch wenn in einzelnen Punkten entsprechende diagnostische Hinweise gegeben wurden.

Die Prävalenz der GERD steigt in den letzten Jahren und sie ist in den Ländern mit hohem Lebensstandard mit 15 – 25 % höher als in den ärmeren Ländern mit 10 %^{3,4}. Etablierte Risikofaktoren für die Entstehung der GERD sind erhöhter Body Mass Index, Nikotinabusus, und die genetische Disposition⁵, sowie die Hiatushernie⁶, die Infektion mit *Helicobacter pylori* scheint das Risiko zu reduzieren⁷.

GERD beeinflusst die Lebensqualität negativ, die Prävalenz und dauerhafte Notwendigkeit einer Therapie verbraucht hohe finanzielle und personelle Ressourcen im Gesundheitssystem⁸.

Eine populationsbasierte Untersuchung (HUNT-Studie) konnte allerdings zeigen, dass GERD weder eine erhöhte Gesamtmortalität, noch ein erhöhtes Barrett Karzinom Risiko im Vergleich zur Normalpopulation aufweist. Eine Kohorte von 4758 GERD Patienten wurde hierzu im Vergleich zu der Grundgesamtheit von 51.381 Menschen verglichen⁹.

Statement 1.2 (neu 2022)

Es gibt keinen Goldstandard für die Diagnose GERD. Konklusive Evidenz für die Diagnose GERD liegt vor, wenn in der Diagnostik eine erosive Refluxläsion LA C oder D oder ein Barrett-Ösophagus (histologisch > 1 cm) oder eine peptische Stenose oder eine pathologische pH-Metrie mit einer Säure-Expositions-Zeit > 6% vorliegt.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Es gibt kein singuläres Verfahren, mit dem allein eine Refluxkrankheit bewiesen bzw. ausgeschlossen werden kann. Dies trifft sowohl für anamnestische Angaben als auch für endoskopisch-histologische oder funktionsdiagnostische Untersuchungen (pH-Metrie oder Impedanz-pH-Metrie) zu. So liegt die Treffsicherheit einer Anamnese durch einen erfahrenen Gastroenterologen nur bei einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 67 % liegt, wie die Diamond Studie sehr eindrücklich zeigen konnte¹⁰. Diskrepanzen zwischen der Ausdrucksmöglichkeit von Patienten und die daraus abgeleitete Wahrnehmung und Deutung durch die Ärzte kann dabei eine erhebliche Rolle spielen (Heading).

Dieser fehlende diagnostische Goldstandard hat dazu geführt, Kriterien zu entwickeln, anhand derer eine Refluxkrankheit sehr als wahrscheinlich bzw. als sehr unwahrscheinlich eingestuft werden kann. Naturgemäß besteht auch hier ein beträchtlicher Graubereich, in dem eine klare Zuordnung nicht möglich ist.

Tabelle 5: modifiziert nach Lyon-Konsens ¹¹

	Endoskopie	pH/ pH Impedanzmessung	High Resolution Manometrie
Schlüssige Evidenz für pathologischen Reflux	LA C und D Ösophagitis Barrett Ösophagus Peptische Striktur	Säureexposition > 6 %	
Grenzwertige Evidenz oder nicht schlüssige Evidenz	LA A oder LA B Ösophagitis	Säureexposition 4–6 % 40 – 80 Refluxepisoden	
Ergänzende Parameter <i>(die Bestätigung in beide Richtungen sein können durch Vorhandensein oder Nichtvorhandensein)</i>	Histologie Elektronenmikroskopie Geringe mukosale Impedanz	Reflux-Symptomassoziation >80 Refluxepisoden Niedrige nächtliche Basale Impedanz Niedrige Schluss induzierte peristaltische Welle	Hypotensiver ösophagikardialer Übergang Hiatushernie Ösophageale hypomotilität
Evidenz gegen das Vorliegen einer GERD		Säureexposition <4 % <40 Refluxepisoden	

Wegweisend ist hier der Lyon-Konsens ([Tabelle 5](#)). Diesem liegen sowohl endoskopische als auch funktionsdiagnostische Befunde zugrunde. Die in [Tabelle 5](#) aufgeführten Kriterien für oder gegen Evidenz für das Vorliegen einer GERD sind kürzlich in einer bizenrischen Studie validiert und in der Tabelle ergänzt worden ¹². Dabei hat man gesunde Probanden und auch Patienten mit ERD und NERD mittels kabelloser Langzeit pH Metrie unter PPI Pause untersucht (96 h Messzeit). Die Daten zeigen, dass die mittlere Säureexpositionszeit < 4 % physiologisch zu sein scheint, sie zeigt aber auch, dass die schlüssige Evidenz für GERD eher bei einer Säureexpositionszeit von 7 % liegt; einschränkend muss auf fehlende Normwerte und eine beträchtliche Variabilität von Tag zu Tag bei solchen Langzeit-pH-Messungen hingewiesen werden. Im Gegensatz zur im Lyon Konsensus postulierten sicheren Evidenz für eine GERD erst ab einer LA C Situation zeigen die Daten schon, dass LA B-D die Diagnose GERD unterstützt. Allerdings erfolgte die Validierung des Lyon-Konsensus an einem noch kleinen Kollektiv, insofern sind weitere Studien erforderlich. Ob schließlich anhand manometrischer Befunde die Trennschärfe in der Diagnostik erhöht werden kann, muss gleichfalls bestätigt werden. Dagegen spricht die allgemeine klinische Erfahrung dafür, dass bei Fehlen einer Refluxösophagitis und zugleich ausbleibender Besserung unter einer Therapie mit 2 x 40 mg Esomeprazol (dem derzeit wirksamsten PPI) keine GERD vorliegt.

Für eine Bewertung von endoskopischen und/oder funktionsdiagnostischen Befunden hinsichtlich einer zuverlässigen Diagnose extraösophagealer Manifestationen der GERD gibt es derzeit keine validen diagnostischen Kriterien.

Statement 1.3 (neu 2022)

Das Ansprechen auf PPI hat keine Relevanz für die Diagnosesicherung der GERD.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Aufgrund guter Therapieergebnisse bei einigen Refluxpatienten lag es nahe, aus dem symptomatischen Ansprechen auf eine PPI-Therapie auch diagnostische Schlussfolgerungen zu ziehen. Allerdings zeigten 69 % der Patienten mit ERD, 49 % mit ERD und immerhin 35 % ohne pH-metrische oder endoskopische Evidenz für das Vorliegen einer GERD eine symptomatisches Ansprechen auf eine PPI Therapie¹³. Sensitivität und Spezifität des „PPI-Tests“ bei typischen Symptomen liegen bei 71 bzw. 44 %. Der PPI Test ist insofern eine ungeeignete diagnostische Methode, da er eine niedrige Sensitivität für ERD/NERD aufweist und ebenfalls eine mit 60 % zu niedrige Spezifität und deshalb auch bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie anspricht¹⁴.

Arbeiten mit pH Metrie und Impedanzmessung haben gezeigt, dass nur die Hälfte der tatsächlichen Refluxepisoden mit der alleinigen pH Metrie erfasst wurden¹⁵. Weitere Daten machen deutlich, dass 28 % aller Reflux assoziierten Symptome durch nicht-sauren Reflux bedingt sind. Somit korreliert verständlicherweise die PPI Antwort bei Refluxtypischen Symptomen nur dann, wenn die Ursache tatsächlich saurer Reflux ist¹⁶. Dies begründet einmal mehr die Unbrauchbarkeit des PPI-Tests.

Empfehlung 1.4 (neu 2022)

Aus medizinischen Gründen kann frühzeitig und primär, d.h. an Stelle einer empirischen Therapie, eine weitere (z.B. endoskopische) Abklärung erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

In einer multizentrischen Studie an Patienten mit typischen Refluxsymptomen, die eine probatorische PPI Therapie mit Esomeprazol mit einer primären Endoskopie verglich, waren beide Vorgehensweisen gleich effektiv. Die primär medikamentöse Therapie war kosteneffektiver und sparte 86-90 % der Endoskopien ein¹⁷.

Bei GERD Patienten sind 70 % der Endoskopien unauffällig¹⁸. Sind die Patienten vorbehandelt zum Zeitpunkt der Indexendoskopie, so reduziert sich dieser Anteil an Endoskopien mit Mukosaläsionen auf 10 %¹⁹. Somit wird das Management der Erkrankung in den wenigsten Fällen verändert. Ein Übersehen von relevanten anderen Befunden ist selten: bei 73.335 Patienten mit Verdacht auf eine unkomplizierte

Refluxkrankheit wurden in 0,1 % dieser Untersuchungen ösophageale Tumoren, in 0,1 % gastrale Tumoren, in 2,8 % Strikturen und in 2 % eine höhergradige Ösophagitis gefunden. 5,6% der Untersuchten wiesen einen Barrett Ösophagus auf ²⁰.

Wenn daher bei Fehlen von Alarmsymptomen viel für eine primäre Therapie spricht, so liefert die Endoskopie vor Einleitung einer Therapie naturgemäß einige prognostisch wichtige Informationen (z. B. höhergradige Refluxösophagitiden). Zudem kann die Endoskopie zu einer Beruhigung von verängstigten Patienten beitragen, wie Studien an Patienten mit funktioneller Dyspepsie gezeigt haben ²¹. Insofern sollte bei Patientenwunsch (oder unsicherer Zuordnung der Symptomatik) großzügig die Indikation zur Endoskopie gestellt werden.

Empfehlung 1.5 (modifiziert 2022)

Bei Vorliegen von Alarmsymptomen oder bei primär erfolgloser probatorischer Therapie soll eine weitere Abklärung mittels ÖGD erfolgen.

[Starke Empfehlung, Konsens]

Kommentar:

Bei Vorliegen von Alarmsymptomen ist stets eine sofortige Endoskopie indiziert. Zu den Alarmsymptomen gehören:

- Dysphagie
- Odynophagie
- Hinweise für eine gastrointestinale Blutung (inklusive Eisenmangelanämie)
- Anorexie
- Ungewollter Gewichtsverlust
- Rezidivierendes Erbrechen
- Familiäre Anamnese für Gastrointestinale Tumoren

Auch bei primär als GERD Symptome gedeuteten Symptomen, die unter einer PPI Therapie keine Besserung zeigen, ist obligat die Indikation zur ÖGD gegeben. Diese verfolgt dabei das Ziel, ggf. prognostisch wichtige Differenzialdiagnosen (z. B. eosinophile Ösophagitis, Achalasie) zu finden, zum anderen Komplikationen der GERD (peptische Stenose, Barrett Ösophagus, Barrettkarzinom) zu diagnostizieren. Die Notwendigkeit einer endoskopischen Abklärung von therapierefraktären Patienten wird untermauert durch die Tatsache, dass in 49 % relevante Befunde erhoben werden ¹⁹.

Empfehlung 1.6 (modifiziert 2022)

Bei mehrjährig bestehenden Refluxbeschwerden sollte eine ÖGD zur Aufdeckung eines Barrett-Ösophagus erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Risikofaktoren für das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus sind gut definiert. Eine Metaanalyse von 20 Studien und insgesamt 74943 Patienten mit Barrett-Ösophagus identifizierte das Alter, männliches Geschlecht, Nikotinabusus, zentrale Adipositas und die Länge des Barrett-Ösophagus als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Adeno-Karzinoms²². Dennoch ist ein Barrett-Ösophagus nur in 5% der Fälle mit einem Barrettkarzinom zuvor diagnostiziert worden²³.

Um dieses Defizit zu minimieren, ist eine „once-in-a-life-time“-Endoskopie bei chronischen Refluxpatienten sinnvoll, um auf diesem Wege einen Barrett-Ösophagus aufzudecken bzw. auszuschließen. Dabei gilt das Hauptaugenmerk besonders denjenigen Patienten, die bereits Dysplasien aufweisen. Für eine anhand der Symptomatik getroffenen Selektion zur endoskopischen Abklärung gibt es keine Evidenz, da 40 % der Karzinompatienten keine hohe Symptomlast aufweisen²⁴. Systematische Screeningprogramme erscheinen sinnvoll, da nach einer systematischen Analyse retrospektiver Fallkontrollstudien die Diagnose dysplastischer /maligner Veränderungen im Barrett-Ösophagus dadurch früher gestellt werden kann und die Mortalität sinkt²³. Ein generelles Populationsbasiertes Screening kann dennoch aufgrund der fehlenden Daten nicht empfohlen werden²⁵.

Empfehlung 1.7 (modifiziert 2022)

Bei mit einer Refluxkrankheit zu vereinbarenden Symptomen und Nachweis einer erosiven Refluxösophagitis sollte bei erfolgreicher Therapie keine weitere Diagnostik erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Zwar ist eine niedriggradige Refluxösophagitis wie eine Ösophagitis vom LA Grad A^{18, 19} häufig ein Zufallsbefund und daher nicht beweisend für das Vorliegen einer Refluxkrankheit, jedoch spricht dies in Kombination mit typischen Refluxbeschwerden klar für die Diagnose. Während der Lyon Consensus¹¹ eine Refluxösophagitis LA C und D Ösophagitis als konklusiv für das Vorliegen einer GERD definiert, besteht in der Regel bei typischen Refluxbeschwerden und einem LA Grad B kaum Zweifel an der Diagnose¹². Ergänzende Untersuchungen (z. B. eine Impedanz-pH-Metrie) sind damit verzichtbar.

Empfehlung 1.8 (modifiziert 2022)

Die endoskopische Klassifikation der Refluxösophagitis soll gemäß der Los Angeles Klassifikation erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Im Gegensatz zu anderen endoskopischen Klassifikationen (Savary-Miller, MUSE) ist die Los Angeles-Klassifikation²⁶ inzwischen substantiell validiert und soll in der Graduierung von ösophagealen Läsionen heute angewandt werden. Sie korreliert mit Ergebnissen funktionsdiagnostischer Untersuchungen²⁶,

und daher bezieht sich auch der Lyon-Konsens auf diese Klassifikation ¹¹. Daher sollten andere Klassifikationen nicht mehr benutzt werden.

Statement 1.9 (neu 2022)

Ösophagusbiopsien sind zur Diagnose der NERD ungeeignet.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Als histologische Kennzeichen für eine Schädigung der Ösophagasmukosa durch pathologischen Reflux wurden Basalzellhyperplasie, Papillanelongation, intraepitheliale eosinophile, neutrophile und mononukleäre Zellen, Nekrosen, Erosionen, abgeheilte Erosionen und Verbreiterung der Interzellularspalten identifiziert ^{27, 28}, von denen einige zu endoskopisch sichtbaren Läsionen führen. Histologische Kriterien haben sich in weiteren Studien als nicht immer reproduzierbar erwiesen ²⁹, da keines der Kennzeichen pathognomonisch ist. In kontrollierten Serien mittels konventioneller Zangenbiopsien und unter Verblindung des befundenden konnten Patienten mit gesicherter NERD von Nichtrefluxpatienten nicht zweifelsfrei unterschieden werden ³⁰. Einzig bei einem aufwendigem strukturiertem histopathologischem Protokoll kann die Biopsie evtl. zur Diagnostik beitragen ^{31, 32}. Die Aussagekraft der Histologie zur Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis ist davon unberührt.

Empfehlung 1.10 (modifiziert 2022)

Bei PPI refraktären typischen Symptomen, Dysphagie und/oder endoskopischem Verdacht auf eine eosinophile Ösophagitis (EoE) sollten mindestens 6 Biopsien aus unterschiedlichen Höhen des Ösophagus entnommen werden, insbesondere aus Regionen mit endoskopischen Auffälligkeiten (s. Empfehlung 5.9).

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Eine eosinophile Ösophagitis (EoE) kann sich allein unter dem klinischen Bild mit Sodbrennen manifestieren ³³. Insofern muss die EoE in der Differentialdiagnose der Refluxkrankheit stets berücksichtigt werden, und dies gilt insbesondere für therapierefraktäre Fälle. Da auch in Kenntnis subtiler Veränderungen (EREFS-Klassifikation) durchaus typische morphologische Veränderungen für eine EoE fehlen können, soll bei therapierefraktären Fällen stets eine biopsische Diagnostik erfolgen. Entsprechend ist mit einer ausreichenden Zahl von Biopsien in unterschiedlichen Höhen einschließlich des proximalen Ösophagus zu verfahren.

Empfehlung 1.11 (neu 2022)

Bei Patienten mit vermeintlich typischen Refluxsymptomen, aber PPI refraktären Beschwerden sollte eine kombinierte pH Metrie/Impedanz-Messung je nach Fragestellung ohne bzw. unter fortgesetzter PPI Medikation erfolgen zur Differenzierung eines persistierenden sauren oder nicht sauren Refluxes, eines hypersensitiven Ösophagus oder nicht Reflux bedingten Beschwerden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In der Abklärung therapierefraktärer Beschwerden kommt es im Einzelfall darauf an, welche Fragestellung der Untersuchung zugrunde liegt: geht es um eine grundsätzliche Klärung des (auch säureinduzierten) Refluxes oder um eine Klärung des Therapieeffektes unter laufender PPI-Therapie.

Für eine Messung unter PPI-Therapie spricht, dass bei bis zu 35 % der Patienten mit persistierenden Refluxbeschwerden unter PPI sich eine unzureichende Suppression sauren ($\text{pH} < 4$) gastroösophagealen Refluxes findet^{34, 35}. Diese Patienten können mittels Impedanz-pH-Metrie unter PPI-Therapie diagnostiziert werden. Häufiger liegt jedoch die Ursache persistierender Beschwerden in der fehlenden Unterdrückung eines schwach-sauren (pH zwischen 4 und 7) bzw. eines nicht sauren Volumenrefluxes^{36, 37}. Bei Patienten mit therapierefraktären Beschwerden kann dadurch eine 24-stündige Impedanz-pH-Metrie unter PPI zur Indikationsstellung einer Dosisescalation, aber auch Deeskalation genutzt werden³⁸. Weiterhin gelingt mittels der Impedanz-pH-Metrie-Messung die Abgrenzung von Patienten mit hypersensitivem Ösophagus (normale Säureexposition, aber positive Symptomassoziation) oder mit funktionellen Sodbrennen (normale Säureexposition, fehlende Symptomassoziation)³⁹. So hatten Patienten mit hypersensitivem Ösophagus einen höheren Anteil von schwachen saurem („weakly acidic reflux“) Reflux und an proximalen Refluxepisoden^{40, 41}. Saurer Reflux (Anzahl der Episoden, Volumen) und verminderte Säure-Clearance waren v. a. mit erosiven Veränderungen verbunden, während schwach-saure Refluxepisoden weniger mit erosiven Veränderungen denn mit der Symptomentstehung bei NERD-Patienten verbunden waren⁴². Bei Patienten, bei denen mittels Impedanz-pH Metrie ein hypersensitiver Ösophagus festgestellt werden konnte, können einer anderen, wesentlich wirksameren Therapie als mit PPI zugeführt werden⁴³. Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI - in dieser Studie Fluoxetin) sind bei Hypersensitivität wirksamer als PPI in der Symptomreduktion im Gegensatz zu Patienten mit persistierend erhöhtem saurem Reflux⁴⁴.

Bei manchen Fragestellungen geht es jedoch um den grundsätzlichen Nachweis eines pathologischen sauren Refluxes, z. B. in der präoperativen Abklärung. In diesen Fällen ist eine Impedanz-pH-Metrie ohne PPI indiziert.

Empfehlung 1.12 (neu 2022)

Im diagnostischen Kontext der Refluxerkrankung sollte eine hochauflösende Manometrie (High Resolution Manometrie) durchgeführt werden bei:

1. nicht konklusiver Diagnose der GERD zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer Motilitätsstörung
2. vor operativer Versorgung der GERD

*s. Empfehlung 3.2 und Empfehlung 3.3.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Der Stellenwert der heute nur noch als hochauflösende (HR-) Ösophagusmanometrie akzeptierten Diagnostik ist bis dato nur unzureichend definiert. Es steht außer Zweifel, dass vor einem Antireflux-Eingriff die Manometrie obligat durchgeführt werden soll. Erbringt die Impedanz-pH-Metrie kein konklusives Ergebnis, kann die Manometrie eine zusätzliche Information liefern (z. B. durch Aufdeckung von hypomotilen Störungen der Ösophagusmotorik) ^{45, 46}. Auch bei PPI-refraktärem Sodbrennen und inkonklusiven Befunden in der Endoskopie und pH-Metrie-Impedanz-Messung hat die HR-Ösophagusmanometrie einen diagnostischen Stellenwert. Yadlapati ⁴⁷ konnte zeigen, dass eine prolongierte HR-Manometrie über 90 Minuten nach einer „refluxogenen“ Mahlzeit bei 42% der Patienten ein supragastrisches Aufstoßen und bei 20% der Patienten ein Ruminations-Syndrom als Ursache der Beschwerden detektierte. Zum Nachweis dieser Diagnosen eignet sich dabei insbesondere die Kombination der HR-Druckmessung mit einer Impedanz-Messung.

Empfehlung 1.13 (neu 2022)

Die alleinige laryngopharyngeale pH-Metrie sollte nicht zur Abklärung von laryngopharyngealen Symptomen eingesetzt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Globusgefühl, Räusperzwang, Heiserkeit und trockener Hustenreiz sind sehr belastende Symptome, die oft fälschlich ursächlich der Refluxkrankheit zugeordnet werden. Diese Symptome gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher und gleichzeitig sind die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt ⁴⁸. Laryngopharyngealer Reflux als Variante des extraösophagealen Refluxes werden häufig Ursache solcher Symptome angeschuldigt, allerdings findet sich kein ausreichender pathophysiologischer Beleg für eine solche Refluxfolge, und auch Therapiestudien mit hochdosierten PPI zeigen keine klaren Ergebnisse ⁴⁹.

Der Restech pH Katheter soll als nasopharyngeales Messsystem pH in flüssigen und aerosolartigen Refluaten messen. Es gibt keine eindeutigen Hinweise, dass die gemessenen Daten eines sauren oder alkalischen Refluxes pathophysiologisch für die Beschwerden verantwortlich sind. Ob dies auch für Patienten gilt, die in der 24h-Impedanz-pH-Messung (sollte einheitlich im gesamten Manuskript zur Anwendung kommen) klare Evidenz für GERD zeigen ist noch unklar. Das Restech Verfahren ist zudem nicht prädiktiv hinsichtlich des Erfolges der probatorischen PPI Therapie oder gar eines operativen Verfahrens bei konklusiver GERD.

Empfehlung 1.14 (neu 2022)

Radiologische Untersuchungen sollen nicht zur Primärdiagnostik der GERD eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Gastroösophagealer Reflux kann bei einer Single- und Doppelkontrastuntersuchung der Speiseröhre bzw. von Speiseröhre und Magen nachgewiesen werden⁵⁰⁻⁵². Aufgrund von spontanem physiologischem Reflux während der Untersuchung liegt die Sensitivität der radiologischen Verfahren aber nur bei etwa 35% im Vergleich zur pH-Metrie⁵³. Diese Sensitivität kann durch zusätzliche Provokation wie Husten, Valsalva-Manöver, Lagerung (z.B. Schrägrechtsdrehung in Rückenlage) sowie den sog. Wet Siphon-Test auf bis zu 70-80% gesteigert werden^{54, 55}. Die Zunahme der Sensitivität durch die Provokationsmanöver wird jedoch erkaufte durch eine Abnahme der Spezifität, die maximal noch 74% erreicht. Allenfalls für eine chirurgische prä- und postoperative morphologische Beurteilung bei Anti-Refluxchirurgie können radiologische Untersuchungen sinnvoll sein.

Nuklearmedizin

Eine Ösophagusszintigrafie mit den nicht resorbierbaren Radiopharmaka ^{99m}Tc-Zinnkolloid, ^{99m}Tc-Schwefelkolloid oder ^{99m}Tc-Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure (DTPA) ist zur Diagnose von Ösophagusmotilitätsstörungen etabliert⁵⁶), kann aber auch zur Diagnose von (postprandialem) Reflux verwendet werden⁵⁷⁻⁶¹. Im Vergleich zu den Ergebnissen der 24 Stunden-pH-Metrie werden für die Ösophagus-Szintigrafie Sensitivitäten von 48-90% und Spezifitäten von 76%-100% berichtet⁶²⁻⁶⁶. Der Vorteil der Ösophagus-Szintigrafie liegt in der fehlenden Invasivität. Gegenüber der radiologischen Refluxdiagnostik zeichnet sich die Ösophagus-Szintigrafie durch deutlich geringere Strahlenbelastung, Quantifizierbarkeit des Refluxes sowie durch bessere Sensitivität und Spezifität aus⁶⁴. Durch Spätaufnahmen kann szintigraphisch zudem nach pulmonaler Aspiration gefahndet werden⁶⁶. Neuere Untersuchungen mit der digitalen Reflux Szintigraphie scheinen Potenzial zu haben bei der Diagnostik des laryngopharyngealen Refluxes. Hier gibt es Korrelationsstudien mit der 24 h Impedanz pH Metrie, die zeigen, dass diese Methode deutlich sensitiver ist als die Impedanzmessung⁶⁷.

2 Leitlinie – Medikamentöse Therapie

Definitionen

Akuttherapie: jede Behandlung bei Erstdiagnose / Erstvorstellung bzw. bei Exazerbation einer bekannten GERD

Langzeittherapie: jede Behandlung nach Abschluss der Akuttherapie

- Kontinuierliche Langzeittherapie: regelmäßige Einnahme eines Medikamentes (z.B. auch Einnahme jeden 2. Tag)
- Intermittierende Therapie: Wiederholung einer Akuttherapie (s.d.) bei Bedarf
- Bedarfstherapie („on demand“): Einnahme eines Medikamentes nur bei Auftreten von Symptomen oder bei / vor Situationen, die typischer Weise Symptome hervorrufen, mit Begrenzung der Höchstmenge des Medikamentes pro Tag (z.B. max. 1x pro Tag)

Therapieziele

Symptomkontrolle

Refluxsymptome, die als belästigend empfunden werden, sind bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten Anlass für die ärztliche Konsultation. Dementsprechend ist eine zufrieden stellende Kontrolle der Symptome unabhängig von der der Art der Manifestation ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit GERD^{68, 69}. Unzureichendes symptomatisches Ansprechen ist mit einer reduzierten Lebensqualität in physischer und psychischer Hinsicht assoziiert⁸. Eine vollständige Symptombefreiheit wird oftmals, insbesondere in der klinischen Praxis außerhalb von Studien, nicht erreicht⁷⁰. Es gibt nur wenige Daten zur Frage, wann aus Patientensicht bei Restsymptomen eine zufriedenstellende Symptomkontrolle vorliegt. In einer post hoc Analyse von Therapiestudien waren Patienten mit NERD dann zufrieden, wenn leichte Refluxbeschwerden nicht häufiger als einmal pro Woche auftraten⁷¹. Es muss in dieser Frage berücksichtigt werden, dass Patienten in psychischer und physischer Hinsicht durchaus unterschiedlich auf eine Refluxkrankheit reagieren bzw. durch eine solche beeinträchtigt werden und hierdurch bedingt durchaus unterschiedliche Anforderungen an das Management bzw. die Therapieziele haben können⁷².

Abheilung Refluxösophagitis

Die Abheilung von endoskopisch sichtbaren Refluxläsionen (Erosionen, Ulzerationen, „mucosal breaks“) in der Los Angeles Klassifikation ist im Regelfall primäres Ziel von Therapiestudien. Diese haben gezeigt, dass im Falle einer volldosierten PPI-Therapie über 4 Wochen (Los Angeles A und B) bzw. über 8 Wochen (Los Angeles C und D) Symptombefreiheit ein guter Prädiktor für eine Heilung der ösophagealen Läsionen ist⁷³⁻⁷⁵. Eine belastbare wissenschaftliche Rationale für die Forderung einer kompletten Abheilung einer Refluxösophagitis und den Erhalt einer endoskopischen Remission (= geheilte Refluxösophagitis) gibt es allerdings nicht. Es ist theoretisch denkbar, dass Patienten mit nicht geheilter Ösophagitis früher rezidivieren. In plazebokontrollierten Studien zur Langzeittherapie der Refluxösophagitis wurden Patienten mit nicht geheilter Ösophagitis am Ende der Akuttherapie ausgeschlossen, so dass sich diese Frage auf der Basis kontrollierter Studien nicht beantworten lässt. Es ist auch denkbar, dass ein weiterbestehender (chronischer) Entzündungsprozess per se das Risiko

für eine Karzinomentwicklung erhöht. In einer dänischen, populationsbasierten Kohortenstudie war das Karzinomrisiko für Patienten mit erosiver Ösophagitis größer als das für NERD-Patienten und für die nicht refluxkranke Allgemeinbevölkerung ⁷⁶. Das Karzinomrisiko ist absolut betrachtet allerdings sehr klein. In der dänischen Kohortenstudie entwickelten 37 von 26.194 Patienten mit Refluxösophagitis innerhalb eines mittleren Follow-up von 7,4 Jahren ein Karzinom entsprechend einem absoluten 10-Jahres-Risiko von 0,24%⁷⁶. Einen karzinompräventiven Effekt wird man somit durch eine kontrollierte Studie bei realistischer Betrachtung nie zeigen können.

Prävention von Komplikationen

Der Erhalt einer endoskopischen Remission wäre nur dann zu fordern, wenn ein Rezidiv einer Refluxösophagitis mit einer ungünstigen Prognose für den Patienten assoziiert wäre. Durch eine symptomadaptierte Therapie lässt sich ein Ösophagitisrezidiv nicht zuverlässig verhindern wie eine randomisierte Studie zum Vergleich einer Bedarfstherapie mit einer kontinuierlichen PPI-Therapie bei Patienten mit Refluxösophagitis unterschiedlicher Schweregrade gezeigt hat ⁷⁷. Das Rezidivrisiko stieg in dieser Studie mit zunehmendem Schweregrad der Ösophagitis. Daten zum natürlichen (unbehandelten) Verlauf der GERD sind nur spärlich in der Literatur vorhanden und werden angesichts der zur Verfügung stehenden effektiven Therapie auch zukünftig nicht zu erwarten sein. Nach der Erstdiagnose einer GERD in hausärztlicher Praxis ist das Risiko für die Feststellung eines ösophagealen Adenokarzinoms und einer Ösophagusstriktur im weiteren Verlauf erhöht ⁷⁸. Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit Refluxösophagitis kommt es langfristig allerdings nicht zu einer Progression der Erkrankung, d.h. es ist nur selten eine Zunahme des Schweregrades zu verzeichnen, wie ein systematisches Review der verfügbaren Literatur gezeigt hat ⁷⁹. Dies schließt eine Progression in einzelnen Fällen natürlich nicht aus. In der ProGERD-Studie (Progression der GERD unter Alltagsbedingungen) zeigten nur wenige Patienten bei einer Verlaufsbeobachtung über 5 Jahre in hausärztlicher Betreuung eine Zunahme des initialen Schweregrades der Refluxösophagitis ⁸⁰. In einer schwedischen Populationsstudie mit Endoskopie und endoskopischem Follow-up zeigten 12 von 90 Patienten mit erosiver Ösophagitis eine Progression zu höheren Schweregraden und 8 die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. Das Progressionsrisiko war bei Patienten mit NERD deutlich geringer ⁸¹. In einer großen unizentrischen Kohortenstudie wurden mehr als 2.000 Patienten mit GERD symptomadaptiert behandelt und im Mittel 7,6 Jahre nachbeobachtet ⁸². Bei Patienten mit Refluxösophagitis war im Verlauf bei 11% eine Verschlechterung des Ösophagusbefundes zu verzeichnen, und 1,9% entwickelten eine Striktur ⁸². Akute Blutungen aus einer Refluxösophagitis werden überwiegend bei alten und bettlägerigen Patienten beobachtet, ansonsten sind sie eine Rarität. Im Regelfall stellen sie die Erstdiagnose dar. Das Barrett-Karzinom wird in über 90% bei der Erstendoskopie festgestellt wie eine dänische Populationsstudie gezeigt hat ⁸³. Es ist gegenwärtig weiterhin unklar, ob das Risiko für eine Karzinomentwicklung auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus durch eine medikamentöse oder operative Therapie effektiv gesenkt werden kann. Es gibt Hinweise dafür, dass sich möglicherweise durch frühzeitigen Einsatz einer konsequenten und wirksamen Antirefluxtherapie die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus und damit konsekutiv auch eines Barrett-Karzinoms reduzieren lässt ⁸⁴.

Basierend auf den vorhandenen Daten kann eine remissionserhaltende Therapie der Ösophagitis für alle Patienten nicht gefordert werden, vielmehr gilt es die Patienten zu identifizieren und zu behandeln, die ein hohes Risiko für Komplikationen im Verlauf haben (z.B. schwere Ösophagitis, stattgehabte Komplikation, alte Patienten mit fehlender oder atypischer Symptomatik).

Ökonomische Rahmenbedingungen

Bei der Evaluation der Therapieziele müssen auch ökonomische Rahmenbedingungen Berücksichtigung finden. Die GERD ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Bevölkerung und ihres häufig chronischen Verlaufes von erheblicher sozialmedizinischer Relevanz. Der wesentliche Kostenfaktor ist dabei in Deutschland die medikamentöse Therapie mit 64% der Gesamtkosten⁸⁵. PPI werden nicht selten ohne adäquate Indikation, zu hoch dosiert und zu lange verordnet⁸⁶. Eine entsprechende Schulung hat das Potential, die Verordnungshäufigkeit erheblich zu reduzieren⁸⁷. In Management-Modellen abgeleitet aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Akut- und Langzeittherapie von Patienten mit Refluxösophagitis weist Esomeprazol gegenüber Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol einen Vorteil von >10% im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt abgeheilte Ösophagitis und klinische Remission auf⁸⁸. Aus diesem Grund ist auch durch die Auswahl der Medikation ein ökonomischer Vorteil möglich.

Empfehlung 2.1 (neu 2022)

Es sollte zwischen der Therapie von Refluxbeschwerden (ohne gesicherte GERD) und der einer gesicherter GERD unterschieden werden. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Der Begriff „Refluxbeschwerden“ impliziert, dass die zugrundeliegende Krankheit GERD gesichert ist. Typische Refluxbeschwerden (Sodbrennen, Regurgitation) sind aber als verlässliches Diagnostikum nicht geeignet, da sie weder sensitiv (30% - 76%) noch spezifisch (62% - 96%) sind⁸⁹. Die diagnostische Güte kann durch Fragebogen bzw. Scores, die in Studien benutzt werden, nicht relevant verbessert werden. Auch das Ansprechen der Symptome auf PPI sichert die Diagnose einer GERD nicht⁸⁹.

Zur Vermeidung von therapeutischen Fehlschlüssen ist es insbesondere bei unzureichendem Ansprechen von Symptomen wichtig zwischen Refluxsymptomen ohne bzw. mit gesicherter GERD zu differenzieren. Dies konnte in einer großen US-Studie gezeigt werden, die 366 Patienten mit PPI-refraktären Refluxsymptomen einschloss⁹⁰. Ein relevanter Anteil dieser Patienten hatte eine andere Ursache der Beschwerden: 6% eine organische Ösophaguserkrankung und 27% funktionelles Sodbrennen.

Empfehlung 2.2 (neu 2022)

Patienten mit Refluxbeschwerden und solche mit gesicherter GERD sollen über den Stellenwert von Allgemeinmaßnahmen im Therapiekonzept beraten werden. (Kinder und Erwachsene)

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Übergewicht begünstigt die Entstehung einer GERD und ihrer Komplikationen, wobei vermutlich mechanische Faktoren wie die Erhöhung des intraabdominalen Drucks mit konsekutiver Zunahme des gastroösophagealen Druckgradienten und direkte Einflüsse auf den unteren Ösophagussphinkter durch Mediatoren (z.B. Adiponectin) eine Rolle spielen⁹¹⁻⁹⁴. Dies bedeutet natürlich nicht zwangsläufig, dass eine Gewichtsabnahme obligat zu einer Verbesserung der GERD führt. In einer systematischen Analyse der verfügbaren Literatur kristallisierte sich heraus, dass die Gewichtsabnahme sowohl Symptome zu verbessern mag als auch pH-metrische Daten in randomisierten, kontrollierten Studien günstig beeinflusst (*Tabelle 6*)^{95, 96}. Die beste verfügbare klinische Evidenz stammt aus der skandinavischen prospektiven und populationsbasierten HUNT-Studie⁹⁷. Gewichtsabnahme war mit einer Besserung von Refluxsymptomen assoziiert. Es bestand auch eine Korrelation zum Ausmaß der BMI-Reduktion. Ebenso wurde durch eine Gewichtsreduktion die Wirksamkeit einer Antireflux-Medikation verbessert. Die Erhöhung des Kopfendes des Bettes kann für Patienten mit nächtlichen Refluxsymptomen auf der Basis von 3 randomisierten, kontrollierten Studien empfohlen werden (*Tabelle 6*). Auch für den Verzicht von Spätmahlzeiten gibt es unterstützende Evidenz aus 2 Fallkontrollstudien und einer randomisierten, kontrollierten Studie (*Tabelle 6*)^{96, 98}. Linksseitenlage ist aus anatomischen Gründen eine plausible Erklärung für reduzierten nächtlichen Reflux. In einer Pilotuntersuchung für ein Positions-Device, das Patienten für mindestens 6 Stunden in Linksseitenlage halten soll, kam es zu einer signifikanten Besserung nächtlicher Refluxsymptome⁹⁹. In vier prospektiven, kontrollierten Studien konnte ein Effekt von Atemtraining (Bauchatmung) auf Refluxsymptome, pH- und Manometrie-Befunde sowie PPI-Konsum gezeigt werden (*Tabelle 6*)¹⁰⁰. In einer populationsbasierten Kohortenstudie führte Rauchstopp bei normgewichtigen Patienten zu einer Symptomverbesserung (*Tabelle 6*)⁹⁷. Vermieden werden sollte enge Kleidung bzw. eng geschnallte Gürtel, da sie zu einer Refluxzunahme führen, vornehmlich durch eine Behinderung der Ösophagus-Clearance¹⁰¹.

Die Ernährung hat ohne Zweifel einen Effekt auf Reflux bzw. Refluxsymptome, auch wenn es keine spezifische Antireflux-Diät gibt (*Tabelle 6*). Ein Effekt selektiver Eingriffe in das Ernährungsverhalten wie Reduktion des Alkoholkonsums, Verzicht auf Schokolade, Kaffee, scharfe Speisen, Zitrusfrüchte, fette Speisen, kohlen säurehaltige Getränke ist nicht schlüssig und allgemeingültig belegt^{95, 96, 98, 102}. Die Empfehlung zur Meidung individuell unverträglicher bzw. ungesunder Speisen und Getränke ist dennoch sinnvoll. Aus Daten der Nurses Health Study ergab sich, dass Konsum von Kaffee, Tee und Mineralwasser mit Kohlensäure mit einem erhöhten Risiko für Refluxsymptome assoziiert war¹⁰³. Eine Reduktion von Fett- und Zuckerverbrauch in Verbindung mit einer erhöhten Zufuhr von Ballaststoffen erscheint auf der Basis pathophysiologischer Überlegungen und Experimenten ratsam¹⁰⁴. In einer prospektiven Studie wurde eine liberale Diät mit einer restriktiven Antireflux-Diät nach entsprechender Schulung verglichen und der Effekt pH-metrisch kontrolliert. Es konnte im intraindividuellen Vergleich ein hochsignifikanter und klinisch relevanter Effekt auf die Säureexposition des Ösophagus belegt werden¹⁰⁵.

In einer randomisierten Studie mit 10 gesunden Kontrollen und 10 Patienten mit Refluxösophagitis konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug (≤ 3 Stunden Nachtschlaf) die Sensitivität der Ösophagusschleimhaut für Säure deutlich erhöht¹⁰⁶.

Refluxsymptome kommen bei Sportlern sehr häufig vor. Ein wesentlicher Mechanismus ist – bei gesunden Probanden – zunehmender Reflux im Rahmen transienter Sphinkterrelaxationen¹⁰⁷. Aus

diesem Grund sollten GERD-Patienten dahingehend beraten werden, dass Sportarten mit besonderer Betätigung der Bauchpresse eher ungünstig sind.

Tabelle 6: Wirksamkeit von Allgemeinmaßnahmen bei GERD

Maßnahme	Effekt auf GERD Parameter	Belegt durch	Empfehlung
Gewichtsabnahme	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH Reduktion PPI-Konsum	RCT, Fallkontrollstudie	Für Patienten mit Übergewicht bzw. Gewichtszunahme in der letzten Zeit
Erhöhung des Kopfendes des Bettes	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH	RCT Fallkontrollstudie	Für Patienten mit nächtlichen Refluxbeschwerden
Zwerchfelltraining (Bauchatmung)	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH Reduktion PPI-Konsum	Fallkontrollstudie	Bei entsprechendem Behandlungswunsch
Vermeidung von Spätmahlzeiten	Verbesserte nächtliche Azidität	Fallkontrollstudie	Für Patienten mit nächtlichen Refluxbeschwerden
Rauchstopp	Kein Effekt auf Symptome und ösophagealen pH	Fallkontrollstudie	Allgemein gute Empfehlung, wirksam bei normgewichtigen Rauchern
Diät	Verbesserung von Symptomen und ösophagealem pH	Fallkontrollstudie	Individualisierte Ernährungsberatung

Empfehlung 2.3 (modifiziert 2022)

Bei typischen Refluxbeschwerden ohne Alarmsymptome, ohne positive Familienanamnese für Malignome des oberen Verdauungstrakts und ohne Risikofaktoren für Komplikationen* sollte ein PPI in Standarddosis** verordnet werden. (Kinder und Erwachsene)

*Schwere Refluxösophagitis (Los Angeles Grad C und D, peptische Stenose, Barrett-Ösophagus)

**gemäß dem Zulassungsstatus der einzelnen Präparate

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Patienten mit behandlungsbedürftigen typischen Refluxbeschwerden (Sodbrennen, saures Aufstoßen, Regurgitation) ohne Alarmzeichen oder Risikofaktoren (z.B. Gewichtsabnahme, Dysphagie, Blutungshinweise, Familienanamnese für Malignome des oberen Verdauungstraktes, langjährige schwere, insbesondere auch nächtliche Refluxsymptome) können ohne Endoskopie empirisch mit einem PPI in Standarddosis behandelt werden^{98, 108}. Da zwischen Häufigkeit und Schweregrad der Symptome auf der einen Seite und dem endoskopischen Befund auf der anderen Seite keine diskriminierende Korrelation besteht^{109, 110}, kann in einer solchen Situation nicht zuverlässig auf das Vorhandensein bzw. den Schweregrad von Läsionen oder auch schon vorhandenen Komplikationen

(z.B. Barrett-Ösophagus) in der Speiseröhre geschlossen werden. Eine voll-dosierte PPI-Therapie über 4 Wochen ist sowohl für Patienten mit NERD als auch für die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit erosiver Ösophagitis eine adäquate Therapie zur Symptomkontrolle und Heilung etwaiger Läsionen. Darüber hinaus entspricht eine möglichst effektive Therapie mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt dem Patientenwunsch. In einer randomisierten Studie wurden 612 Patienten mit GERD Symptomen entweder empirisch mit 40 mg Esomeprazol über 4 Wochen behandelt oder endoskopiert mit nachfolgend 40 mg Esomeprazol für Ösophagitis-Patienten und 20 mg Esomeprazol für NERD-Patienten. Nach 4 Wochen war der Behandlungserfolg vergleichbar: 86,4% vs. 87,5%¹⁷. In einer multizentrischen, offenen Studie wurden 2.156 Patienten mit Sodbrennen an mindestens 3 von 7 Tagen der vorangegangenen Woche mit 40 mg Esomeprazol behandelt. Nach 4 Wochen waren 88% der Patienten symptomfrei¹¹¹. In einer großen, randomisierten und doppelblinden Studie wurden 593 ambulante Patienten mit Sodbrennen über 20 Wochen behandelt. Verglichen wurden 30 mg Lansoprazol, 2x150 mg Ranitidin mit einem Step-down Regime bestehend aus 30 mg Lansoprazol für 8 Wochen und anschließend 2x150 mg Ranitidin und einem Step-up Regime bestehend aus 2x150 mg Ranitidin für 8 Wochen gefolgt von 30 mg Lansoprazol. Die durchgehende Lansoprazol-Behandlung war den anderen drei Behandlungsformen hinsichtlich Schwere des Sodbrennens und Anzahl von Tagen ohne Sodbrennen überlegen¹¹². In einem Cochrane Review wurden 15 randomisierte Studien zur empirischen Therapie von Refluxsymptomen identifiziert. In plazebokontrollierten Studien und im direkten Vergleich waren PPI wirksamer als H₂-Rezeptorantagonisten und Prokinetika¹¹³.

Eine Reihe von Fragen im Zusammenhang mit der symptom-basierten Behandlung ist nicht ausreichend geklärt. Dies betrifft beispielsweise die notwendige Dauer der Akuttherapie. Bei einer rein symptom-basierten Behandlung würde man die Therapie mit Eintritt der Symptomfreiheit beenden. Die Empfehlung einer vierwöchigen Therapie entspricht der Studienlage. Darüber hinaus wird damit eine effektive Behandlung einer etwaig vorhandenen Ösophagitis bewirkt.

Empfehlung 2.4 (modifiziert 2022)

Bei typischen Refluxbeschwerden ohne Alarmsymptome, ohne positive Familienanamnese für Malignome des oberen Verdauungstrakts und ohne Risikofaktoren für Komplikationen können probatorisch auch andere Antirefluxpräparate (z.B. H₂-Rezeptorantagonisten, Alginate, Antazida) bei aus Patientensicht genügender Symptomkontrolle eingesetzt werden. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

In einer randomisierten, doppelblinden, double-dummy Studie bei Patienten mit Sodbrennen ohne Alarmsymptome an 2-6 Tagen in der vorangegangenen Woche war ein 14-tägige Therapie mit einem Alginat (4x pro Tag) einer Therapie mit 20 mg Omeprazol nicht unterlegen¹¹⁴. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Effekt von Alginaten auf eine Refluxösophagitis unbekannt ist. Risikofaktoren für eine schwere Ösophagitis, peptische Strikturen und eine Barrett-Metaplasie sind männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, langjährige, v.a. auch nächtliche Refluxbeschwerden, Rauchen und zentrale Adipositas. H₂-Rezeptorantagonisten sind zur Behandlung von Refluxbeschwerden seit langer

Zeit etabliert, geringer wirksam als PPI, aber wirksamer als Placebo ¹¹⁵. Antazida werden häufig in der Selbstmedikation eingesetzt. Sie dienen auch als Bedarfsmedikation in plazebokontrollierten Studien. In einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien waren sie den Alginaten unterlegen ¹¹⁶.

Empfehlung 2.5 (modifiziert 2022)

Bei unzureichendem bzw. fehlendem Ansprechen typischer Refluxbeschwerden ohne vorangegangene Diagnostik auf eine über mindestens 8 Wochen adäquat durchgeführte PPI-Therapie sollte eine weiterführende Abklärung erfolgen (Kinder und Erwachsene).

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Es gibt keine allgemein konsentrierte Definition für „PPI-refraktäre Refluxbeschwerden“ ¹¹⁷. Adäquat durchgeführt heißt in diesem Kontext, dass es sich um eine korrekte Einnahme eines PPI in einer für diese Indikation zugelassenen Dosierung handelt. In der Literatur finden sich auch Empfehlungen wie eine bis zu 12 Wochen durchgeführte PPI-Therapie in doppelter Standarddosis ¹¹⁵. Hierbei handelt es sich um einen off-label-Ansatz, der auch durch wissenschaftliche Daten nicht entsprechend untermauert ist. Unberücksichtigt bleibt bei diesem Statement auch, dass sich die auf dem Markt befindlichen PPI in ihrem Effekt auf die intragastrale Azidität deutlich unterscheiden ^{118, 119}. In Studien bei NERD-Patienten, die den überwiegenden Anteil der Refluxpatienten ausmachen, spielte das Ausmaß der Säurehemmung keine Rolle im Hinblick auf die Symptomkontrolle ¹²⁰. Auch bei Patienten mit Refluxösophagitis ist der Unterschied zwischen einzelnen PPI im Hinblick auf die Symptomkontrolle marginal. Die Studien bei NERD-Patienten wurden über 4 Wochen, die bei Refluxösophagitis über 4-8 Wochen durchgeführt.

Empfehlung 2.6 (modifiziert 2022)

Bei gesicherter oder wahrscheinlicher GERD soll eine PPI-Therapie für mindestens 4 bis 8 Wochen durchgeführt werden. Die Dosierung des PPI soll sich nach dem Phänotyp der GERD und dem Zulassungsstatus des ausgewählten PPI richten. (Kinder und Erwachsene)

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die definitive Sicherung der Diagnose GERD gemäß Lyon-Konsensus ist in der Praxis oftmals nicht zu realisieren, da sie – von wenigen Ausnahmen abgesehen – eine Funktionsdiagnostik mit pH-Metrie oder besser Impedanz-pH-Metrie erfordern würde ¹²⁰. Die Zulassung der PPI beruht aber auf entsprechenden Studien, in die Patienten mit NERD, definiert als typische Refluxbeschwerden ohne endoskopischen Nachweis einer Refluxösophagitis, und Patienten mit Refluxösophagitis mit unterschiedlich schweren Veränderungen (mucosal breaks) des Ösophagus gemäß der Los Angeles-Klassifikation eingeschlossen wurden.

Patienten mit NERD stellen pathophysiologisch eine heterogene Gruppe dar: Nur etwa die Hälfte der Patienten zeigt einen pH-metrisch fassbaren pathologischen Säurereflux, bei den anderen Patienten fällt die pH-Metrie normal aus. In der letztgenannten Patientengruppe haben etwa ein Drittel einen hypersensitiven Ösophagus (auf sauren [pH<4] oder auch nicht sauren Reflux), das heißt sie nehmen

physiologische Refluxepisodes wahr, und zwei Drittel leiden an sogenanntem funktionellem Sodbrennen, das heißt die Beschwerden sind unabhängig von Refluxereignissen ¹²¹. Dies erklärt, dass Patienten mit NERD hinsichtlich der Symptome schlechter auf eine PPI-Therapie ansprechen als Patienten mit Refluxösophagitis. In einem systematischen Review betrug der therapeutische Gewinn gegenüber Placebo nach 4 Wochen Therapie mit einem PPI bei NERD-Patienten 27,2% und bei Ösophagitis-Patienten 48,0% ($p < 0,0001$) ¹²². Fasst man die Definition einer NERD enger, d.h. betrachtet nur Patienten mit negativer Endoskopie und positivem Testergebnis der pH-Metrie, dann ist auf der Basis einer Metaanalyse der symptomatische Effekt bei Patienten mit NERD und Ösophagitis vergleichbar ¹²³.

In der medikamentösen Akuttherapie der NERD sind PPI anderen Therapieprinzipien (H₂-Rezeptorantagonisten, Prokinetika) hinsichtlich des primären Therapieziels Symptombefreiung überlegen ¹¹³. Bis zu einem gewissen Grad spielt das Ausmaß der Säurehemmung eine Rolle für die Symptombefreiung. So ist beispielsweise Omeprazol 20 mg wirksamer als 10 mg und auch als 150 mg Ranitidin ¹²¹. Eine Steigerung über 20 mg Omeprazol-Äquivalent hinaus erscheint dagegen nicht generell sinnvoll, wie drei große, randomisierte und doppelblinde Studien mit 20 mg Omeprazol, 20 mg Esomeprazol und 40 mg Esomeprazol gezeigt haben ¹²⁰. Ausgenommen von dieser Feststellung sind möglicherweise Patienten mit hypersensitivem Ösophagus, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie von einer hochdosierten Omeprazol-Therapie profitierten ¹²⁴. Alginate stellen möglicherweise eine vergleichbar wirksame Alternative zu den PPI dar ¹¹⁴, allerdings liegt eine formale Studie bei Patienten mit NERD nicht vor.

Die Initialtherapie wird für zumeist 2-4 Wochen empfohlen ¹²¹. Es ist aber unklar, ob Patienten, die z.B. nach 3 Tagen beschwerdefrei sind, tatsächlich von einer länger andauernden Therapie profitieren. Da es theoretisch denkbar ist, dass die pathophysiologischen Mechanismen auf Mukosaebene, die in die Symptomerzeugung involviert sind (z.B. Inflammation, Zunahme von Nervengeflechten und Rezeptoren, Dilatation der Interzellularräume), länger zur Restitution benötigen als die Symptombefreiung selbst, erscheint eine von der Studienlage abweichende Empfehlung nicht angebracht ¹²⁵. Experimentell kann man auch zeigen, dass repetitive Säureinfusionen in der Speiseröhre zu anhaltender Hypersensitivität führen ¹²⁶.

Daten zur Effektivität von Antazida bei Patienten mit NERD fehlen. Sie wurden und werden oftmals zur zusätzlichen symptomatischen Behandlung sowohl in den Verum- als auch in den Placeboarmen kontrollierter Studien eingesetzt. Auch der Placeboeffekt ist nicht zu unterschätzen: In einer Metaanalyse lag er bei NERD-Patienten bei 18, % ¹²⁷. Antazida sind aber, insbesondere, wenn sie in größeren Mengen eingenommen werden, nicht nebenwirkungsfrei. Gegen eine gelegentliche Einnahme bei sporadischen Beschwerden bestehen keine Einwände ^{69, 98}.

Die endoskopisch sichtbare Refluxösophagitis ist – im Gegensatz zur NERD - häufig mit einem pathologischen Säurereflux assoziiert. Dementsprechend sind Inhibitoren der Säureproduktion (PPI, H₂-RA) in zahlreichen placebokontrollierten Studien hinsichtlich Symptombefreiung und Heilung der Ösophagitis effektiv ¹²⁸. PPI sind im direkten Vergleich wirksamer als H₂-RA und sind daher die Therapie der Wahl ^{98, 128}. Die Symptombefreiung erfolgt mit PPI nach einer medianen Behandlungsdauer von 5-10 Tagen ohne gesicherte Abhängigkeit vom Schweregrad der Ösophagitis ⁷³⁻⁷⁵, wohl aber vom Ausmaß der Säurehemmung ¹²⁹. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte gezeigt werden,

dass adipöse Patienten mit leichter Refluxösophagitis (Los Angeles A und B) hinsichtlich des symptomatischen Ansprechens von einer Doppeldosis Pantoprazol (2x40 mg) im Vergleich zur Standarddosis von 40 mg profitieren¹³⁰. Allerdings sind persistierende Refluxbeschwerden häufiger als eine persistierende Ösophagitis^{73-75, 131}. Die Geschwindigkeit der Heilung einer Ösophagitis hängt vom Ausmaß der Säurehemmung, der Therapiedauer in Wochen und dem Schweregrad der Refluxösophagitis ab^{73-75, 131-133}. Als pharmakologischer Surrogat-Marker gilt die Zeitdauer mit pH-Werten über 4 pro 24 Stunden.

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien wurden die zugelassenen Standarddosen der verschiedenen PPI untersucht und eine endoskopische Heilungskontrolle nach 4 Wochen und bei Nichtabheilung erneut nach 8 Wochen durchgeführt. Bei leichter Ösophagitis (Los Angeles A und B) wurden hohe Heilungsraten bereits nach 4 Wochen beobachtet, dagegen benötigen Patienten mit schwerer Ösophagitis (Los Angeles C und D) in relevantem Ausmaß eine achtwöchige Therapie. Da in der klinischen Routine eine Heilungskontrolle nicht zum Standard gehört, empfiehlt sich als pragmatischer Ansatz eine aus den Studiendaten abgeleitete Therapiedauer orientiert am Schweregrad der Refluxösophagitis. In einer randomisierten Studie war die Rezidivrate der leichten Refluxösophagitis (Los Angeles Grad A/B) nach 12 Wochen signifikant niedriger, wenn die Initialtherapie über 8 statt 4 Wochen durchgeführt wurde¹³⁴. Aus diesem Grund erscheint auch die Empfehlung einer 8-wöchigen Initialtherapie für alle Patienten mit Refluxösophagitis sinnvoll.

Die Frage, ob es zwischen einzelnen PPI klinisch relevante Unterschiede gibt, wird kontrovers diskutiert. Die einzelnen PPI unterscheiden sich in cross-over Studien deutlich hinsichtlich des Effekts auf die intragastrale Azidität, auch die Vorhersagbarkeit des pH-anhebenden Effekts ist unterschiedlich⁵⁴. In einer Metaanalyse randomisierter Studien (n=10) fanden sich geringe Vorteile von Esomeprazol gegenüber anderen PPI hinsichtlich der Symptombefreiung nach 4 Wochen (8% relative Zunahme) und der Ösophagitisheilung nach 8 Wochen (5% relative Zunahme)¹³⁵. Insbesondere bei schwerer Ösophagitis (Los Angeles Grad C/D) sieht man aber nach 4 und 8 Wochen signifikante und klinisch relevante Vorteile von 40 mg Esomeprazol gegenüber anderen PPI in ihren Standarddosen¹³³.

In plazebokontrollierten Studien waren H₂-RA wirksamer als Plazebo und Antazida, allerdings ist die Wirkung deutlich schlechter als diejenige von PPI. In einem systematischen Review, das 9 randomisierte, kontrollierte Studien einschloss, persistierte die Ösophagitis bei 42% der Patienten nach 12 Wochen Therapie mit einem H₂-RA verglichen mit 63% unter Plazebo¹³⁶. Antazida und Prokinetika haben keine gesicherte Wirkung auf die Ösophagitis¹³⁶. Für Alginat sind hinsichtlich der Abheilung von Ösophagitiden keine Daten verfügbar.

Empfehlung 2.7 (neu 2022)

Bei gesicherter oder wahrscheinlicher GERD und unzureichendem Ansprechen auf eine Standarddosis eines PPI kann auf einen anderen PPI gewechselt werden, die Dosis des PPI verdoppelt werden (1-0-1) oder eine Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkprinzip* erfolgen. (Kinder und Erwachsene)

*z.B. Alginat

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Unzureichende Symptomkontrolle unter PPI ist ein häufiges Phänomen bei GERD-Patienten in Therapie- und Populationsstudien ^{117, 118, 137}.

Bei unzureichender Symptomkontrolle nach 4 Wochen kann die Therapiedauer verlängert werden ¹³⁸. Weitere Optionen sind die Erhöhung der PPI-Dosis auf 2x1 Standarddosis oder (vor allem bei Einsatz von Pantoprazol) die Umstellung auf einen anderen PPI ^{139, 140}. Hierdurch wird dem individuell unterschiedlichen Ansprechen auf verschiedene PPI Rechnung getragen ¹⁴¹. Als weitere Option kommt eine Kombination des PPI mit einem Alginat 4x pro Tag oder bei Bedarf als Add-on in Betracht ¹⁴²⁻¹⁴⁴, wengleich die Studienlage hierzu nicht einheitlich ist ¹⁴⁵. Weitere Präparate, die als Kombinationspartner für PPI in Betracht kommen, sind Antidepressiva, da durch diese Substanzen die Reizschwelle im Ösophagus erhöht werden kann ¹²⁹. Eine Indikation besteht aber nur für den hypersensitiven Ösophagus, d.h. eine entsprechende Funktionsdiagnostik muss erfolgt sein. Baclofen (möglicherweise auch Gabapentin) wirkt am unteren Ösophagus sphinkter und kann dadurch die Anzahl von Refluxepisoden reduzieren ^{90, 146}. Problem dieser Substanz ist das ungünstige Nebenwirkungsprofil. Man sollte den Einsatz deshalb nur auf begründete Einzelfälle begrenzen. Ex juvantibus und basierend auf pathophysiologischen Überlegungen setzt man gelegentlich auch Prokinetika (v.a. bei gleichzeitigen dyspeptischen Problemen) und H₂-Blocker zur Nacht (Behandlung des nächtlichen Säuredurchbruchs) ein, wengleich bisher keine randomisierten klinischen Studien vorliegen, die einen therapeutischen Nutzen dokumentieren ¹⁴⁷.

Empfehlung 2.8 (neu 2022)

Bei therapierefraktärer GERD, definiert als unzureichendes Ansprechen einer mindestens 8-wöchigen Therapie mit der doppelten Dosis eines PPI (1-0-1), soll eine weiterführende Abklärung erfolgen. (Kinder und Erwachsene)

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In einer derartigen klinischen Situation mit gesicherter GERD und korrekt durchgeführter PPI-Therapie geht es um den Nachweis bzw. Ausschluss von klinischen Szenarien, die den unzureichenden PPI-Effekt begründen. PPI können nur dort zufrieden stellend wirksam sein, wo die Säure (am falschen Platz) der wesentliche pathogenetische Faktor ist ^{137, 148}. PPI wirken besonders gut bei der Abheilung einer Refluxösophagitis, sie sind aber deutlich schlechter wirksam im Hinblick auf eine zufriedenstellende Symptomkontrolle.

Persistieren Symptome trotz einer adäquat durchgeführten, hochdosierten PPI-Therapie bei Patienten mit gesicherter GERD, gilt es zunächst zu klären, ob es typische Refluxsymptome sind, die persistieren. Patienten mit GERD können Begleiterkrankungen wie beispielsweise eine koronare Herzkrankheit (KHK), einen Reizmagen oder ein Reizdarmsyndrom haben. Nicht selten liegt auch eine Somatisierungsstörung vor, die v.a. anhand einer Vielzahl, oftmals nicht auf eine Ursache zurückzuführende Symptome vermutet bzw. erkannt werden kann ¹⁴⁹. Aus diesem Grund sollten alle Symptome erfasst und explizit danach gefragt werden, welche(s) Symptom(e) nicht auf PPI ansprechen. Handelt es sich um typische Refluxsymptome, gibt es im Grunde 5 Hauptmechanismen, die die Symptompersistenz erklären ¹¹⁷:

1. PPI haben die Säureexposition der Speiseröhre nicht normalisiert

PPI sind in ihrer Wirkung auf die intragastrale Azidität unterschiedlich. In Relation zu 20 mg Omeprazol (definiert als 1,0) ist die relative Wirksamkeit von Standarddosen von Pantoprazol 0,23, Lansoprazol 0,90, Esomeprazol 1,62 und Rabeprazol 1,82 ^{119, 150}. Hinzu kommt, dass Patienten unterschiedlich auf PPI ansprechen (87). Mit Ausnahme von 2x40 mg Esomeprazol kann eine genügende Säurekontrolle mit keinem PPI zuverlässig vorhergesagt werden ¹¹⁹. Hinzu kommt noch, dass GERD-Patienten (ohne *HP*-Infektion) höhere Dosen eines PPI zur adäquaten Säurekontrolle benötigen als gesunde Probanden und *HP*-infizierte Patienten ¹¹⁹.

2. PPI haben die Säureexpositionszeit normalisiert, es persistieren aber Refluxereignisse, die Sodbrennen hervorrufen (Refluxhypersensitivität)

Vor Einführung der Impedanz-pH-Metrie wurde der Begriff „hypersensitiver Ösophagus“ benutzt, wenn im Rahmen eines physiologischen Säurereflux GERD-Symptome verspürt wurden. Mit Hilfe der Impedanz-pH-Metrie konnte gezeigt werden, dass auch nicht saure Refluxereignisse (pH \geq 4) Symptome hervorrufen können. Aus diesem Grund sollte von „Refluxhypersensitivität“ gesprochen werden ¹¹⁷. Erfasst wird eine signifikante Korrelation durch den Symptomindex (SI) oder die Wahrscheinlichkeit einer Symptomassoziation (SAP), die aus mathematischen Gründen vermutlich weniger störanfällig ist.

3. Sodbrennen wird durch eine andere ösophageale Krankheit als die GERD verursacht

Jede andere entzündliche ösophageale Krankheit kann ein retrosternales Brennen hervorrufen. Die häufigste Fehleinschätzung erfolgt vermutlich bei der eosinophilen Ösophagitis, wenn retrosternales Brennen das dominierende Symptom ist ¹¹⁷. Diese Erkrankung wird endoskopisch und biotisch ausgeschlossen bzw. nachgewiesen. Es sollte aber bedacht werden, dass sowohl die endoskopischen als auch die histologischen Zeichen unter einer PPI-Therapie verschwinden können, so dass ein diesbezüglich unauffälliger Befund diese Erkrankung nicht ausschließt. Dementsprechend sollte, wenn eben möglich, die ohnehin unwirksame PPI-Therapie für 3-4 Wochen vor der geplanten Endoskopie pausiert werden. Auch Patienten mit Achalasie klagen häufig über Sodbrennen, was zur Fehldiagnose einer GERD und einer fehlindizierten Fundoplicatio führen kann ¹⁵¹. Aus diesem Grund sollte, insbesondere vor jeder Antireflux-Operation, eine hochauflösende Manometrie durchgeführt werden.

4. Sodbrennen durch extraösophageale Erkrankung

Erkrankungen von Organen des Thorax und des Oberbauchs können retrosternale Symptome hervorrufen, die im Einzelfall mit Sodbrennen verwechselt werden ¹¹⁷. Von besonderer klinischer Relevanz ist hier die KHK zu nennen, zumal Patienten mit KHK und GERD ein überlappendes Risikoprofil aufweisen (z.B. Adipositas) ¹⁵². Auf der anderen Seite gehört das Symptom Angina pectoris im Sinne eines nicht-kardialen Thoraxschmerzes auch zum typischen Spektrum der GERD ¹⁵³.

5. Funktionelles Sodbrennen

Gemäß der aktuell gültigen Version der ROME IV Kriterien ist "funktionelles Sodbrennen" definiert als retrosternales Brennen, Schmerz oder Missempfindungen trotz optimaler antisekretorischer Therapie und nach Ausschluss einer GERD, histologischen Schleimhautveränderungen, definierten Motilitätsstörungen sowie anderen strukturellen Erklärungen ¹⁵⁴. Die Diagnose kann nur durch eine entsprechende Ausschlussdiagnostik gesichert werden, bei Patienten mit gesicherter GERD erfordert das Elimination des pathologischen Säurerefluxes durch eine PPI-Therapie und den Nachweis refluxunabhängiger Symptome bei der Impedanz-pH-Metrie.

Aus diesen grundsätzlichen Überlegungen lässt sich ein Algorithmus entwickeln, wie man rational und rationell vom PPI-refraktärem „Sodbrennen“ zu einer klaren Ursachenzuweisung und Behandlungsstrategie gelangt ([Abbildung 2](#)) ¹¹⁵. Im Grundsatz wurde dieser Algorithmus durch eine multizentrische Studie in den USA validiert ⁹⁰. Es sei ausdrücklich erwähnt, dass der Algorithmus nicht primär dazu geeignet ist, die Diagnose einer GERD zu sichern bzw. auszuschließen, sondern ein häufiges Therapieproblem – PPI-refraktäres Sodbrennen - zu managen, dessen häufigste aber nicht alleinige Ursache eine GERD ist.

Die Beschränkung auf die Diagnose bzw. Ausschluss einer GERD würde in dieser klinischen Situation das Problem nicht lösen, da andere Ursachen alleine verantwortlich oder auch koexistent sein können.

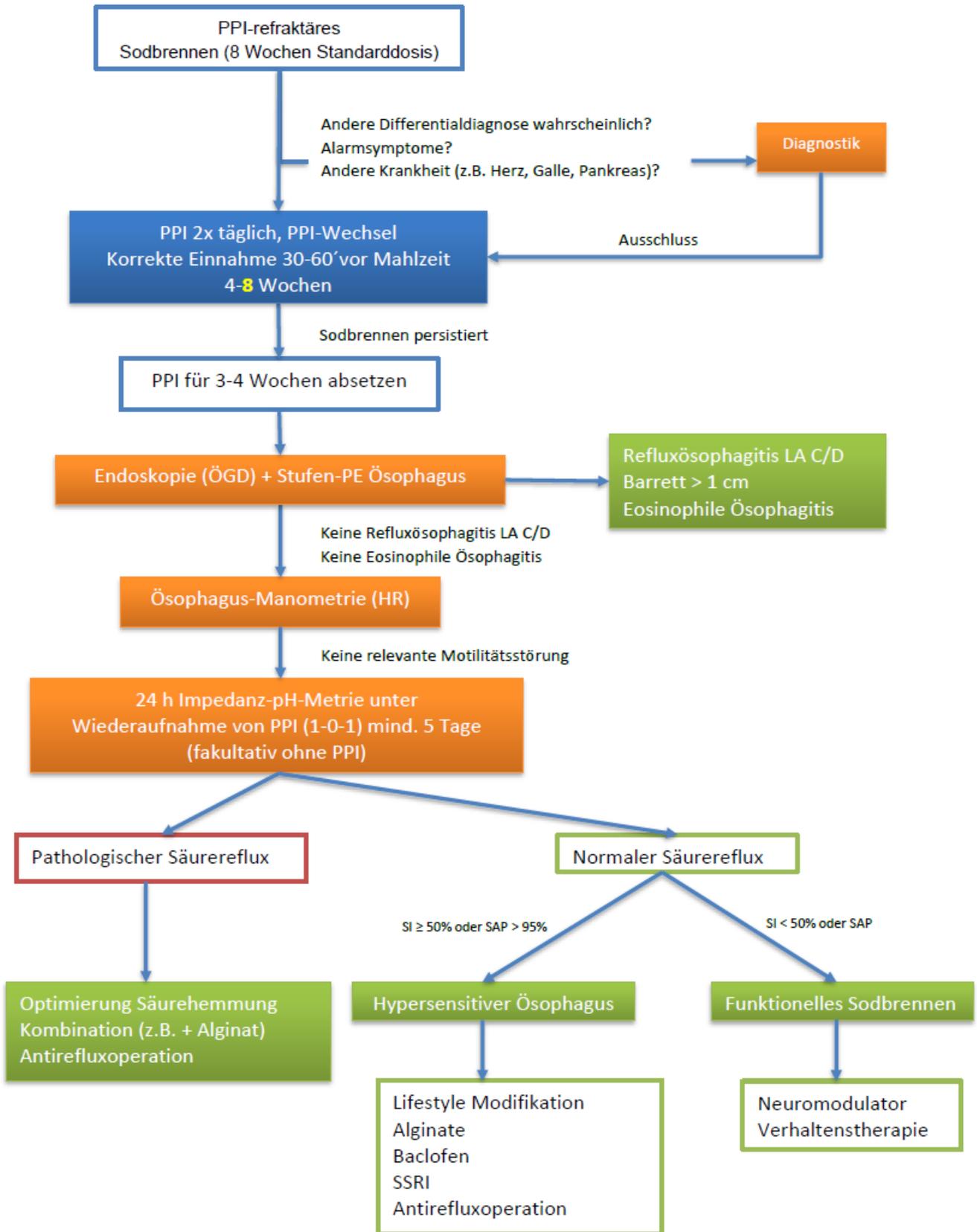


Abbildung 2: Algorithmus zum Management von PPI-refraktärem Sodbrennen für Erwachsene und ältere Kinder (nach ¹¹⁵) (Konsens)

6. Regurgitation-dominante GERD

In Studien wird oftmals der Therapieerfolg nur im Hinblick auf das Leitsymptom „Sodbrennen“ evaluiert bzw. berichtet. Der therapeutische Gewinn von PPI über Placebo war in 7 kontrollierten Studien bei Regurgitation mit nur 17% um mehr als 20% geringer als bei Sodbrennen¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. H₂-RA und Prokinetika zeigten in Vergleichsstudien mit PPI einen Effekt auf Placeboniveau¹⁵⁶. In einer großen, randomisierten und kontrollierten Studie mit 1.460 NERD-Patienten, die über 4 Wochen mit einem PPI oder einem P-CAP (potassium competitive acid blocker) behandelt wurden, klagten 53% der Patienten über eine schwere Regurgitation. Die Symptomatik sprach deutlich schlechter auf die Säureblockade an als das Sodbrennen¹⁵⁷. In einer Observationsstudie, die 134 Zentren in 6 europäischen Ländern einschloss, litten 12-13% der Refluxpatienten mit gut kontrolliertem Sodbrennen weiterhin an häufiger Regurgitation¹⁵⁸.

Bei der Regurgitation spielt die Säure nur eine untergeordnete Rolle, das Volumen des Refluats ist dagegen von größerer Relevanz. PPI beeinflussen vornehmlich die Azidität des Refluats, der Effekt auf das Volumen ist gering. Pathophysiologisch steht die Inkompetenz der Antirefluxbarriere im Vordergrund. Auch Störungen der Funktion des oberen Ösophagussphinkters kommen vor¹⁵⁵. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind insbesondere eine Achalasie, eine Rumination und eine Gastroparese¹³⁷.

Empfehlung 2.9 (neu 2022)

Bei unkomplizierter GERD (NERD, leichter Refluxösophagitis Los Angeles Grad A/B) sollte das langfristige medikamentöse Management an den Symptomen ausgerichtet werden. Eine Übertherapie soll vermieden werden. (Kinder und Erwachsene)

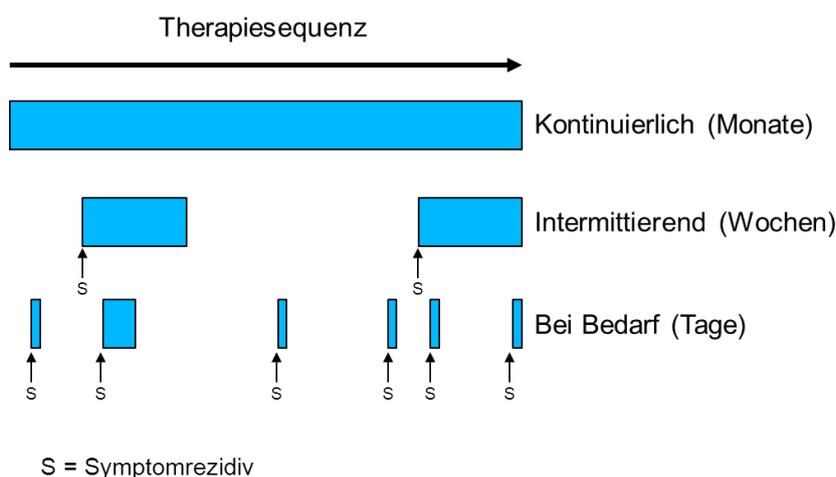
[Empfehlung, starker Konsens] (*Klug entscheiden*)

Kommentar:

Patienten mit NERD und leichtgradiger Refluxösophagitis (Los Angeles Grad A/B) haben nur ein geringes Risiko, im Laufe der Zeit gravierende Komplikationen zu entwickeln. Da eine leichte Refluxösophagitis nur in wenigen Fällen im Laufe der Zeit progredient ist, genügt eine symptomadaptierte Strategie^{80, 82}. Aus diesem Grund steht die langfristige zufriedenstellende Kontrolle der Symptome mit Normalisierung der Lebensqualität und Erhalt der Arbeitsfähigkeit im Vordergrund. Theoretisch könnte man hierzu alle Patienten, die auf PPI ansprechen, mit einer kontinuierlichen PPI-Dauertherapie behandeln. Dies würde für viele Patienten aber eine Übertherapie bedeuten, da ein signifikanter Anteil der Patienten mit NERD und leichter Refluxösophagitis kein oder nur selten ein Rezidiv erleidet oder zumindest über längere Zeit beschwerdefrei bleibt^{159, 160}. Als ökonomische Alternative zur kontinuierlichen Dauertherapie kommen intermittierende Therapiekurse oder eine rein bedarfsadaptierte Strategie, bei der der Patient im Falle von Symptomen oder Situationen, die typischerweise Symptome auslösen, ein Medikament nimmt und die Therapie bei anhaltender Beschwerdefreiheit auch sofort wieder beendet ([Abbildung 3](#)). Die Bedarfstherapie wurde in einer Reihe sorgfältig kontrollierter Studien untersucht und in der klinischen Routine etabliert^{121, 161-163}. Behandelt wurden jeweils Patienten, die unter einer Akuttherapie über 4-8 Wochen beschwerdefrei geworden

waren. Primäres Ziel war die Therapiezufriedenheit verbunden mit dem Wunsch, diese Therapie fortzusetzen, d.h. Therapieabbruch wurde als Surrogat für Unzufriedenheit der Patienten und ungenügende Symptomkontrolle definiert. In fünf plazebokontrollierten Studien gelang dies in 83% - 94% der Patienten mit 20 mg Omeprazol oder der halben Standarddosis eines anderen PPI. Die Bedarfstherapie war in dieser Hinsicht nicht nur Plazebo, sondern auch der kontinuierlichen (täglichen) PPI-Einnahme überlegen und gilt daher heute als Therapie der Wahl ([Abbildung 4](#)).

Grundsätzlich ist auch eine Therapie mit anderen Medikamenten möglich bzw. erlaubt, sofern es sich um eine NERD handelt und die Symptomkontrolle patientenseitig als zufrieden stellend beurteilt wird. In den Plazeboarmen der o.e. Studien waren 48% bis 72% der Patienten mit der Therapie zufrieden (Antazida erlaubt). Hieraus ergibt sich, dass auch andere Medikationen – in diesem Fall Antazida nach Bedarf – bei einem relevanten Anteil der Patienten zu einer zufrieden stellenden Symptomkontrolle führen.



[Abbildung 3: Strategien zur Langzeittherapie der Refluxkrankheit \(Kinder und Erwachsene\) \(Konsens\)](#)

In einer randomisierten, kontrollierten Studie, die 477 Patienten mit Refluxösophagitis aller Schweregrade (Los Angeles Grad A-D) einschloss und Esomeprazol 20 mg täglich oder bei Bedarf verglich, fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Symptomkontrolle, wohl aber bezüglich der Häufigkeit von Ösophagitis-Rezidiven, die bei kontinuierlicher Gabe bei allen Schweregraden der Ösophagitis geringer war als bei Bedarfstherapie ⁷⁷. Die Häufigkeit der Ösophagitisrezidive nahm mit dem Schweregrad der Ösophagitis zu. Da Patienten mit leichter Refluxösophagitis nur selten eine Progression zu einer schweren Ösophagitis entwickeln und leichte Ösophagitiden auch nicht selten (6% in einer skandinavischen Populationsstudie) in der gesunden Allgemeinbevölkerung vorkommen, kann diese höhere Rezidivrate ohne relevante Gefährdung der Patienten akzeptiert werden ([Abbildung 4](#)) ⁸⁰.

164.

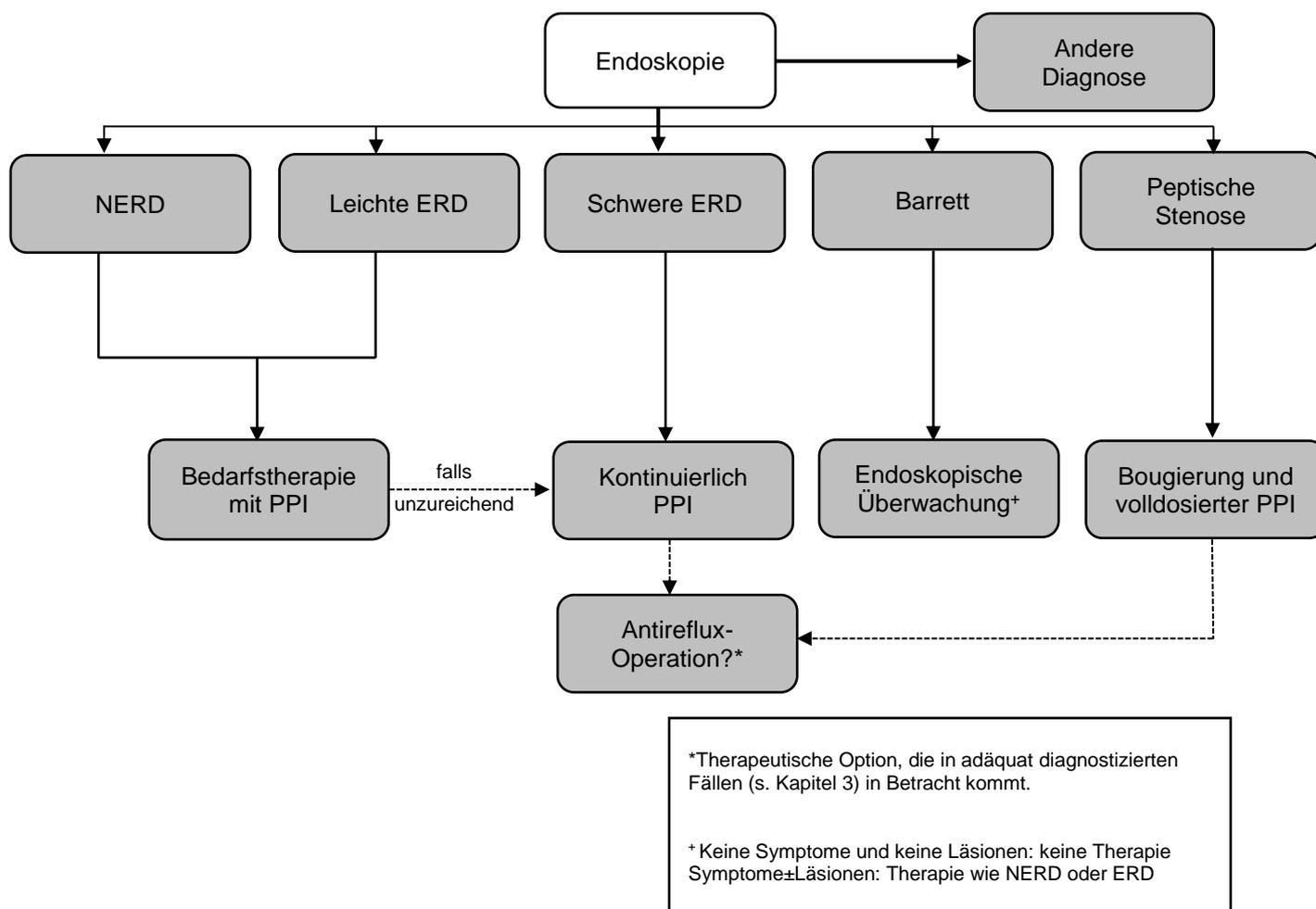


Abbildung 4: Algorithmus zum Langzeit-Management der GERD in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund (Kinder und Erwachsene) (Konsens)

Empfehlung 2.10 (neu 2022)

Bei komplizierter GERD (Refluxösophagitis Grad C/D, peptische Striktur) sollte eine PPI-Dauertherapie erfolgen. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die schwere Refluxösophagitis kann Ausgangspunkt von Komplikationen wie Blutung und Stenose sein. Darüber hinaus beobachtete man in kontrollierten Studien ca. 90% Rezidive innerhalb der ersten Wochen nach Absetzen einer initial erfolgreichen Heilungstherapie mit einem PPI¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Auf diese Erfahrungen stützt sich das Prinzip, eine Langzeittherapie direkt im Anschluss an eine Akuttherapie zu empfehlen (Abbildung 4). Auf der Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie genügt eine symptomgesteuerte PPI-Therapie nicht, eine Remission der Ösophagitis aufrecht zu erhalten⁷⁷. Auch im Langzeitverlauf sind das Ausmaß der Säuresekretionshemmung sowie der Schweregrad der Refluxösophagitis gemäß der Los Angeles-Klassifikation Prädiktoren für den Therapieerfolg¹⁶⁸⁻¹⁷². In einem Review wurden die Daten aus 4 klinischen Vergleichsstudien korreliert mit den Daten pharmakologischer Studien, die die intragastrale Azidität unter verschiedenen PPIs untersuchten. Es

ergab sich eine inverse, nicht-lineare Korrelation zwischen der Zeit mit pH-Werten über 4 im Magen und dem Remissionserhalt der Ösophagitis ¹⁷³.

Die peptische Strikatur ist seit Einführung der PPI deutlich seltener geworden. Eine wirksame säurehemmende Therapie ist entscheidend für den langfristigen Erfolg bzw. die Erhaltung einer Remission nach Dilatation ¹⁷⁴.

Empfehlung 2.11 (modifiziert 2022)

Bei Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation einer GERD im Erwachsenenalter sollte eine PPI-Therapie in doppelter Standarddosis (1-0-1) für 12 Wochen erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen soll zuerst eine Diagnostik erfolgen.

[Starke Empfehlung, Konsens]

Kommentar:

Kaum ein Gebiet ist so umstritten wie die Existenz und das Management sogenannter extraösophagealer Manifestationen der GERD. Gemäß dem MONTREAL-Konsensus gelten Husten, Asthma, Laryngitis (synonym laryngo-pharyngealer Reflux (LPR); Symptome: Globus, Räusperzwang, Stimmprobleme) und dentale Erosionen als „etablierte“ Assoziationen ². Assoziation ist aber nicht mit Kausalität gleichzusetzen. Bei Vorhandensein dieser in der hausärztlichen und fachärztlichen Praxis extrem häufigen Probleme sollte – nach Ausschluss anderer Ursachen – und insbesondere bei Koexistenz typischer Refluxsymptome im Einzelfall eine Refluxgenese erwogen werden, wenngleich ein kausaler Zusammenhang vermutlich viel seltener ist als bisher angenommen ¹⁷⁵. Mikroaspiration bzw. vago-vagale Reflexe ausgelöst durch Reflux als primär einleuchtendes pathophysiologisches Konzept genügen nicht, die insgesamt enttäuschenden Ergebnisse von Interventionsstudien zu erklären ¹¹⁸. Es ist zu vermuten, dass selbst bei Patienten mit gesicherter GERD der Reflux nur ein (möglicher) von verschiedenen Triggern ist, die über die Stimulation von Rezeptoren Symptome auslösen können. Dies erklärt dann auch die Persistenz der Symptome trotz adäquater PPI-Therapie.

Eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo wurde in randomisierten Studien für Husten bei objektiver GERD (33% vs. 9%) nachgewiesen ^{137, 175, 176}. Beim Asthma profitiert möglicherweise ebenfalls eine Subgruppe mit nächtlichem Atemwegs- und typischen Refluxsymptomen ^{175, 177, 178}. Für die Laryngitis gibt es eine plazebokontrollierte Studie (82 Patienten) mit 2x20 mg Rabeprazol über 12 Wochen, die einen positiven Effekt auf die Symptome zeigte ¹⁷⁹. Die größte Studie, die 145 Patienten einschloss und über 16 Wochen mit 2x40 mg Esomeprazol oder Placebo behandelte, zeigte keinen Effekt ¹⁸⁰. Eine aktuelle Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass PPI wahrscheinlich einen geringen Effekt haben, aufgrund der Heterogenität der Studien sich aber keine sicheren Rückschlüsse ziehen lassen ¹⁸¹. Für eine PPI-Therapie bei Patienten mit dentalen Erosionen liegen keine Daten aus plazebokontrollierten Studien vor.

Bei Verdacht auf eine „etablierte extraösophageale Manifestation“ (Husten, Asthma, Laryngitis, dentale Erosionen) einer bekannten, vermuteten oder in Betracht gezogenen GERD empfiehlt sich bei Erwachsenen in Ermangelung diagnostischer Maßnahmen, die einen kausalen Zusammenhang

zwischen den beklagten Symptomen und einer GERD schlüssig belegen, im ersten Schritt eine hochdosierte PPI-Therapie über bis zu 12 Wochen. Diese Empfehlung begründet sich durch Studien, die einen Effekt über Placebo gezeigt haben. Es empfiehlt sich auch einen PPI auszuwählen, bei dem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine adäquate Säurekontrolle im Magen gelingt (z.B. 2x40 mg Esomeprazol) (Abbildung 5). Diese Empfehlung lässt sich nicht auf Kinder übertragen, da entsprechende Studien fehlen. Es sollte daher im Kindesalter im ersten Schritt immer eine Refluxdiagnostik erfolgen. Im Falle einer zufriedenstellenden Kontrolle der extraösophagealen Symptome empfiehlt sich eine individuelle Titration auf die geringste, noch wirksame PPI-Dosis. Erfolgt keine Besserung der extraösophagealen Symptome sollte in der Regel bei Fehlen typischer Refluxsymptome die PPI-Therapie beendet werden. Sollten Zweifel bleiben ob nicht doch eine GERD vorliegt, empfiehlt sich eine Impedanz-pH-Metrie ohne Medikation. Liegen auch typische Refluxsymptome mit begründetem Verdacht auf eine GERD vor, empfiehlt sich eine weiterführende Diagnostik unter Einschluss einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und einer Impedanz-pH-Metrie. Bei der ÖGD sollte auf heterotope Magenschleimhaut vom Corpustyp (inlet patches) im proximalen Ösophagus geachtet werden, da diese mitunter laryngopharyngeale Symptome verursachen können und einer endoskopischen Ablation zugänglich sind¹⁸². Eine Impedanz-pH-Metrie ohne PPI dient dem Nachweis einer GERD, mit einer Untersuchung unter laufender Hochdosis-PPI-Therapie besteht die Option, persistierenden sauren (pH<4) und nicht-saurem Reflux (pH≥4) nachzuweisen einschließlich der Ausdehnung in der Speiseröhre (proximaler Reflux) und der Assoziation zu den beklagten Symptomen.

Für H₂-Rezeptorantagonisten, Prokinetika, Baclofen und Gabapentin liegen keine Daten vor, die einen Einsatz als Monotherapie rechtfertigen, für die add-on-Behandlung mit einem PPI ist die Datenlage nicht schlüssig¹⁷⁵. Alginate wurden in 2 randomisierten Studien bei LPR untersucht. In einer offenen Studie fand sich im Vergleich zu keiner Behandlung ein signifikanter Effekt auf Symptom-Scores¹⁸¹. In einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie ließ sich dagegen keine Wirksamkeit über Placebo belegen¹⁸³. In der letztgenannten Studie war ein ausgeprägter Placeboeffekt zu erkennen.

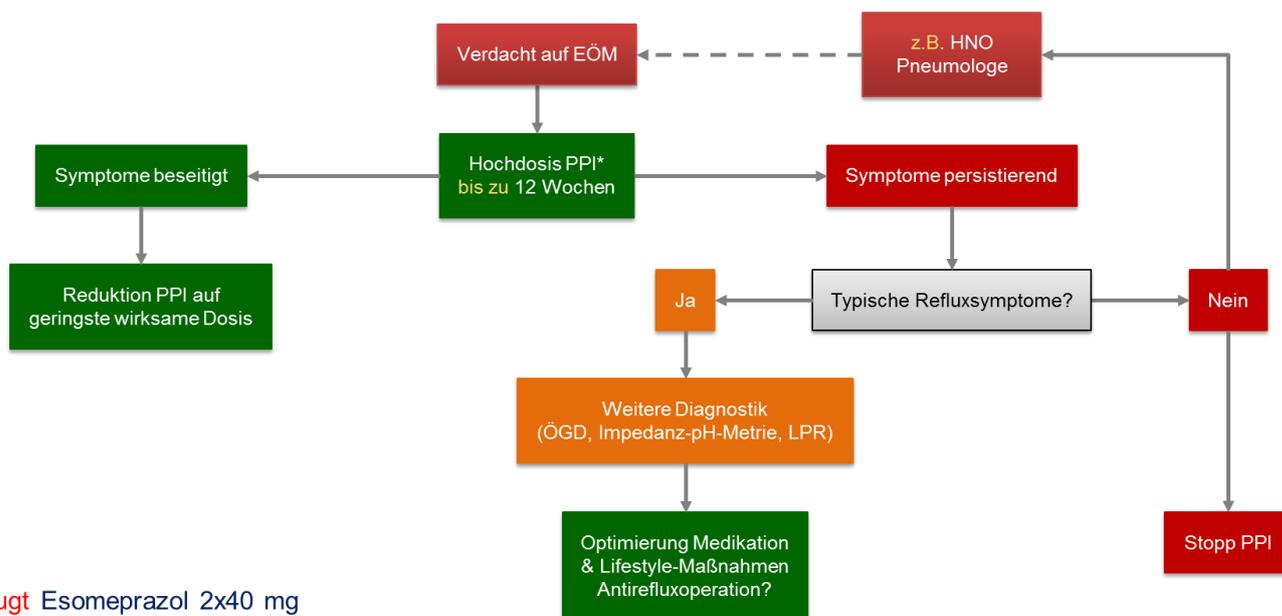


Abbildung 5: Algorithmus zum Management bei Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation einer GERD im Erwachsenenalter

Empfehlung 2.12 (modifiziert 2022)

Bei klinischem Verdacht auf ein Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom sollte eine Therapie mit der doppelten Standarddosis eines PPI (1-0-1) über 8 Wochen durchgeführt werden. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Thoraxschmerzen, die von einem ischämischen Herzschmerz klinisch nicht zu unterscheiden sind, können Symptom einer GERD sein (= Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom), ohne dass typische Refluxsymptome wie Sodbrennen oder Regurgitation vorliegen². GERD ist die häufigste Ursache des nichtkardialen Thoraxschmerz¹⁷⁸. Eine probatorische Therapie mit einem PPI bei vermutetem Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom ist zur Diagnostik mit akzeptablen Gütekriterien geeignet wie zwei unabhängige Metaanalysen gezeigt haben^{184, 185}. Diese sollte zumindest über 2 Wochen durchgeführt werden¹⁸⁶. In einem systematischen Review zur Therapie des nichtkardialen Thoraxschmerz fanden Hershovici et al. neben 4 unkontrollierten Studien 8 randomisierte, kontrollierte Studien mit einer PPI-Therapie¹⁸⁷. Die Studien waren überwiegend klein. Basierend auf dieser begrenzten Datenlage schlussfolgerten die Autoren, dass eine Therapie mit einer Doppeldosis eines PPI (1-0-1) für zumindest 8 Wochen erfolgen sollte. Die Empfehlung zur achtwöchigen Therapie basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen einer großen Studie mit 599 Patienten in hausärztlicher Praxis, die über 4 Wochen mit 2x40 mg Esomeprazol behandelt wurden. In dieser Studie war eine bekannte oder von der Symptomatik zu vermutende Refluxkrankheit ein Ausschlusskriterium¹⁸⁸. Unter diesen Bedingungen war die PPI-Therapie zwar wirksamer als Plazebo, der Unterschied war mit 33,1% vs. 24,9% Schmerzbefreiung ($p=0.035$) gering. In einem systematischen Review fanden Kahrilas et al. 6 randomisierte und kontrollierte Studien, in denen eine GERD durch Endoskopie und/oder pH-Metrie gesichert bzw. ausgeschlossen wurde¹⁸⁹. Die Dauer der Therapie betrug 1, 2, 4 oder 8 Wochen. PPIs waren wesentlich

wirksamer als Plazebo bei gesicherter GERD, während der Response bei Patienten ohne GERD im Plazeboniveau lag. Eine weitere wesentliche Feststellung war, dass die Beschwerden sich zwar besserten, zumeist aber nicht vollständig beseitigt wurden.

Von besonderer klinischer Relevanz ist, dass auch Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit von einer PPI-Therapie hinsichtlich ihrer Thoraxschmerzen profitieren können¹⁹⁰. Daraus folgt, dass bei unklaren Thoraxschmerzen ein Ansprechen auf eine PPI-Probetherapie eine koronare Herzkrankheit nicht ausschließt. In einer Kohortenstudie war das Risiko für die Entwicklung einer KHK unter PPI-Therapie wegen eines nichtkardialen Thoraxschmerz gering erhöht, allerdings lag die Odds Ratio mit 1,14 (95%-Konfidenzintervall 1,03-1,25), in einem Bereich, der keinen verlässlichen Rückschluss auf Kausalität zulässt¹⁹¹.

In einem Review kamen George et al. zu dem Schluss, dass basierend auf der aktuellen Studienlage eine PPI-Therapie über 2 Monate ein vernünftiger erster Schritt ist, alternativ kann auch ein diagnostischer Therapietest mit einem PPI über 1-2 Wochen durchgeführt werden¹⁹². Sollte die Therapie erfolgreich sein, empfiehlt sich eine Reduktion des PPI auf die geringste wirksame Dosis. Tritt keine adäquate Symptomkontrolle unter der hochdosierten PPI-Therapie ein, empfiehlt sich eine Impedanz-pH-Metrie unter fortlaufender PPI-Therapie, um zwischen unzureichender PPI-Therapie (persistierender Säurereflux), Refluxhypersensitivität und einer nicht durch Reflux bedingten Symptomatik zu differenzieren.

Empfehlung 2.13 (modifiziert 2022)

Bei Patienten mit Schlafstörungen im Rahmen einer GERD kann eine Behandlung mit einem PPI und/oder einem Alginat zur Nacht durchgeführt werden. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Epidemiologische Fallkontrollstudien zeigen eine überzufällige Assoziation zwischen Schlafstörungen und GERD. Reflux kann zu Schlafstörungen führen, Schlafstörungen können ihrerseits aber auch gastrointestinale Störungen einschließlich Reflux provozieren bzw. aggravieren¹⁹³. Bislang wurde angenommen, dass Reflux während einer stabilen Schlafphase auftritt und dies dann zum Aufwachen führt. In einem systematischen Review analysierten Dent et al. alle Studien, die sich mit den Pathomechanismen der Schlafstörungen im Rahmen einer GERD beschäftigten¹⁹⁴. Danach scheint es eher so zu sein, dass der Reflux in Phasen der Aktivierungen des ZNS mit oder ohne Aufwachen auftritt und dann über eine verzögerte Clearance des Refluats zu Schlafstörungen führt. In einer aktuellen Untersuchung folgte der Reflux den Aufwachphasen¹⁹⁵.

In einem systematischen Review wurden 8 randomisierte, plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer PPI-Therapie bei refluxassoziierten Schlafstörungen identifiziert¹⁹⁶. Sieben der 8 Studien mit Patientenzahlen von 15 bis 642 zeigten eine signifikante Überlegenheit von PPI gegenüber Plazebo. Die kleinste Studie zeigte keinen Effekt¹⁹⁷. Sie wurde mit 2x40 mg Esomeprazol durchgeführt und hatte als Besonderheit eine „Provokationsmahlzeit“ 1 Stunde vor dem Schlafengehen. In zwei Studien wurde eine Polysomnographie durchgeführt ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Verbesserung unter

PPI. In 4 der 8 Studien erfolgte die PPI-Einnahme in Standarddosis morgens, in 3 Studien in doppelter Dosis morgens und abends, und in einer Studie wurde der Einnahmezeitpunkt bei einmal täglicher Gabe nicht angegeben. Die 3 mit Abstand größten Studien setzten den PPI morgens (vor dem Frühstück) ein. Die Studien waren hinsichtlich ihres Designs so heterogen, dass eine Metaanalyse zur Abschätzung des Therapieeffekts nicht sinnvoll erschien. Die Therapiedauer schwankte zwischen 2 und 8 Wochen. In einer großen, randomisierten Studie in hausärztlichen Praxen hatten von 1.388 Patienten mit GERD 825 Schlafstörungen. Sie wurden randomisiert entweder über 4 Wochen unverändert weiterbehandelt oder auf 20 mg oder 40 mg Esomeprazol umgestellt. Schlafstörungen persistierten bei 55% der Patienten mit unverändertem Management und bei 22,5% der Patienten unter PPI entsprechend einer NNT von 3¹⁹⁸. Die Abnahme der Schlafstörungen war mit einer signifikanten Besserung der Lebensqualität assoziiert.

Kontrollierte Daten zur Langzeittherapie von Schlafstörungen liegen nicht vor. In der ProGERD-Studie wurden 4.597 von initial 6.215 Refluxpatienten über 5 Jahre in hausärztlicher Betreuung nachbeobachtet mit jährlicher Überprüfung der Lebensqualität mittels des QOLRAD, der auch die Dimension Schlafstörungen enthält. Im Vergleich zur Eingangsuntersuchung gaben 61% der Patienten eine Besserung ihrer Schlafstörungen an, 35% keine Veränderung und 4% eine Verschlechterung¹⁹⁹.

In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie mit 16 GERD-Patienten und 8 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass Zolpidem den Effekt einer Säureexposition der Speiseröhre auf Aktivierungen des ZNS signifikant reduziert. Darüber hinaus wurde sowohl bei Refluxpatienten als auch bei Kontrollen eine deutliche Verlängerung der Säureexpositionszeit der Speiseröhre beobachtet²⁰⁰.

Nicht gleichzusetzen mit Schlafstörungen im Rahmen der GERD ist die schlafassoziierte GERD als klinische Entität. Viele GERD-Patienten haben (auch) nächtliche Refluxbeschwerden bzw. nächtlichen Reflux. Patienten mit nächtlichem Sodbrennen haben häufiger eine kompliziertere Erkrankung mit Neigung zu Ösophagitis und respiratorischen Komplikationen als Patienten, die nur tagsüber Sodbrennen haben²⁰¹.

Die Acid pocket ist ein Reservoir für Säurereflux. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass es mit einem Alginat, nicht aber mit einem Antazidum, gelingt, die Acid pocket nach einem spätabendlichen Essen zu eliminieren²⁰². Es existiert keine Studie, in der der Effekt von Alginat auf Schlafstörungen als primäres Studienziel untersucht wurde. In einer plazebokontrollierten Studie konnte mit Alginaten die Anzahl symptomfreier Nächte bei GERD-Patienten mit unzureichendem PPI-Effekt signifikant erhöht werden¹⁴³. Eine Verbesserung von Schlafstörungen wurde auch in einer unkontrollierten Studie mit Alginat als add-on bei Bedarf bei unzureichendem PPI-Effekt beschrieben¹⁴⁴.

Empfehlung 2.14 (neu 2022)

Bei Refluxbeschwerden in der Schwangerschaft sollte ein Step-up Management erfolgen: Allgemeinmaßnahmen, Antazidum, Alginat, Sucralfat, H₂-Rezeptorantagonist, PPI.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Gastrointestinale Komplikationen sind in der Schwangerschaft häufig. Dies betrifft insbesondere die GERD, an der zwischen 40% und 85% der Schwangeren leiden²⁰³. Die Erkrankung kann zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftreten und reicht von gelegentlichen, tolerablen Refluxbeschwerden bis hin zu gravierenden Läsionen der Speiseröhre, die allerdings selten auftreten²⁰⁴. In einer prospektiven Longitudinalstudie in Deutschland mit 510 Schwangeren klagten 26,1% der Frauen im 1. Trimenon, 36,1% im 2. Trimenon und 51,2% im 3. Trimenon über Refluxsymptome. Eine medikamentöse Behandlung erfolgte bei 12,8% im 1., 9,1% im 2. und 15,7% im 3. Trimenon²⁰⁵.

Kontrollierte Studien werden in der Schwangerschaft nur sehr selten durchgeführt. Sucralfat war in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 66 Schwangeren hinsichtlich der symptomatischen Remission von Sodbrennen und Regurgitation nach einem Monat signifikant wirksamer als Diät und Lifestyle-Interventionen (90% vs. 43%, $p < 0,05$)²⁰³. Ranitidin wurde in einer doppelblinden, plazebokontrollierten, dreifach Crossover-Studie bei Schwangeren ($n=20$, mindestens 20. Woche), die nicht auf Allgemeinmaßnahmen und Antazida ansprachen, untersucht. Ranitidin 2x150 mg war hinsichtlich Symptomen und Antazidaverbrauch wirksam²⁰⁵. Üblicherweise werden Step-up Strategien in folgender Reihenfolge zum Management von Refluxsymptomen bzw. einer GERD in der Schwangerschaft empfohlen: Allgemeinmaßnahmen → Antazida/Alginat/Sucralfat → H₂-RA → PPI^{204, 206-211}. Diese basieren auf der Annahme, dass Antazida keine relevanten Effekte auf die ungeborenen Kinder haben und die umfangreichen Erfahrungen mit H₂-RA sowohl im klinischen Alltag als auch in Fallkontrollstudien keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergeben haben^{204, 211, 212}. Ausgenommen davon ist Nizatidin²⁰⁴. Alginat werden oft in der Literatur bei den Antazida subsummiert. Eine Reihe von unkontrollierten Studien in der Schwangerschaft haben eine hohe Wirksamkeit aus Sicht der Patientinnen ohne Hinweis auf relevante Nebenwirkungen ergeben^{204, 211}. Diese Substanzen werden in verschiedenen Ländern, so auch in Deutschland, zur Behandlung von Sodbrennen in der Schwangerschaft vermarktet. Sucralfat ist in Tierversuchen nicht teratogen und wird nur minimal absorbiert. Aus diesem Grund wird die Substanz trotz begrenzter Datenlage als sicher in der Schwangerschaft angesehen^{204, 211}. PPI werden generell mit großer Zurückhaltung in der Schwangerschaft verordnet. Es stehen mittlerweile aber eine Reihe von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien zur Frage der Sicherheit von PPI in der Schwangerschaft zur Verfügung^{204, 213}. Die Häufigkeit schwerer Anomalien war bei Einnahme eines PPI im 1. Trimenon nicht größer als bei unbehandelten Frauen. In einer Metaanalyse von 7 Studien (1.530 PPI-Konsumenten und 133.410 Kontrollen ohne PPI-Einnahme) fanden sich keine Hinweise auf relevante Schädigungen des Kindes, eine erhöhte Rate an Frühgeborenen oder Aborten²¹⁴. In einer großen Dänischen Kohortenstudie wurde bei 5.082 von 840.968 Lebendgeborene eine PPI-Exposition während der Schwangerschaft bzw. in den 4 Wochen vor der Konzeption registriert. PPI-Einnahme während des 1. Trimenon war nicht mit relevanten Fehlbildungen assoziiert²¹⁵. Eine weitere große Fallkontrollstudie aus Israel mit 1.186 PPI-Expositionen während des 1. Trimenon der Schwangerschaft ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine erhöhte Fehlbildungsrate, ebenso wirkte sich eine PPI-Einnahme im 3. Trimenon nicht im Hinblick auf Frühgeburten, perinatale Morbidität und Mortalität sowie niedriges Geburtsgewicht aus²¹⁶. Auffällig war aber in der großen dänischen Studie eine Risikoerhöhung bei PPI-Einnahme in den letzten 4 Wochen vor der Konzeption – dies traf allerdings nicht für Omeprazol zu. Aus diesem Grund sollte Frauen, die eine Konzeption planen und einen PPI benötigen Omeprazol verordnet werden²¹⁷.

Die Empfehlungen der Hersteller einzelner Medikamente im Hinblick auf eine Anwendung in der Schwangerschaft lauten: Esomeprazol: nur mit Vorsicht; Lansoprazol: nicht empfohlen; Omeprazol: nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung; Pantoprazol: Kontraindikation; Rabeprazol: Kontraindikation ²¹³. Die meisten Erfahrungen liegen mit Omeprazol vor (www.embrotox.de).

Empfehlung 2.15 (neu 2022)

Bei nicht mehr notwendiger PPI-Therapie soll die Behandlung beendet werden. Dieses kann ausschleichend erfolgen unter Hinzunahme einer Bedarfsmedikation im Falle von Durchbruchsymptomen. (Erwachsene und Kinder)

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

PPI werden bei GERD oftmals inadäquat verordnet ^{86, 218}. Bei Einhaltung der aktuellen Empfehlungen dieser Leitlinie würde man bei ca. 90% der Patienten eine Bedarfstherapie im Anschluss an die Akutbehandlung empfehlen. Dies bedeutet in der Quintessenz, dass die Behandlung automatisch dann aufhört, wenn PPI nicht mehr benötigt werden. Darüber hinaus sollte bei allen Patienten mit PPI-Verordnung wegen GERD regelmäßig überprüft werden, ob noch eine zwingende Indikation zur Therapie besteht ⁸⁶.

Etwa 80% der Patienten mit Refluxösophagitis erleiden innerhalb der ersten 6-12 Monate nach erfolgreicher Akuttherapie ein symptomatisches und/oder endoskopisches Rezidiv. Daten zur zeitlich unbefristeten Dauertherapie einer GERD mit Ösophagitis sind nur begrenzt vorhanden. Nahezu alle kontrollierten Therapiestudien sind auf 6-12 Monate begrenzt ^{136, 159, 219}. Die längste kontrollierte Studie mit 497 Refluxösophagitis-Patienten erstreckte sich über 5 Jahre ¹⁷².

Es gibt – trotz der Häufigkeit dieser Erkrankung – nur wenige Daten zum langfristigen spontanen Verlauf. Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass es sich bei der Mehrzahl der Patienten um eine chronische Erkrankung handelt ²²⁰. Bei Patienten mit „komplizierter GERD“, definiert als Vorhandensein struktureller Ösophagusschäden wie Ösophagitis, Stenose und Barrett-Metaplasie, ist mit einer langfristigen Persistenz bei 65% der Patienten zu rechnen ¹⁵⁹. Die globale Rezidivrate nach Absetzen einer Heilungstherapie lag in plazebokontrollierten Studien bei 75% (95%-KI 69-82%) mit einer Schwankungsbreite von 33-100% ¹⁵⁹. In der längsten Studie, die in den USA mit systematischer Erfassung der Symptome und jährlichen Endoskopien durchgeführt wurde, betrug die Rezidivrate unter Plazebo innerhalb von 5 Jahren 63% oder anders ausgedrückt, 37% der Patienten blieben in stabiler Remission und benötigten keine Therapie ¹⁷².

Eine große populationsbasierte Studie in Norwegen hat gezeigt, dass im langfristigen Verlauf Symptome einer GERD bei einem substantiellen Anteil der Patienten auch spontan verschwinden ⁹⁶. Eine H. pylori-Screening Studie mit zehnjährigem Follow-up bestätigt diese Daten. Von 549 Patienten mit Refluxsymptomen zu Beginn der Studie klagten 10 Jahre später nur noch 33% über derartige Beschwerden ²²¹. Hierzu kann insbesondere auch eine Gewichtsabnahme beitragen ⁹⁶.

Ein Auslassversuch scheint bei Patienten mit leichter Ösophagitis (Los Angeles A/B) risikoarm möglich zu sein, da eine große Observationsstudie über 5 Jahre gezeigt hat, dass unter einer hausärztlich

gesteuerten GERD-Therapie nur wenige Patienten einen Progress zu höheren Stadien der GERD aufwiesen⁸⁰. Auch in einer großen monozentrischen Langzeitstudie mit 2.306 Patienten in den USA und einem mittleren Follow-up von 7,6 Jahren traten Komplikationen der GERD bei rein symptomgesteuertem Management nur sehr selten auf⁸². Eine Alternative ist ein Step-down auf eine Bedarfstherapie. In einem Cochrane-Review, das 6 kontrollierte Studien mit insgesamt 1.758 Patienten einschloss, zeigte sich im Vergleich zur Fortsetzung der kontinuierlichen PPI-Therapie eine leichte Zunahme der Symptome, aber eine deutliche Abnahme des PPI-Verbrauchs²²².

Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis (Los Angeles C/D) ist dagegen mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen, da im Regelfall eine stärkere Schädigung der Antirefluxbarriere vorliegt¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Plazebokontrollierte Studien im Anschluss an eine erfolgreiche Akuttherapie mit einem PPI haben gezeigt, dass nahezu alle Patienten mit schwerer Ösophagitis innerhalb weniger Wochen ein Rezidiv erleiden^{165, 166}. Bei komplizierter GERD (Blutung, Stenose) ist von einer Beendigung einer erfolgreichen Langzeittherapie abzuraten, da das Risiko einer erneuten Komplikation größer erscheint als das Risiko einer PPI-Therapie. Diese Einschätzung stützt sich auch auf die Beobachtung, dass die Inzidenz der peptischen Stenose nach Einführung der PPI deutlich abgenommen hat²²³.

Plazebokontrollierte Studien haben gezeigt, dass bei gesunden Probanden das abrupte Absetzen eines PPI zu einem Säurerebound mit Auslösung dyspeptischer Beschwerden führen kann^{174, 224}. Die Symptomatik kann z.T. Wochen anhalten und ist offensichtlich auf Patienten beschränkt, die nicht mit *Helicobacter pylori* infiziert sind. Das Risiko steigt mit der Dauer der vorangegangenen PPI-Therapie²²³. Es ist bisher unklar, ob ein Säurerebound auch bei Patienten mit GERD klinisch relevant ist. In einer retrospektiven Auswertung einer kontrollierten Therapiestudie von HP-negativen Refluxösophagitis-Patienten ergaben sich keine Hinweise auf einen solchen Effekt, allerdings hat dieser Studienansatz auch nach Einschätzung der Autoren erhebliche Limitationen²²⁵. Es ist auf der Basis der aktuell verfügbaren Daten naheliegend, bei missglücktem Auslassversuch mit raschem Wiederkehren der Symptome die Therapie ausschleichend zu beenden. Hierzu gibt es Daten einer kontrollierten Studie, die allerdings nur einen nicht signifikanten Trend zu einer höheren Erfolgsrate zeigte²²⁶. Ein Step-down auf einen H₂-RA mit der Absicht, einen Säurerebound zu umgehen, kann nicht empfohlen werden, da diese Substanzgruppe selbst mit einer erheblichen Säurehypersekretion nach Absetzen assoziiert ist²²⁷. In einer prospektiven, offenen Studie, die 6.249 Patienten mit Dyspepsie und PPI-Dauertherapie einschloss, konnten nach Schulung und Einnahme eines Alginats bei Durchbruchsymptomen 75,1% der Patienten innerhalb eines Jahres die Dosis reduzieren bzw. die PPI-Therapie beenden (40,3%)²²⁸. Es ist allerdings unklar, wie hoch der Anteil von Refluxpatienten in dieser Studie war.

Es gibt bisher keine Evidenz für die ideale Form einer Beendigung einer PPI-Therapie²²⁹. Üblicherweise wird eine schrittweise Dosisreduktion durchgeführt (z.B. Doppeldosis auf einfache Dosis, Halbierung der einfachen Dosis, alternierende Therapie – z.B. jeden 2. Tag). Die optimale Zeitdauer zwischen den Schritten ist nicht untersucht. Ein neuer Ansatz ist die pH-metrisch gesteuerte Beendigung einer PPI-Therapie bei Patienten mit typischen Refluxsymptomen oder Thoraxschmerzen, die auf eine PPI-Therapie nicht zufrieden stellend ansprechen²³⁰. In einer doppelblinden Studie mit 100 Patienten konnte bei 34 die PPI-Therapie beendet werden. Der stärkste Prädiktor war das Fehlen einer pathologischen Säureexposition im Rahmen der kabellosen pH-Metrie nach mindestens 7-tägiger PPI-Karenz.

Statement 2.16 (neu 2022)

Das absolute Nebenwirkungsrisiko für PPI ist gering. Bei einer GERD überwiegt der Nutzen das Risiko.

[Starker Konsens]

Kommentar

PPI werden extrem häufig eingesetzt. In den letzten Jahren mehrten sich Berichte über vermeintliche oder tatsächliche unerwünschte Wirkungen. Eine Reihe von hochwertigen Übersichtsarbeiten haben sich mit dem Risikoprofil dieser Medikamente anhand der wissenschaftlichen Datenlage kritisch auseinandergesetzt ^{86, 171, 213, 218, 231-233}.

PPI hemmen die Säureproduktion. Aus dieser erwünschten Wirkung lassen sich zumindest theoretisch einzelne unerwünschte Wirkungen wie eine verminderte Resorption (z.B. Eisen, Vitamin-B12), eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms und eine erhöhte Rate gastrointestinaler Infekte erklären. Auch Interaktionen mit anderen Medikamenten im Lebermetabolismus sind plausibel.

Die Daten zu Sicherheitsrisiken der PPI stammen in erster Linie aus Kohorten- bzw. Fallkontrollstudien mit damit verbundenen Unsicherheiten. Dieser Studientyp lässt eine Unterscheidung zwischen Assoziation und Kausalität nicht zu. Das Auftreten eines Ereignisses *während* einer Behandlung ist eben nicht gleichzusetzen mit Kausalität. Schaut man sich die Studien genauer an, so liegt das errechnete Risiko durchweg in einem Bereich, der typisch ist für einen Bias ²³³. Selbst wenn man die Risiken als gegeben annehmen würde, so ist das absolute Risiko nahezu ausnahmslos so gering, dass der Nutzen der Substanzen bei gegebener Indikation wesentlich höher ist. Es gibt aber auch mittlerweile randomisierte und kontrollierte Studien (Vergleich PPI-Dauertherapie mit Fundoplicatio) mit Follow-up bis zu 12 Jahren ²³⁴. In keiner dieser beiden Studien sind die angeschuldigten Risiken unter PPI beobachtet worden. Hervorzuheben ist darüber hinaus eine Studie mit fast 18.000 Patienten, die 40 mg Pantoprazol oder Plazebo über 3 Jahre erhielten ²³⁵. Ziel dieser Studie war das Verhindern gastrointestinaler Ereignisse unter Antikoagulation. Pantoprazol und Plazebo unterschieden sich nur hinsichtlich einer gering erhöhten Rate gastrointestinaler Infekte (119 vs. 90 in 3 Jahren, $p=0,04$). Es fanden sich in dieser Studie insbesondere auch keine Hinweise auf erhöhte Raten von Nierenerkrankungen, Demenz, Knochenfrakturen, Herzinfarkte, Pneumonien und gastrointestinale Malignome ^{231, 235}. Diese Studie war groß genug, um die zuvor vermuteten Nebenwirkungen in einer entsprechenden Größenordnung nachweisen zu können ²³¹.

Sehr seltene Nebenwirkungen und solche, die erst nach sehr langer Einnahme von PPI auftreten, lassen sich durch die Daten der vorliegenden kontrollierten Studien nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Besonders häufig thematisiert und diskutiert werden die Nebenwirkungen Demenz, Osteoporose und Krebs. In der Nurses´ Health Study II mit 13.864 Teilnehmerinnen sowie in zwei großen, prospektiven, populationsbasierten Zwillingsstudien aus Dänemark fand sich kein Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Demenz ^{236, 237}. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse, die eine randomisierte und fünf prospektive Kohortenstudien mit mindestens 5-jährigem Verlauf einschloss, ergab sich kein Hinweis auf eine Demenz als Folge einer PPI-Therapie ²³⁸. Seit der ersten Publikation 2006 wurden wiederholt retrospektive Analysen von Datenbanken publiziert, um einen Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Knochenfrakturen aufzuzeigen. Die Ergebnisse waren aber weder

kohärent noch konsistent, auch fehlte eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung ²³⁹. In einer Populationsstudie in Norwegen, die 15.017 Frauen und 13.241 Männer im Alter von 50-85 Jahren einschloss, fand sich während eines medianen Follow-up von 5,2 Jahren kein Anhalt für eine erhöhte Frakturrate bei PPI-Konsumenten ²⁴⁰. In einer populationsbasierten Fallkontrollstudie, die 521 Patienten mit Barrett-Ösophagus einschloss, konnte keine höhere Rate osteoporotischer Frakturen nachgewiesen werden als bei alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen. Auch fand sich kein Effekt in Bezug auf die Dauer und die Dosierung der PPI-Therapie ²⁴¹. Zudem konnte bisher auch keine akzelerierte Osteoporose-Entwicklung nachgewiesen werden, die eine vermehrte Fraktur neigung erklären würde ²⁴²⁻²⁴⁴. In der kanadischen Multicenter Osteoporose Studie hatten PPI-Konsumenten bei der Baseline-Untersuchung eine niedrigere Knochendichte, ohne dass hierfür eine Ursache eruiert werden konnte. Für 4.512 Personen lagen 10-Jahre-Follow-up Daten vor, die keinen Unterschied zwischen Patienten bzw. Personen mit und ohne PPI-Konsum ergaben ²⁴⁴. In einer kontrollierten Studie zeigten Patienten mit PPI-Therapie über mehr als 5 Jahre keinen Unterschied hinsichtlich Knochendichte und –stärke mit vergleichbaren Personen ohne PPI-Konsum ²⁴³. In einer weiteren, randomisierten, plazebokontrollierten Studie über 26 Wochen bei postmenopausalen Frauen hatte weder Esomeprazol noch Dexlansoprazol einen Effekt auf den Knochenstoffwechsel ²⁴⁵. In einer aktuellen, großen, populationsbasierten Fallkontrollstudie ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko von Karzinomen im Verdauungstrakt bei PPI-Konsumenten ²⁴⁶.

Insgesamt kann man heute festhalten, dass PPI weiterhin Medikamente mit exzellentem Sicherheitsprofil sind. Das entbindet den Verschreiber nicht von der Verpflichtung, PPI nur bei gegebener Indikation, in adäquater Dosierung gemäß der Zulassung bzw. dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand und nicht länger als notwendig zu verordnen – eine ärztliche Verhaltensweise, die eigentlich als selbstverständlich gelten sollte. Die gegenwärtige Hysterie, die insbesondere auch Patienten verunsichert, die diese Medikamente dringend brauchen und auch bei Ärzten zu therapeutischen Fehlschlüssen mit Gefahrenpotential führen, ist erschreckend und angesichts der Datenlage unangemessen ²⁴⁷⁻²⁴⁹.

Empfehlung 2.17 (neu 2022)

Bei Notwendigkeit einer Langzeittherapie mit PPI sollte im Hinblick auf die Helicobacter-pylori-Diagnostik und Therapie gemäß der aktuell gültigen S2k-Leitlinie der DGVS verfahren werden. (Kinder und Erwachsene)

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Refluxsymptome bzw. eine GERD stellen gemäß S2k-Leitlinie der DGVS keine Indikation für eine H. pylori-Eradikation dar ²⁵⁰. Gemäß dieser Leitlinie soll eine H. pylori-Diagnostik nur dann erfolgen, wenn aus einem positiven Resultat (Keimnachweis) auch therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollen. In einem systematischen Review, das 16 Studien mit 1.920 Patienten einschloss, zeigte sich, dass eine Langzeit-PPI-Therapie neben einer erwarteten moderaten Hypergastrinämie bei HP-positiven

Patienten zu einer erhöhten Prävalenz einer ECL-Zell-Hyperplasie führte und auch das Risiko für eine Atrophie im Corpus erheblich erhöht wurde im Vergleich zu HP-negativen Patienten²⁵¹. Neuroendokrine Tumore oder Magenkarzinome wurden aber in keiner der eingeschlossenen Studien beobachtet. Eine Eradikation von HP heilt die Gastritis, allerdings blieb danach das Magenkarzinomrisiko unter PPI-Langzeittherapie in einer Populationsstudie noch erhöht²⁵². Zwischen der GERD und ihren Komplikationen Barrett bzw. Barrett-Karzinom und HP besteht epidemiologisch eine inverse Beziehung, und die Wirkung von PPI wird durch HP verstärkt²⁵³. Es fehlen aber bisher schlüssige Belege, dass eine HP-Eradikation bei GERD die Wirksamkeit einer PPI-Langzeittherapie verschlechtert und/oder das Risiko für Komplikationen der GERD erhöht²⁵³. Die Europäische Helicobacter-Studiengruppe empfiehlt in ihrem aktuellen Konsensus-Report daher ebenso wie die deutsche Leitlinie eine H. pylori-Eradikation vor Durchführung einer Langzeittherapie mit einem PPI, um einer Zunahme der Corpusgastritis und einer beschleunigten Atrophie-Entwicklung vorzubeugen^{250, 253}.

Besonderheiten im Kindesalter

Die Behandlung des gastroösophagealen Refluxes unterscheidet sich von den Empfehlungen der Leitlinie insbesondere bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. Diesbezüglich wird auf die amerikanische und europäische Leitlinie der Kindergastroenterologen verwiesen²⁵⁴.

3 Leitlinie – Chirurgische Therapie

Indikation und präoperative Diagnostik

Empfehlung 3.1 (neu 2022)

Eine Antirefluxoperation sollte bei langjährigem gesichertem Reflux und bei komplizierter GERD (z.B. LA Grad C/D, peptische Striktur) angeboten werden.

Die Indikation zur Antirefluxoperation sollte evaluiert werden, wenn der Patient eine langfristige Medikamenteneinnahme nicht verträgt.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung kann konservativ oder operativ erfolgen. Es konnte vielfach gezeigt werden, dass Patienten mit dokumentiertem pathologischem Reflux in der 24h Impedanz ph-Metrie Messung und positiver Reflux-Symptomkorrelation von der operativen Therapie profitieren können^{255, 256}. Daher sollte die operative Therapie mit in das Therapieangebot für die Patienten einbezogen werden

Die anatomischen und funktionellen Elemente der Antirefluxbarriere sind bei Patienten mit schwerer Refluxkrankheit pathologisch verändert^{93, 257-259}. Hierzu gehören z.B. die Sphinkterinkompetenz, die Hiatushernie und die erhöhte Anzahl transienter Sphinkterrelaxationen)^{11, 260}.

Bei normalem Sphinkterdruck und Länge sowie anatomisch normaler Antirefluxbarriere kann ein Reflux nur durch eine spontane Sphinkterrelaxierung entstehen^{93, 257-259}.

Bei Sphinkterinkompetenz und/oder anatomischen Veränderungen am Hiatus kann freier Reflux entstehen, der ohne weitere auslösende Faktoren durch den anatomisch und funktionell inkompetenten gastroösophagealen Übergang zurückfließen kann. Wenn viel freier Reflux durch eine anatomisch und funktionell inkompetente Antirefluxbarriere auftritt, sollte eine Antireflux-Operation erwogen und durch weiterführende Diagnostik evaluiert werden¹⁴⁷.

Kinder

Bei Kindern sollte eine Antirefluxoperation nur dann in Betracht gezogen werden, wenn auf dem Boden einer GERD persistierende Symptome trotz optimaler medikamentöser Therapie bestehen oder aber lebensbedrohliche Komplikationen auftreten.

Bei chronischen Erkrankungen mit signifikantem Risiko für GERD-Komplikationen (z.B. zystische Fibrose, neurologische Erkrankungen mit Beeinträchtigung) ist die Indikation zur Antirefluxoperation ebenfalls gegeben²⁵⁴.

Empfehlung 3.2 (modifiziert 2022)

Präoperativ soll eine Impedanz-pH-Metrie (zum Beleg eines pathologischen Refluxes) erfolgen. Die Symptomkorrelation ist ebenfalls zu dokumentieren.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Der Sinn der präoperativen Diagnostik ist neben der Diagnosestellung die Erarbeitung von objektiven Grundlagen für die Therapieentscheidung, insbesondere der Operationsindikation. Das Ziel ist eine optimale Selektion der Patienten, die von einer Antirefluxoperation profitieren. Zur Patientenselektion gehört der Nachweis einer pathologischen Säureexposition der Speiseröhre oder der Volumenreflux, weil Symptome als Kriterien nicht ausreichend zuverlässig sind ²⁶¹⁻²⁶⁷.

Insbesondere bei den therapierefraktären Refluxpatienten muss bei Patienten die präoperative Funktionsuntersuchung durchgeführt werden, um Patienten genauer zu selektieren. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass die detaillierte Aufarbeitung der sogenannten therapierefraktären Refluxpatienten 2 unterschiedliche Patientengruppen selektiert: Eine größere Gruppe, die tatsächlich gar nicht an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung leiden und weder eine medikamentöse noch eine operative Therapie benötigen. Die kleinere Gruppe aber, bei denen ein pathologischer Reflux nachgewiesen werden konnte, profitieren von einer Operation und nur gering von einer Fortführung der medikamentösen Therapie ⁹⁰.

Kinder

pH/Impedanz-Untersuchungen sind insbesondere bei Säuglingen zur Diagnosesicherung einer Refluxerkrankung nicht zuverlässig. Gesunde Säuglinge haben häufig Refluxepisoden ohne klinische Konsequenz. Es besteht eine schwache Korrelation zwischen auffälligen Befunden und Reflux Komplikationen ^{268, 269}.

Bei Kindern ist die Diagnostik aus technischen Gründen nicht immer durchführbar. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ist schon allein der Durchmesser der Sonde ein limitierender Faktor.

Empfehlung 3.3 (modifiziert 2022)

Präoperativ soll eine hochauflösende Ösophagus-Manometrie durchgeführt werden, um eine Motilitätsstörung auszuschließen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die hochauflösende Ösophagusmanometrie ist für die Diagnose von Motilitätsstörungen der Speiseröhre erforderlich. Mit ihrer Hilfe werden Motilitätsstörungen wie die Achalasie, die Abflussstörung des ösophagogastralen Überganges, die hyperkontraktile Motilitätsstörungen oder fehlende Peristaltik der Speiseröhre ausgeschlossen bzw. festgestellt ²⁷⁰⁻²⁷⁵. Gerade diese kompromittierenden Motilitätsstörungen sind für die präoperative Entscheidungsfindung sehr wichtig, denn sie können die Wahl des Operationsverfahrens (Hemifunduplicatio nach Toupet oder 360°

Fundusmanschette nach Nissen) beeinflussen oder eine Kontraindikation für eine Antirefluxoperation darstellen^{151, 275, 276}.

Darüber hinaus hat der Nachweis einer Sphinkterinkompetenz sowie der Nachweis einer Hiatushernie eine gewisse prognostische Bedeutung bezüglich der Erkrankung^{270, 277}.

Bei Kindern gibt es keine Evidenz für die routinemäßige Durchführung einer Manometrie zur Diagnosestellung einer GERD. Sie wird lediglich empfohlen, wenn eine Motilitätsstörung vermutet wird²⁵⁴ und ist bei einer Operationsplanung wenn möglich anzustreben.

Empfehlung 3.4 (modifiziert 2022)

Folgende Kriterien sollen vor einer Antirefluxoperation beim Erwachsenen evaluiert werden. (für die Indikationsstellung der Operation müssen aber nicht alle zutreffen):

- Typische Symptome (Anamnese)
- Länge, Art und Therapie der Refluxanamnese (Anamnese)
- Positive PPI-Response
- Änderung der PPI Therapie (Doppelte Standarddosis PPI, PPI-Wechsel, Dosis-Splitting)
- Präsenz einer Hiatushernie (Endoskopie, Radiographie, Hochauflösende Manometrie)
- Inkompetente Antirefluxbarriere (hochauflösende Manometrie = High-Resolution-Manometrie)
- Pathologische Säureexposition mit Symptomkorrelation (pH-Metrie, Impedanz-pH-Metrie, SAP Symptom-Association-Probability)
- Veränderung der Lebensqualität

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Grundsätzlich ist die medikamentöse Therapie, insbesondere mit Protonenpumpeninhibitoren sehr effektiv und mit der Dosiserhöhung, dem Dosisplitting sowie unterschiedlichen Präparaten stehen verschiedene Möglichkeiten der konservativen Therapie zur Verfügung. Nichtsdestotrotz gibt es einen Anteil von Refluxpatienten, der nicht oder nicht ausreichend von der konservativen Therapie profitiert. Bei einer guten Selektion der Patienten kann eine Antirefluxoperation eine bessere Alternative sein⁹⁰. Die obengenannten Kriterien sollen für diese Selektion therapierefraktärer Patienten hinzugezogen werden.

In mehreren Studien wurden diese Kriterien entweder gezielt bezüglich ihrer Bedeutung überprüft, oder Studienergebnisse lassen Rückschlüsse bezüglich der Verwertbarkeit dieser Kriterien zu^{80, 277-286}. International gab es ebenfalls eine ähnliche Konsensusfindung: 2019 wurden die Icarus Guidelines mit ähnlichen Empfehlungen für die Selektion von geeigneten Patienten zur operativen Therapie veröffentlicht.²⁸⁷

Bei Anwendung dieser Kriterien lässt sich nachgewiesenermaßen die Lebensqualität der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit durch eine Antirefluxoperation erhöhen^{278, 281, 282}.

Wenn Patienten die Indikationskriterien erfüllen, kann eine Antirefluxoperation in Erwägung gezogen werden. In der Regel trifft dies dann zu, wenn trotz adäquater PPI-Therapie (angepasste Dosierung,

Veränderung der Dosierung, Splitting und korrekte Einnahme) die Symptome nicht vollständig kontrolliert werden können und daraus eine reduzierte Lebensqualität resultiert. Zudem wünschen gerade jüngere Patienten keine dauerhafte Medikamenteneinnahme, so dass auch in diesen Fällen eine Antirefluxoperation eine Alternative darstellt; gut medikamentös eingestellte Patienten sollten aber darüber aufgeklärt werden, dass nach einem Antirefluxeingriff gelegentlich neue postoperativ Symptome auftreten können und der Operationserfolg nicht immer lebenslang anhält. Wenn PPI-Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die langfristige Einnahme unmöglich machen, ist eine Antirefluxoperation ebenfalls gerechtfertigt ^{278, 281, 282, 284-287}.

Dies gilt bei Kindern ^{254, 288, 289} wie auch bei Erwachsenen.

Operative Verfahren

Empfehlung 3.5 (neu 2022)

Die laparoskopische Fundoplicatio soll als operative Therapie der ersten Wahl durchgeführt werden. Das Verfahren ist effektiv und komplikationsarm.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die laparoskopische Fundoplicatio ist eine minimal invasive Operation mit geringer Morbidität und sehr niedriger Mortalität. Der Patient soll darüber aufgeklärt werden, dass bei der laparoskopischen Fundoplicatio die Morbidität in erfahrenen Zentren unter 10 %, die Komplikationsrate unter 5 % und die Letalität unter 0,2% liegt ^{290, 291}. Patienten mit Risikofaktoren und relevanten Nebenerkrankungen sollten bezüglich ihres Risikos genau evaluiert werden und die Indikation zur Antirefluxoperation entsprechend angepasst werden ^{290, 292, 293}.

Bei Patienten mit einer psychischen oder psychiatrischen Grunderkrankung kann der Erfolg einer Antirefluxoperation eingeschränkt sein. Im Vergleich zu der präoperativen Situation kann aber trotzdem eine Besserung herbeigeführt werden. Essentiell ist bei diesem Patientenkollektiv eine ausführliche präoperative Diagnostik mit dem Nachweis einer objektivierbaren gastroösophagealen Refluxerkrankung ^{149, 294-296}.

Dies gilt auch bei Kindern, wobei hier die neurologischen Grunderkrankungen häufiger sind.

Wenn die Indikationskriterien erfüllt werden, sollte auch bei Patienten mit nicht erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (NERD) oder bei hypersensitivem Ösophagus eine OP-Indikation geprüft werden. Die Ergebnisse der Antirefluxoperationen bei erosiver und nicht erosiver Ösophagitis waren sowohl bei den subjektiven als auch bei den objektiven Parametern vergleichbar ^{123, 297}.

Die Frage nach dem Vergleich zwischen medikamentöser und chirurgischer Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit wurde zwischen Gastroenterologen und Chirurgen kontrovers diskutiert, wobei in den letzten Jahren mehr und mehr der Konsens im Vordergrund steht, und die Verfahren nicht miteinander konkurrieren. Vielmehr ist die operative Therapie eine Alternative bei selektionierten Patienten ^{287, 298}.

Zum direkten Vergleich der medikamentösen und operativen Therapie gibt es 4 randomisierte Studien^{80, 284-286}. In Europa wurden mit der Lotus-Studie, einer großen randomisierten Studie, die Ergebnisse nach 5 Jahren publiziert²⁸⁶. Das Resümee dieser Studie ist, dass die Effektivität, sowohl von PPI-Therapie als auch laparoskopischer Nissen-Fundoplicatio in einem Follow-up von bis zu 5 Jahren sehr gut ist. Der gute Erfolg der Operation wird durch die Entwicklung von Langzeitproblemen sowie Rezidiven etwas eingeschränkt; deswegen liegt die Versagerrate nach 5 Jahren in der operativen Therapiegruppe etwas höher, erreicht aber keine Signifikanz. Anzumerken ist, dass ein wesentliches Einschlusskriterium für die Studie das erfolgreiche Ansprechen auf die Esomeprazol Therapie war. Nur Patienten mit positivem Ansprechen wurden also zugelassen und die Therapieversager gar nicht weiter eingeschlossen. Das stellt ein erhebliches Bias für die medikamentöse Therapie dar.

Die 3 weiteren randomisierten Studien (Nachsorgezeit 3 bis 7 Jahre) kamen zu einem anderen Ergebnis und zeigten, dass die Patienten nach laparoskopischer Antirefluxoperation mittels Nissen Fundoplicatio im Vergleich zur Behandlung mit PPI bezüglich der postoperativen Refluxsymptome und Lebensqualität im Vorteil waren^{284, 285, 299}. Sie hatten eine signifikant bessere Lebensqualität und auch die Symptomkontrolle war im Vergleich zur konservativen Therapie besser. Somit ist die laparoskopische Fundoplicatio eine sehr gute Alternative zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung.

Diese randomisierten prospektiven Studien wurden sämtlich an Erwachsenenkollektiven durchgeführt. Für das Kindesalter existieren zu dieser Fragestellung keine randomisierten kontrollierten Studien, lediglich retrospektive Fall-Serien²⁵⁴.

Die laparoskopische Fundoplicatio ist mittlerweile Goldstandard und deren Vorteile konnte in mehreren randomisierten Studien gegenüber der offenen Variante nachgewiesen werden³⁰⁰⁻³⁰².

Die optimale Form der Manschette, ob Vollmanschette (Nissen) oder Halbmanschette (Toupet), ist Gegenstand lebhafter Diskussionen unter Experten und wurde in insgesamt 13 randomisierten kontrollierten Studien, zahlreichen großen Fall-Kontroll-Studien aus großen Zentren und mehrere Metaanalysen der letzten Jahre mit insgesamt kontroversen Aussagen untersucht^{278, 282, 303-328}.

In Zentren mit begrenzter Erfahrung mit der Nissen-Variante soll die nebenwirkungsärmere posteriore Teilmanschette nach Toupet vorgezogen werden, da die Nissen-Manschette mehr Nebenwirkungen aufweisen und die Re-Operationsrate größer sein kann^{303, 306-310, 313-318, 322, 323, 329}. In erfahrenen Zentren mit der Nissen-Vollmanschette sollte diese Version aufgrund der guten Langzeit-Effektivität vorgezogen werden^{278, 282, 319-321, 324-328}.

Empfehlung 3.6 (neu 2022)

Operative Alternativen zur Fundoplicatio wie z.B. die magnetische Sphinkteraugmentierung zeigen in aktuellen Studien vielversprechende Ergebnisse und können bei exakter Indikationsstellung in Erwägung gezogen werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens]

Kommentar:

Bei Patienten mit gesicherter Refluxkrankheit und einer nur kleinen Hiatushernie kann trotz aktuell mangelnder Evidenz die Durchführung alternativer Operationsverfahren (z.B. MSA LINX) oder

endoskopischer Verfahren geprüft werden. Dies sollte jedoch entweder im Rahmen von Studien und/oder an ausgewählten Zentren durchgeführt werden ³³⁰⁻³³³.

Die Mobilisierung des Ösophagus bis ins Mediastinum und die Rekonstruktion der Anatomie mit der Lokalisation des distalen Ösophagus in das Abdomen sollten bei jeder Antirefluxoperation durchgeführt werden ³³⁴. Bei größeren Hernien ist auch die Resektion des Bruchsackes erforderlich.

Eine adäquate Einengung des Hiatus sollte bei jeder Antirefluxoperation mit Hiatushernie durchgeführt werden ³³⁵⁻³³⁸. Die Hiatoplastik kann sowohl anterior als auch posterior vorgenommen werden ³³⁹.

Empfehlung 3.7 (neu 2022)

Eine Verstärkung des Hiatus mit Fremdmaterial soll nicht routinemäßig durchgeführt werden. Die Indikation zur Netzverstärkung des Hiatus soll daher kritisch überprüft werden und anhand der Defektgrösse des Hiatus gestellt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die gegenwärtige Datenlage bezüglich der Mesh-Verstärkung des Hiatus ist weiterhin kontrovers und erlaubt keine klare Empfehlung. Die meisten Studien bezüglich des prothetischen Hiatusverschlusses inkludieren Patienten mit großen Hiatushernien (radiologisch > 5 cm) oder paraösophagealen Hernien. Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit und kleiner Hiatushernie sind hier eher nicht eingeschlossen ³⁴⁰⁻³⁴⁶.

Einerseits sind Vorteile der Netzverstärkung bezüglich der Hiatushernienrezidivrate nachgewiesen worden, andererseits ist das Risiko für eine schwere Komplikation mit nachfolgendem Zwang zur Resektion nicht vernachlässigbar ³⁴⁷⁻³⁵².

Aufgrund des niedrigen Evidenzlevels aktuell vorliegender Daten muss die Indikation zur Netzverstärkung der Hiatoplastik kritisch geprüft werden. In Bezug auf die postoperativen Rezidivraten zeigen die verfügbaren Studien in manchen Studien Vorteile der prothetischen Hiatoplastik, jedoch fehlt eine standardisierte Vorgehensweise z.B. bezüglich der Netzform, des Netzmaterials sowie der Netzpositionierung. Die Indikation zur Netzimplantation sollte wenn überhaupt anhand der Größe der Hernie gestellt werden und in Studien überprüft werden.

Im Kindesalter wird grundsätzlich nur in Ausnahmesituationen Fremdmaterial verwendet.

Empfehlung 3.8 (neu 2022)

Bei der symptomatischen paraösophagealen Hiatushernie und dem up-side-down Magen sollte eine chirurgische Therapie erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Der Begriff paraösophageale Hernie wird in der Literatur sehr häufig für eine Sammlung von verschiedenen Entitäten verwendet wie die große gemischte Hernie, der Thoraxmagen, die echte

paraösophageale Hernie und der up-side-down-Magen. Der Unterschied zwischen einerseits echter paraösophagealer Hernie und up-side-down Magen und andererseits großer gemischter Hernie oder Thoraxmagen ist die anatomische Schwachstelle an der phrenico-ösophagealen Membran im Hiatus. Bei einer großen gemischten Hernie (oder Thoraxmagen) entwickelt sich primär eine zirkuläre Schwäche der Membran, sodass der Ösophagus und die Kardia schrittweise nach cranial in das Mediastinum dislozieren und ein „Short Esophagus“ (abdominaler Ösophagus kann nicht spannungsfrei in den Bauchraum mobilisiert werden) entsteht. Bei einer echten paraösophagealen Hernie oder dem up-side-down Magen entwickelt sich lokal in der Zirkumferenz der phrenico-ösophagealen Membran eine Schwachstelle, sodass die Hernierung des Magens nur lokal begrenzt stattfindet und die Kardia auf dem Hiatusniveau verbleibt. Das erklärt das Umdrehen (up-side-down) des Magens durch die primär nicht zirkumferentielle Lücke. Da in beiden Fällen die Cardia und die Hiatusregion vollständig präpariert werden muss, um die anatomische Rekonstruktion zu ermöglichen, ist die Wahrscheinlichkeit eines nachfolgenden pathologischen Refluxes hoch und es sollte eine Antirefluxmaßnahme erwogen werden ^{334, 353-356}.

Collis Plastik

Bei Vorliegen eines „Short Esophagus“ sollte bei Erwachsenen eine ausreichende Verlängerung des Ösophagus durch den Magenfundus (Collis-Plastik) bei der laparoskopischen Fundoplikatio vorgenommen werden. Sie kann zum Therapie-Erfolg und zur Reduzierung der Rezidivrate nach Operationen großer Hernien beitragen ³⁵⁷⁻³⁶¹.

Rezidive

Empfehlung 3.9 (neu 2022)

Refluxrezidive ohne diagnostisch nachgewiesene anatomisch-morphologische Komplikationen sollten zunächst wieder mit PPI behandelt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Grundsätzlich kann man von einem Refluxrezidiv sprechen, wenn die alten Symptome des Refluxes in gleichem Ausmaß persistieren oder wiederkehren, oder aber neue Symptome wie z.B. Dysphagie, Erbrechen und Schmerzen auftreten. Die Erfassung der Lebensqualität (allgemein und/oder spezifisch) vor und nach der Operation ist ein wichtiges Kriterium für die Dokumentation der Ergebnisqualität und das Rezidiv ^{278, 282, 294, 362}.

Nach einer Nissen Fundoplicatio haben nach 15 Jahren haben noch mehr als 80% der Patienten eine gute Symptomkontrolle ³⁶³. Eine große retrospektive Studie an mehr als 13000 Patienten nach erfolgter Fundoplicatio ergab eine Rezidivrate von 5,2% nach 5 Jahren und 6,9% nach 10 Jahren. Dabei waren jüngere Patienten und Frauen häufiger betroffen ³⁶⁴.

Es sollte hier aber klar formuliert werden, und dafür gibt es gute Daten, die nicht verschwiegen werden dürfen, daß bis zu 30 % der Patienten im Laufe ihres Lebens nach OP wieder den PPI benötigen.

Retrospektive Studien an großen pädiatrischen Kollektiven haben Rezidivraten zwischen 4,6 und 12,2% gezeigt ^{302, 365}.

Reine Refluxrezidive sollten mit PPI behandelt werden. Im Einzelfall sollte die Refluxdiagnostik aktualisiert werden. Es ist wichtig, allen ungewöhnlichen anderen Symptomen außer Sodbrennen und Säureregurgitation durch detaillierte Diagnostik und Befragung nachzugehen, um die genaue Ursache möglichst zu bestimmen und den Mechanismus der Probleme zu erfassen ^{278, 282, 294, 321, 366, 367}.

Empfehlung 3.10 (modifiziert 2022)

Bei Dysphagie oder Schmerzen nach Antirefluxoperation mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität sollte eine rasche und klärende Diagnostik erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Dysphagie und Schmerzen, manchmal sogar mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität und der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bedürfen der raschen Abklärung und ggf. der frühzeitigen Revisionsoperation in einem erfahrenen Zentrum. Laparoskopische und offene Revisionseingriffe nach Fundoplicatio sind machbar und sicher, haben aber eine längere Operationszeit, eine höhere Komplikationsrate und verursachen höhere Kosten ³⁶⁸⁻³⁷⁵. Da die Wahrscheinlichkeit eines komplexen, risikoreichen Eingriffs bis hin zu Major-Resektionen des Ösophagus oder des Magens mit der Anzahl der Re-Eingriffe steigt, erscheint es sinnvoll, auch den ersten Revisionseingriff in einem erfahrenen Zentrum mit entsprechender operativer Expertise durchführen zu lassen.

Empfehlung 3.11 (modifiziert 2022)

Die Therapieentscheidung zum Revisionseingriff soll interdisziplinär getroffen werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Dieser Eingriff soll von einem spezialisierten Antirefluxchirurgen durchgeführt werden.

[Starke Empfehlung, Konsens]

Rezidiveingriffe sind technisch oftmals aufwendig und schwierig ^{376, 377}, auch die Erfolgsraten sind im Vergleich zur Erstoperation etwas schlechter ³⁶⁴. Vor einer Operation soll eine ausführliche Diagnostik erfolgen. Dazu gehören mindestens die hochauflösende Manometrie oder ein Röntgenbreischluck bzw. (Brot-) Bariumschluck. Mit den erforderlichen Befunden sollte eine interdisziplinäre Besprechung mit Gastroenterologen und Viszeralchirurgen erfolgen, die am besten in einem Refluxzentrum durchgeführt werden ^{378, 379}.

4 Leitlinie – Barrett-Ösophagus

Endoskopische und histologische Diagnosesicherung

Statement 4.1 (geprüft 2022)

Die Diagnose Barrett-Ösophagus wird bei endoskopisch-makroskopischem Verdacht histologisch durch Nachweis von spezialisiertem intestinalen und becherzellmetaplastischen Zylinderepithel gestellt.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Das spezialisierte intestinale metaplastische Zylinderepithel ist durch Becherzellen gekennzeichnet („intestinale Metaplasie“). Diese fehlen in einem Zylinderepithel vom Corpus- oder Fundustyp, das ebenfalls in einem Zylinderepithel-ausgekleideten Ösophagus vorkommen kann. Inwieweit die Diagnose eines Barrett-Ösophagus den Nachweis von metaplastischem Zylinderepithel mit Becherzellen im Sinne einer intestinalen Metaplasie erforderlich macht oder auch ein Zylinderepithel ohne Becherzellen ausreicht ist seit einigen Jahren in Diskussion.

In retrospektiven Studien aus England ergab sich ein gleiches Karzinomrisiko für einen mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Ösophagus mit und ohne Becherzellen^{380, 381}. Dies hat dazu geführt, dass die British Society of Gastroenterology bereits im Jahr 2005 auch metaplastisches Zylinderepithel ohne Becherzellen als Barrett-Ösophagus bezeichnet³⁸².

Problematisch ist dieses Vorgehen Biopsien aus der Z-Linie und der Frage eines ultra-short Barrett Ösophagus, da die es lediglich Hinweise für die metaplastische Natur des Zylinderepithels an der ösophagocardialen Junktionszone gibt und damit Veränderungen einer Entzündung der Cardiaschleimhaut nur selten abzugrenzen sind^{383, 384}.

Für den Barrett-Ösophagus ohne Nachweise der intestinalen Metaplasie fehlen prospektive randomisierte Studien, sodass der Nutzen einer regelmäßigen Überwachung von Patienten mit Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt ist. Wesentliche Daten, die eine regelmäßige Überwachung ausschließlich von Patienten mit histologisch nachgewiesener intestinaler Metaplasie unterstützen, hat eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 zur Karzinominzidenz im Barrett-Ösophagus beigetragen³⁸⁵. In dieser Publikation ergab sich bei einer alleinigen Betrachtung der Patienten mit intestinaler Metaplasie eine Karzinominzidenz von 4,7/1000 Personenjahre.

Nach wie vor muss der Nachweis einer intestinalen Metaplasie als Standard für die Diagnose Barrettösophagus angesehen werden, solange das Karzinomrisiko für Patienten mit einem Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt ist.

Empfehlung 4.2 (geprüft 2022)

Bei Nachweis von gastralem Epithel (nach Montreal-Klassifikation auch als Barrett mit Zusatz gastrale Metaplasie) sollte innerhalb eines Jahres eine Kontroll-ÖGD erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Wahrscheinlichkeit, eine intestinale Metaplasie in einem Zylinderepithel-ausgekleideten Ösophagus nachweisen zu können, hängt von der Länge des endoskopisch verdächtigen Segmentes sowie von der Anzahl der gewonnenen Biopsien ab ³⁸¹. Wenn klinisch-endoskopisch bei einem Patienten der Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus besteht, eine intestinale Metaplasie aber histologisch nicht nachweisbar ist, kann eine Kontrollbiopsie den Becherzellnachweis erbringen und einen eventuellen Sampling error der ersten Biopsie ausgleichen. Darüber hinaus können Karzinome prinzipiell auch in umgebender Zylinderepithelmetaplasie vom Kardial- bzw. Fundustyp entstehen, wie an einer Untersuchung von kleineren Tumoren in Mukosektomiepräparaten gezeigt wurde ³⁸⁶. Zwei die Karzinomentwicklung in Becherzell-haltigem und Becherzell-freiem gastralen Epithel vergleichende Studien beschreiben eine Karzinomentwicklung allerdings nur bei Becherzell-Nachweis ^{387, 388}.

Empfehlung 4.3 (modifiziert 2022)

Die endoskopische Beschreibung soll nach der Prag Klassifikation erfolgen, die die zirkuläre Ausdehnung der Zylindermetaplasie nach proximal in den Ösophagus (C) und die maximale Ausdehnung der Zylinderepithelmetaplasie (M) umfasst.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Suspekte Läsionen sollten anhand der Paris-Klassifikation beschrieben werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Bei suspekten Läsionen soll die Lokalisation (Abstands von der Zahnreihe in Zentimeter und zirkuläre Lokalisation anhand der Uhrzeit) und die Größe im Befund angegeben werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Tabelle 7: Paris Klassifikation

Klassifikation	Bedeutung	Beschreibung
Typ 0-I	erhabene oder polypös/polypoide Formen	0-Ip polypoid/polypös-gestielt 0-Is polypoid/polypös-sessil, breitbasig
Typ 0-II	flache oder oberflächliche Formen	0-IIa flach-erhaben 0-IIb komplett flach 0-IIc oberflächlich eingesenkt
Typ 0-III	ingesenkt/ulcerierte Form	

Kommentar:

Der Nachweis einer spezialisierten Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus ist für den Patienten mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden. Bisher wurde bei einer willkürlich gewählten Länge von 3 cm ein Short- (< 3 cm) von einem Long- (≥ 3 cm) Barrett-Ösophagus unterschieden. Die Angabe der Ausdehnung des intestinalen metaplastischen Zylinderepithels ist von Bedeutung, da Studien gezeigt haben, dass Patienten mit Long-Barrett-Ösophagus ein höheres Karzinomrisiko haben, als solche mit Short-Barrett-Ösophagus ³⁸⁹⁻³⁹¹. Die Prag-Klassifikation beinhaltet sowohl die Angabe der zirkumferenziellen (C) als auch der maximalen Ausdehnung (M) der Zylinderepithelmetaplasie ³⁹². Da bei einer Ausdehnung von mindestens 1 cm eine ausgezeichnete Interobserverübereinstimmung besteht, soll diese Klassifikation weiter verwendet werden und die Diagnose eines Barrett-Ösophagus erst ab einer Länge von 1 cm gestellt werden.

Die Paris-Klassifikation ist eine international anerkannte und validierte Klassifikation zur makroskopischen Beschreibung von frühen neoplastischen Läsionen. Die Paris-Klassifikation teilt in erhabene (Typ I), flache (Typ IIa, b, c) und ulcerierte (Typ III) Neoplasien ein. Unterschiedliche makroskopische Typen sind mit einem erhöhten Risiko einer Submukosainfiltration assoziiert und aus diesem Grunde auch prognostisch relevant ^{393, 394}. In den Europäischen Leitlinien zur Qualität in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes werden die Angaben zur Prag-Klassifikation, zur Lokalisation und im Falle des Vorliegens einer suspekten Läsion die Beschreibung nach der Paris-Klassifikation und Angabe deren Größe als Mindest-Standard in einem endoskopischen Befund gefordert ³⁹⁵.

Empfehlung 4.4 (geprüft 2022)

Die Bestimmung des gastroösophagealen Übergangs soll endoskopisch erfolgen und entspricht dem proximalen Ende der Magenfalten ohne Luftinsufflation und ohne Peristaltik.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Analog der Leitlinie von 2005 und 2015 erfolgt die Bestimmung des gastroösophagealen Übergangs endoskopisch. Aufgrund von fehlenden alternativen Landmarken bestimmen die proximalen Magenfalten den gastroösophagealen Übergang. Schwierigkeiten ergeben sich bei starker Peristaltik, schlecht sedierten Patienten oder bei großen axialen Hiatushernien ³⁹⁶.

Empfehlung 4.5 (neu 2022)

Bei Barrett-Ösophagus sollte sich die medikamentöse Therapie nach Symptomen und begleitenden peptischen Läsionen (Refluxösophagitis, peptische Striktur) richten. Eine Therapie zur Prävention einer Dysplasie ist nicht etabliert.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die derzeitige Evidenz zur Chemoprävention einer malignen Entartung des Barrett-Ösophagus ist nicht ausreichend für eine Empfehlung. Aus diesem Grunde sollte auch beim Vorliegen eines Barrett-Ösophagus lediglich eine symptom-basierte medikamentöse Therapie erfolgen.

PPI, NSAR und Statine sind derzeit die vielversprechendsten Substanzen zur Chemoprävention einer neoplastischen Progression des Barrett-Ösophagus. PPI werden üblicherweise bei Patienten mit Barrett-Ösophagus und Refluxbeschwerden empfohlen. Ob es dadurch zu einer Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung einer HGD oder eines Adenokarzinoms kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. In einer Meta-Analyse mit 2813 Patienten mit Barrett-Ösophagus konnte durch eine PPI-Einnahme das Risiko einer Adenokarzinomentwicklung um 71% gesenkt werden (OR 0,29, 95% CI 0,12–0,79) ³⁹⁷. Widersprüchlich dazu waren die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie aus Dänemark. Hier konnte bei 9833 Patienten mit Barrett-Ösophagus kein protektiver Effekt gezeigt werden.

Beide Substanzen, Aspirin und Protonenpumpeninhibitoren scheinen bzgl. einer Prävention von Dysplasien bei Patienten mit Barrett-Ösophagus wirksam zu sein. Verschiedene Ex-vivo- und In-vitro-Studien konnten zeigen, dass Magensäure DNA-Schäden verursacht und proliferative sowie antiapoptotische Effekte haben kann. Somit wurde indirekt auf einen karzinompräventiven Effekt einer säuresuppressiven Therapie geschlossen ^{398, 399}. In einer großen randomisierten und hochrangig publizierten Studie (AspECT-Trial) ⁴⁰⁰ wurden insgesamt 2557 Patienten mit Barrett-Ösophagus größer als 1 cm entweder mit 20 mg Esomeprazol, 2 x 40 mg Esomeprazol, plus jeweils mit oder ohne Aspirin 300 mg über mindestens acht Jahre verfolgt. Hierbei hatte die Kombination einer hohen Esomeprazol-Dosis mit Aspirin einen Effekt auf die allgemeine Mortalität (time ratio (TR) 1,36, 95% CI 1.01–1.82) verglichen mit niedrig-dosiertem Esomeprazol und kein Aspirin. Ein Einfluss auf die Karzinomentstehung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Nebenwirkungen traten bei einem Prozent der Patienten unter Therapie auf. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein Effekt der Therapie frühestens nach fünf Jahren auftritt. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben ist in diesem Zusammenhang schwierig zu interpretieren.

Statine scheinen ebenfalls einen chemopräventiven Effekt zu haben. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 303 Barrett-Patienten und 909 Kontrollen war eine Statineinnahme mit einer 43%igen Risikoreduktion für eine Barrett-Entwicklung assoziiert (OR 0.57, 95% CI 0.38–0.87) ⁴⁰¹. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurde auch ein protektiver Effekt von Statinen auf die Adenokarzinom-Entwicklung gezeigt. Bei 311 Patienten mit Barrett-Adenokarzinom und 856 gematchten Kontrollen zeigte sich eine Risikoreduktion um 35% ((OR 0.65, 95% CI 0.47–0.91) ⁴⁰². Allerdings existieren noch keine prospektiven kontrollierten Studien, die einen solchen protektiven Effekt belegen.

Zusammengefasst kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine allgemeine Empfehlung zur Chemoprävention abgegeben werden.

Empfehlung 4.6 (modifiziert 2022)

Bei endoskopischem Verdacht oder bereits gesichertem Barrett-Ösophagus soll eine ausgiebige Inspektion der Barrett-Mukosa mit anschließender gezielter Biopsie aller suspekten Areale und anschließender 4-Quadranten-Biopsie alle 1-2 cm erfolgen.

Suspekte Areale sollen getrennt asserviert und histopathologisch untersucht werden. Ansonsten bedarf es nicht einer getrennten Asservierung der Biopsien.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Trotz aller verfügbaren modernen bildgebenden Verfahren erscheint die 4-Quadranten-Biopsie nach sorgfältiger endoskopischer Evaluation immer noch notwendig. Zunächst soll allerdings eine ausgiebige Inspektion der Barrettschleimhaut mit hochauflösenden Videoendoskopen erfolgen. Dafür sollte man für jeden Zentimeter Barrett-Länge ca. 1 Minute Inspektionszeit verwenden. In einer retrospektiven Arbeit konnte gezeigt werden, dass damit signifikant mehr neoplastische Areal (HGIN und Frühkarzinome) detektiert werden können⁴⁰³. Diese Empfehlung hat auf Einzug in die Leitlinien der ESGE zur Qualität der Endoskopie des oberen GI-Traktes gefunden³⁹⁵. Endoskopisch suspekten Areale sollten zunächst gezielt biopsiert und auch getrennt asserviert werden. Dies erscheint sinnvoll, um vor etwaiger Mukosektomie eine bessere Lokalisation des neoplastischen Areals zu ermöglichen. Die Lokalisation sollte die Höhe ab Zahnreihe und entsprechend eines Ziffernblatts (z.B. 34 cm 2.00 Uhr) angegeben werden. Sollten deutliche entzündliche Veränderungen des Barrett-Ösophagus vorliegen sollte eine 4-wöchige PPI-Therapie vor Evaluation und Biopsieentnahme erfolgen, um endoskopische und histopathologische Fehleinschätzungen zu vermeiden.

Die getrennte Asservierung einzelner 4-Quadranten-Biopsien erscheint nicht notwendig, da hier zum einen die Lokalisation sehr schwer reproduzierbar ist und zum anderen bei endoskopisch nicht sichtbarer Dysplasie auch die Ablation des gesamten Barrett-Segments erfolgen sollte (siehe endoskopische Therapie)⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶.

Empfehlung 4.7 (modifiziert 2022)

Die Chromoendoskopie (Indigocarmin, Essigsäure) und/oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten zusätzlich im Rahmen einer Überwachungsendoskopie angewandt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Chromoendoskopie nach Applikation von Methylenblau⁴⁰⁷ oder Kristallviolett⁴⁰⁸ ist inzwischen aufgrund potenziell toxischer und mutagener Nebenwirkungen nicht mehr gebräuchlich. Benutzt werden kann die lokale Applikation von Essigsäure 1,5 %⁴⁰⁹ oder Indigokarmin⁴¹⁰. Hierunter färbt sich die Mukosa zwar nicht an, es tritt jedoch eine Kontrastverstärkung auf, um die für Barrett typische Gyrierung der Mukosa oder Irregularitäten bei Dysplasien besser darzustellen. Drei weitere Studien mit dem Evidenzlevel 2a deuten klar darauf hin, dass sowohl einfache Spray-Techniken, als auch vorhandene

technische Verfahren zur genaueren/besser kontrastierten mukosalen Oberflächen-Betrachtung die Aufdeckung von Frühneoplasien bei Risiko-Patienten verbessert. So zeigt die Arbeit von Coletta et al. (2016) ⁴¹¹ in Form einer Metaanalyse (13 Studien) einmal mehr, dass die simple Essigsäurespülung beim Barrett-Ösophagus – aber nur in Verbindung mit der Histologie dieses Ziel erreicht. So erreicht man mit dieser Technik eine Sensitivität für HGD und Frühkarzinome (Barrett) von 92 % bei einer Spezifität von 96 %. Für die Aufdeckung einer nicht-dysplastischen, reinen Barrett-Metaplasie betragen diese Werte 96 % und 69 % (Spezifität ohne Histologie). Daher sind Essigsäure-positive Befunde stets mit der Histologie aufgrund der Spezifitäts-Limitationen zu kombinieren.

Als Alternative zur Chromoendoskopie gibt es optische Verfahren beruhend auf einer Veränderung des Lichtspektrums, um somit mehr oder weniger eine digitale Chromoendoskopie auf „Knopfdruck“ zu ermöglichen. Diese Methoden ermöglichen ebenfalls eine Kontrastverstärkung und insbesondere eine bessere Darstellung vaskulärer Strukturen. Die Arbeit von Qumseya BJ et al. (2013) ⁴¹² ist eine Metaanalyse, die 11 RCTs eingeschlossen hat. Dabei wurde untersucht, ob die klassische und die virtuelle Chromo-Endoskopieverfahren die Ergebnisse der Weißlicht-Endoskopie bei der Aufdeckung von Ösophagus-Neoplasien beim Barrett-Ösophagus verbessern können. Dabei verbesserten die klassische Chromoendoskopie und die virtuellen Verfahren die bioptisch überprüfte Aufdeckungsraten von HG-IEN und Frühkarzinomen um bis zu 34 % (CI 20 – 56 %, $p < 0,0001$). Subgruppenanalysen zeigten zudem, dass v. a. die virtuellen Chromoendoskopieverfahren diese diagnostische Verbesserung erlaubten (Evidenzlevel 2a).

Therapie und Verlaufskontrolle

Empfehlung 4.8 (geprüft 2022)

Eine endoskopische Therapie/ Ablation von nicht-dysplastischer Barrettschleimhaut soll nicht erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens] (*Klug entscheiden*)

Kommentar:

Das Risiko der Progression eines nicht-neoplastischen Barrett-Ösophagus hin zur hochgradigen Dysplasie oder Adenokarzinom ist äußerst niedrig und wird in neueren Studien mit 0,12 bis 0,33 pro Jahr angegeben ^{83, 413}. Diesem niedrigen Risiko steht das Komplikationsrisiko einer ablativen Therapie entgegen. Selbst im Rahmen einer Therapie mittels Radiofrequenzablation, die Methode mit der niedrigsten Komplikationsrate, kommt es in 6,5% bis 9% zu relevanten Komplikationen wie Stenosen ^{414, 415}. Zudem wäre die Voraussetzung für eine Ablationstherapie von nicht-neoplastischer Barrett-Schleimhaut eine sehr hohe Rate kompletter Ablationen in Verbindung mit einem äußerst niedrigen Rezidivrisiko. Gerade neuere Daten zur Radiofrequenzablation legen nahe, dass der Langzeiterfolg der Radiofrequenzablation unbefriedigend ist, so dass eine komplette Ablation in der Mehrheit der Fälle nicht gewährleistet werden kann.

Ein weiteres wichtiges Argument gegen eine prophylaktische Ablation nicht-neoplastischer Barrett-Schleimhaut sind die hohen Kosten und trotz Therapie die Notwendigkeit einer lebenslangen Überwachung. Langzeitdaten, welche die Ablation unterstützen würden, liegen nicht vor.

Empfehlung 4.9 (modifiziert 2022)

Bei Nachweis einer niedriggradigen Dysplasie (LGD) im Rahmen einer Quadrantenbiopsie soll eine Kontroll-ÖGD in 2-3 Monaten erfolgen, um das Vorliegen einer sichtbaren Läsion sicher auszuschließen. Im Falle einer sichtbaren Läsion soll eine endoskopische Resektion erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar: Die gesicherte niedriggradige Dysplasie ist eine relevante Erkrankung mit hoher Progressionsrate. Die Diagnose einer niedriggradigen Dysplasie (LGD) muss immer durch einen erfahrenen Pathologen mit speziellem Interesse für Barrett-Ösophagus überprüft werden, da es sich häufig um eine Fehldiagnose handelt⁴¹⁶⁻⁴¹⁹. Zwei Studien der Amsterdamer Arbeitsgruppe konnte eindrucksvoll zeigen, dass die Diagnose einer LGD, die von Nicht-Experten-Pathologen gestellt wurde, in den meisten Fällen (73-85%) falsch ist^{418, 419}. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um die Fehlinterpretation entzündlicher und regenerativer Veränderungen. Interessanter Weise kam es im Langzeitverlauf nur bei Patienten mit echter LGD zur Progression. Die Wichtigkeit einer Übereinstimmung von Experten-Pathologen wurde auch in einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe demonstriert: In einer Studie mit 255 Patienten mit LGD zeigte sich nach 42-monatigem Follow-up eine Progression zur HGD und Barrett-Adenokarzinom bei 18% der Patienten. Diese war deutlich höher bei den Patienten, bei denen eine Übereinstimmung bei der Diagnose der LGD von 3 Expertenpathologen vorlag (Odds Ratio 47.14; 95% confidence interval, 13.10-169.70).

Diese Zahlen verdeutlichen die Relevanz der Diagnose LGD durch erfahrene Pathologen. Außerdem zeigen sie, dass es sich bei der LGD um eine relevante Diagnose handelt, die entweder ein engmaschiges Follow-up oder eine endoskopische Ablation mittels RFA erfordert. Da es sich bei einer LGD in Verbindung mit einer sichtbaren Läsion häufig schon bereits um eine HGD oder ein Adenokarzinom handeln, soll immer eine endoskopische Resektion mit diagnostischer und therapeutischer Intention erfolgen.

Empfehlung 4.10 (modifiziert 2022)

Bei Nachweis einer endoskopisch nicht lokalisierbaren, niedriggradigen Dysplasie im Barrett-Ösophagus, die durch einen zweiten erfahrenen Pathologen bestätigt wird, sollte eine Radiofrequenzablation zur Verhinderung der Progression erfolgen. Alternativ können endoskopische Verlaufskontrollen nach 6 Monaten und dann jährlich erfolgen.

[Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der LGD um eine Diagnose mit hoher Progressionsrate^{83, 418, 420-422}. Aus diesem Grunde ist es wichtig, dass eine kurzfristige und sorgfältige Kontroll-Endoskopie nach 3-4 Monaten mit Biopsie aller sichtbaren Läsionen und anschließender 4-Quadranten-Biopsie alle 1-2cm erfolgt. Sollte erneut eine LGD diagnostiziert werden, sollte eine Ablation des Barrett-Ösophagus mittels RFA erfolgen. Alternativ kann eine Kontroll-ÖGD nach 6 Monaten durchgeführt werden.

Die Radiofrequenzablation (RFA) von Barrettepithel mit LGD ist sicher und effektiv. Eine Meta-Analyse von 19 Studien mit 2746 Patienten konnte zeigen, dass es zu einer signifikanten Reduktion der Progression der LGD durch RFA im Vergleich zur Überwachung kommt (RR 0,14% 95% CI: 0,04-0,45; P=0,001). Andererseits sind regelmäßige Überwachungsendoskopien alle 6 Monate eine Alternative zur RFA, da hiermit eine Progression rechtzeitig erkannt und einer endoskopischen Therapie zugeführt werden kann. Beispielsweise kam es in der SURF-Studie in keinem Fall zur Entstehung eines endoskopisch nicht behandelbaren Barrett-Adenokarzinoms.

Auch die Langzeit-Daten aus der SURF-Studie belegen die Effektivität der RFA bei Patienten mit LGD nach einem mittleren Follow-up von 73 Monaten⁴²³. Das absolute Risiko der Entstehung einer HGD und eines Barrett-Karzinoms konnte um 32,4% reduziert werden. Die Number Needed to Treat lag bei 3,1. Bei 90% der Patienten konnte mittels RFA eine komplette Remission des Barrett-Ösophagus und der LGD erreicht werden. Bei 3/75 (4%) Patienten kam es zu einem Rezidiv der LGIN.

Empfehlung 4.11 (geprüft 2022)

Bei Nachweis einer hochgradigen Dysplasie oder eines mukosalen Karzinoms im Barrett-Ösophagus soll eine endoskopische Resektion erfolgen, da hierdurch neben der Therapie auch ein Staging der Läsion mit der Frage der Tiefeninfiltration erfolgt.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Das Vorliegen einer HGD oder eines mukosalen Adenokarzinoms im Barrett-Ösophagus ist eine klare Indikation zur Therapie. Die Therapie der Wahl stellt die endoskopische Resektion (ER), entweder mittels Multiband-ER oder ESD, dar⁴²⁴⁻⁴³⁰. In zahlreichen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass es sich bei der ER um eine effektive und sichere Therapie handelt, die bei niedrigerer Komplikationsrate eine ähnliche Kurationsrate wie die Ösophagusresektion aufweist⁴³¹⁻⁴³⁸. Mit der ER kann sowohl eine komplette Entfernung der neoplastischen Läsion als auch ein exaktes histologisches Staging erreicht werden. Der Pathologe kann durch sorgfältige Aufarbeitung des Resektats eine genaue Aussage über die Tiefeninfiltration, den Differenzierungsgrad und das mögliche Vorliegen einer Lymph- und Blutgefäßinfiltration treffen. Somit kann eine Risikostratifizierung erfolgen, so dass nach Durchführung der ER die Weichen entweder hin zu einer chirurgischen Therapie oder zu einer Fortsetzung der endoskopischen Therapie gestellt werden kann. Indikationen für eine Ösophagusresektion sind:

1. Lymphgefäßinvasion (L1) oder Veneninvasion (V1)
2. Infiltration des oberen Drittels der Submukosa (T1sm1) und Vorliegen eines der folgenden Risikofaktoren: Größe >20 mm, schlechter Differenzierungsgrad (G3), L1, V1
3. tiefe Infiltration in die Submukosa ($\geq 500 \mu\text{m}$)
4. Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal)⁴³⁹⁻⁴⁴¹.

Sollte ein schlechter Differenzierungsgrad bei mukosalem Barrettkarzinom vorliegen ist das Risiko eines Rezidivs erhöht, jedoch handelt es sich nach vorliegenden Daten nicht um einen Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen. Im Falle einer nicht sicher kompletten ER oder „piece meal“-ER einer neoplastischen Läsion mit Nachweis von Tumor am lateralen Resektionsrand (R1 lateral) ist zunächst

keine operative Therapie indiziert. Im Rahmen der nächsten Verlaufskontrolle ist eine sorgfältige Evaluation der Resektionsstelle und ggf. Nachresektion bei Vorliegen von Dysplasieresten indiziert ^{426, 429, 434}.

Die ER wird meistens in Saug-und-Schneide-Technik entweder mit Hilfe eines Ligatursets (ER-L) oder einer Kappe (ER-C) durchgeführt. Mit diesen Techniken können neoplastische Läsionen bis zu einer Größe von 15 mm in der Regel komplett reseziert werden. Bei größeren neoplastischen Läsionen erfolgt die Resektion in „piece meal“-Technik.

Zur en bloc-Resektion größerer Läsionen kann die endoskopische Submukosadisektion eingesetzt werden. Mit dieser Technik kann eine vom onkologischen Standpunkt her wünschenswerte R0-Resektion unabhängig von der Läsionsgröße erfolgen. Allerdings existieren für das Barrettkarzinom bislang wenig Daten. In einer prospektiven randomisierten Studie wurde die piece-meal-ER mit der ESD bei 40 Patienten mit Barrett-Frühkarzinom verglichen ⁴⁴². Diese zeigte keinen Vorteil für die ESD im Vergleich zur konventionellen ER bei Patienten mit Läsionen von ca. 15mm.

Vor einer endoskopischen Therapie ist eine Endosonographie zur Evaluation der Infiltrationstiefe des Frühkarzinoms in der Regel nicht sinnvoll. In zahlreichen Studien und Meta-Analysen zeigte sich der endoskopische Ultraschall (EUS) als zu ungenau für die Einschätzung der Infiltrationstiefe bei T1 Barrett-Adenokarzinomen ⁴⁴³⁻⁴⁴⁶. Außerdem hat die Durchführung eines prätherapeutischen EUS nur sehr selten einen Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen. Aus diesem Grunde wird der Einsatz des EUS bei frühen Barrett-Neoplasien generell nicht empfohlen.

Empfehlung 4.12 (modifiziert 2022)

Im Falle einer primär nicht sichtbaren HGD sollte ein Lokalisationsversuch in einer endoskopischen Abteilung mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen des oberen GI-Trakts erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Sollte im Rahmen einer 4-Quadranten-Biopsie eines makroskopisch nicht suspekten Barrett-Ösophagus eine HGD diagnostiziert werden, soll eine erneute sorgfältige endoskopische Untersuchung mit einem hochauflösenden Endoskop in einem Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts erfolgen ⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹. Laut einer Studie aus den Niederlanden lag die Detektionsrate von Barrett-Neoplasien bei 60% in Nicht-Expertenzentren und bei 87% in Expertenzentren ⁴⁴⁹. Ein erfahrenes Zentrum wird in der Regel als Klinik mit mindestens 20 endoskopisch behandelten Patienten mit Frühkarzinom des oberen GI-Trakts definiert ⁴⁵⁰. Im Falle von makroskopisch suspekten Läsionen ist eine diagnostische ER indiziert.

Eine unkritische Ablation des Barrettösophagus mittels RFA birgt die Gefahr der Untertherapie einer übersehenen und weiter fortgeschrittenen neoplastischen Läsion. Diese würde zur Verzögerung der kurativen Therapie führen und möglicherweise mit einer Verschlechterung der Langzeitprognose einher gehen.

Empfehlung 4.13a (modifiziert 2022)

Ablative Therapieverfahren sollen in der Primärtherapie von HGD und mukosalen Karzinomen nicht eingesetzt werden, da kein histologisches Staging erfolgt.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.13b (modifiziert 2022)

Eine endoskopisch nicht sichtbare, aber histologisch gesicherte HGD und/oder ein Adenokarzinom sollte zur Zweituntersuchung in einer endoskopischen Abteilung mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen des oberen GI-Trakts vorgestellt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Alle ablativen Therapieverfahren haben unabhängig von der Methode den Nachteil, dass es zu einer Destruktion der Dysplasie kommt und ein histologisches Staging somit nicht möglich ist. Da kein Verfahren existiert, mit dem prätherapeutisch sämtliche o.g. Risikofaktoren erfasst werden können, welche möglicherweise die Empfehlung einer Ösophagusresektion nach sich ziehen würden, sollen ablativ Verfahren bei HGD und Adenokarzinomen nicht als erstes Verfahren durchgeführt werden^{450, 451}. Eine Ausnahme ist das Vorliegen einer histologisch vom zweitbegutachtenden Pathologen bestätigten HGD und dem wiederholt negativen Versuch der Lokalisation durch ein erfahrenes Zentrum mit hoher Expertise in der endoskopischen Diagnostik und Therapie von frühen Dysplasien im oberen GI-Trakt^{449, 451, 452}. In einem derartigen Fall ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass eine weiter fortgeschrittene Dysplasie vorliegt, so dass das Risiko der Untertherapie kaum gegeben ist. Hier ist die RFA die Therapie der Wahl^{452, 453}. Alternativ kann bei zungenförmigem Barrett-Ösophagus eine komplette ER der Barrett-Zunge erfolgen^{435, 454}. Hiermit wäre eine sowohl suffiziente Therapie als auch die histologische Korrelation mit Staging gewährleistet.

Empfehlung 4.14 (neu 2022)

Das Ziel der Ablation ist die vollständige Entfernung der gesamten Barrett-Mukosa im tubulären Ösophagus und an der Z-Linie. Dies sollte bioptisch mithilfe von Quadranten-Biopsien nachgewiesen werden.

[Empfehlung, Starker Konsens]

Kommentar:

Nach erfolgreicher Resektion von allen sichtbaren Dysplasien im Barrett-Ösophagus soll der residuelle nicht neoplastische Barrett-Ösophagus abladiert werden.

Nach erfolgreicher ER von HGD und Barrett-Adenofrühkarzinomen kommt es zu Rezidiven und metachronen Dysplasie bis 30%, wenn die Barrett-Schleimhaut nicht vollständig abladiert wird. In einer

Meta-Analyse von 18 Studien mit 3802 Patienten Eine komplette Ablation der Barrett-Schleimhaut gelang bei 78% der Patienten, eine komplette Remission der Dysplasien wurde in 91% erreicht ⁴⁵⁵. Ein Rezidiv der Barrett-Schleimhaut wurde bei 13% der Patienten beobachtet. Die häufigste Komplikation war eine Ösophagusstenose bei 5% der Fälle. In einer großen multizentrischen, prospektiven europäischen Kohortenstudie wurde bei 132 Patienten mit HGIN und Barrett-Adenofrükarzinom das Zweistufen-Konzept mit ER gefolgt von RFA untersucht: In der per-protocol-Analyse wurde bei 98% eine komplette Remission der Dysplasie und bei 93% der Barrett-Schleimhaut erreicht ⁴²⁷.

Für die Ablation stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Das Ablationsverfahren mit der besten Evidenz ist die Radiofrequenzablation. Hier existiert eine Vielzahl an prospektiven und teils randomisierten Studien, welche die Effektivität und Sicherheit der RFA belegen. Es existiert ein Ballonkatheter, mit dem längere zirkuläre Barrettsegmente ablatiert werden können. Wichtig anzumerken ist, dass bei dem aktuell verfügbaren selbstmessenden Ballonkatheter (Barrx™-360-Express-RFA-Ballonkatheter) nach dem ersten Ablationsvorgang die ablatierte Mukosa mit einer weichen Aufsatzkappe und mit Spülen gesäubert werden muss, bevor der zweite Ablationsschritt erfolgt. Zwei Ablationen ohne den Zwischenschritt der Reinigung führt zu einer deutlich erhöhten Stenoserate. Bei der Verwendung des fokalen Katheters (Barrx™-90) kann auch eine 3-malige Ablation ohne Zwischenschritt als Alternative zu der Standardvariante mit zweimaliger Ablation, Reinigung gefolgt von einer nochmaligen zweimaligen Ablation, durchgeführt werden. Neben dem Ablationsballon existieren zusätzlich fokale Ablationskatheter, die vor allem bei der Ablation von zungenförmigen oder inselförmigen Barrett-Arealen eingesetzt werden. Bei Einsatz dieser fokalen Ablationskatheter (v.a. HALO 90) sollte immer eine Ablation der Neo-Z-Linie erfolgen, da dort häufig residuelle Barrett-Schleimhaut zu finden ist und es hier auch am häufigsten zu neoplastischen Rezidiven kommt.

Als weiteres Ablationsverfahren steht die Argon-Plasma-Coagulation (APC) zur Verfügung. Dies APC kann konventionell ohne vorherige Unterspritzung der Mukosa oder als Hybrid-APC mit Unterspritzung eingesetzt werden ⁴⁵⁶. In einer multizentrischen prospektiven randomisierten Studie aus den UK waren RFA und APC gleich effektiv und wiesen eine vergleichbare Komplikationsrate auf (Stenosen 8%). Die RFA war patientenbezogen mit 27500US\$ Mehrkosten im Vergleich zur APC deutlich teurer ⁴⁵⁷.

Die Kryotherapie wird in den USA und auch in Europa im Rahmen von Studien als alternatives Ablationsverfahren erfolgreich eingesetzt, ist aber in Europa bislang noch nicht verfügbar und zugelassen ⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰.

Die komplette radikale ER des gesamten Barrett-Ösophagus ist ebenfalls eine Möglichkeit der kompletten Entfernung der Dysplasie und der Barrett-Schleimhaut. Dieses Verfahren geht allerdings mit einer nicht zu tolerierenden hohen Stenoserate von bis zu 88% einher ^{454, 461, 462}. In einer Meta-Analyse von 20 Studien zeigte sich die fokale ER gefolgt von RFA als gleich effektiv wie die komplette ER der Barrett-Schleimhaut, jedoch deutlich sicherer ⁴⁶².

Das Ziel der Ablation soll die vollständige Entfernung der gesamten Zylinderepithelmetaplasie im tubulären Ösophagus darstellen. Die vollständige Entfernung sollte mittels hochauflösender Videoendoskopie und chromoendoskopisch bestätigt werden. Außerdem sollen 4-Quadranten-Biopsien an der Kardia (definiert als der Bereich am proximalen Ende der Magen-/Kardialfalten) erfolgen, um residuelle Barrett-Schleimhaut auszuschließen.

Die Ablationstherapien sollen alle 2-3 Monate durchgeführt werden. Nach jeder endoskopischen Therapie soll eine hochdosierte Therapie mit Protonenpumpenhemmern (2x1 Standarddosis/Tag) bis zur nächsten Vorstellung des Patienten erfolgen. Zusätzlich kann eine Hinzugabe von H₂-Blockern, Alginaten oder Sucralfat die Abheilung erleichtern.

Eine Fortsetzung der Ablation sollte nur im Falle einer kompletten Abheilung des Ablationsareals nach vorangegangener Therapie erfolgen. Entzündliche Veränderungen oder Ulcerationen stellen eine Kontraindikation für eine Fortsetzung der Ablationstherapie dar. Vor jeder Ablationstherapie ist eine sorgfältige Inspektion der residuellen Barrett-Schleimhaut zur Detektion suspekter Areale von entscheidender Bedeutung. Hier sollte besonderes Augenmerk auf noduläre oder eingesenkte Läsionen gelegt werden. Suspekter Areale sollten biopsiert werden und im Falle des Nachweises einer Dysplasie sollte eine endoskopische Resektion erfolgen.

Empfehlung 4.15 (modifiziert 2022)

Nach erfolgreicher endoskopischer Resektion und Rest-Barrettablation sollten Kontrollendoskopien nach 3, 6 und 12 Monaten, dann jährlich erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Auch nach ER und kompletter Ablation der Barrettmukosa kommt es zu Rezidiven von Barrett-Mukosa und -Dysplasien⁴⁶³⁻⁴⁶⁵. Da diese Rezidive oftmals einer erneuten endoskopischen Therapie zugänglich sind, sollten auch nach kompletter Ablation der Barrettmukosa Kontroll-Endoskopien in regelmäßigen Abständen erfolgen. Die häufigsten Rezidive treten im ersten Jahr auf. Aus diesem Grund ist in diesem Zeitraum eine engmaschige Überwachung sinnvoll. In einer großen Studie, bei der die Patienten der US- und UK-RFA-Registers zusammengefasst wurden, konnte in einer komplexen statistischen Berechnung gezeigt werden, dass die optimalen Überwachungsabstände bei 3, 6 und 12 Monaten im ersten Jahr und dann jährlich liegen⁴⁶⁶. Risikofaktoren für ein Rezidiv waren die ursprüngliche Länge des Barrett-Ösophagus vor Therapie und der Grad der Dysplasie (LGD vs. Adenokarzinom).

Empfehlung 4.16 (neu 2022)

Bei Verdacht auf Submukosainfiltration sollte eine endoskopische Submukosadisektion als Alternative zur Ösophagusresektion durchgeführt werden. Liegt eine low risk Situation (pT1 und sm1; <500 µm, L0, V0, G1/2, R0) vor, ist die endoskopische Resektion als kurativ zu betrachten.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Infiltrationstiefe des Barrettkarzinoms ist entscheidend für den Befall von Lymphknoten⁴⁶⁷. Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit mukosalem Barrettkarzinom ohne Vorhandensein von Risikokriterien wie schlechter Differenzierungsgrad (G3) und Lymphgefäßinfiltration (L1) sind eine Rarität, so dass eine endoskopische Resektion die Therapie der Wahl darstellt. Bei Infiltration der

Submukosa steigt die Rate von Lymphknotenmetastasen deutlich an. Mit zunehmender Infiltrationstiefe steigt das Risiko. Die Submukosa wird zur Beurteilung der Tiefeninfiltration in Drittel eingeteilt (T1sm1-3). Zusätzlich wird die Tumordinfiltrationstiefe in Micrometer gemessen. Bei Vorliegen eines Adenokarzinoms mit oberflächlicher Submukosainfiltration Tsm1; <500 µm und ohne weitere Risikofaktoren (L0, V0, G1/2, <20 mm, keine Ulceration) ist das Risiko für eine lymphogene Metastasierung sehr gering. Manner et al. behandelten 66 Patienten mit low-risk Läsionen (Infiltration sm1, L0, V0, G1/2, keine Ulceration). Eine komplette Remission konnte bei 53 Patienten erzielt werden. Nach einem mittleren follow-up von 47+29,1 Monaten lag die geschätzte 5-Jahresüberlebensrate bei 84%⁴⁴⁰. Es trat lediglich bei einem Patienten eine Lymphknotenmetastase im Überwachungszeitraum auf, somit lag das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung bei unter 2%. Retrospektive Arbeiten anderer Arbeitsgruppen konnten das niedrige Lymphknotenmetastasierungsrisiko von Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration bestätigen^{468, 469}. Die Überwachungsintervalle sollten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich mit Endoskopie und Endosonographie, anschließend halbjährlich sein. Als Ausgangsuntersuchung und nach 6 und 12 Monaten sollte ein CT-Thorax und Oberbauch durchgeführt werden. Die zusätzliche Durchführung eines PET-CT kann erwogen werden.

Empfehlung 4.17 (neu 2022)

Rezidiv-Dysplasien können erneut endoskopisch behandelt werden.

[Empfehlung offen, Konsens]

Kommentar:

Rezidive der Barrett-Schleimhaut nach kompletter Ablation treten während des Follow-up in 8-10% pro Patienten-Jahr auf⁴⁷⁰⁻⁴⁷². Diese Rezidiv-Barrett-Schleimhaut wird vor allem in den ersten Jahren des Follow-up gefunden. Diese sollte wieder mit RFA oder APC ablatiert werden.

Rezidiv-Dysplasien können ebenfalls während des Follow-up auftreten und werden vor allem an der Kardia detektiert. Diese sollten mittels fokaler endoskopischer Resektion therapiert werden (ER oder ESD).

Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidives sind der Grad der initialen Dysplasie vor Therapie und die Länge des Barrett-Ösophagus (höheres Rezidivrisiko bei längerem Barrett-Segment). Des Weiteren treten bei Patienten, die in einem erfahrenen Barrett-Zentrum mit mehr als 10 Ablationen pro Jahr behandelt werden signifikant weniger Rezidive auf, als in Kliniken mit 3 oder weniger Ablationsbehandlungen pro Jahr (HR, 0,19;95% CI, 0,05–0,68)⁴⁷³.

Empfehlung 4.18 (neu 2022)

Eine Zylinderepithelmetaplasie <10mm an der Z-Linie gilt nicht als Barrett-Ösophagus. Bei fehlenden mukosalen Auffälligkeiten sollen bei Erwachsenen keine Überwachungen erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.19 (modifiziert 2022)

In Abhängigkeit vom Vorhandensein von intraepithelialen Dysplasien werden folgende Überwachungsintervalle empfohlen:

1. Keine intraepitheliale Dysplasie: Kontrolle nach 1 Jahr, bei Bestätigung sollte in Abhängigkeit weiterer Risikofaktoren (Barrett-Länge, männliches Geschlecht, Rauchen) alle 3-5 Jahre eine Kontroll-ÖGD erfolgen;
2. Leichtgradige Dysplasie: falls sichtbare Läsion ER, sonst RFA; alternativ kann eine Überwachung im 1. Jahr halbjährlich, dann jährlich erfolgen
3. Hochgradige Dysplasie: endoskopische Therapie empfohlen.

[Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Die Überwachung scheint für alle Patienten sinnvoll, bei denen eine operative oder endoskopische Therapie im Falle der Entdeckung eines Tumors möglich ist.

Das Risiko einer malignen Progression eines nicht dysplastischen Barrett-Ösophagus hat sich in den letzten Jahren in den meisten Studien als gering herausgestellt. Hvid-Jensen et al.⁸³ hat die Inzidenz mit 0,12% und Desai et al.⁴¹³ mit 0,33% bzw. 0,19% für den Short-Segment Barrett veranschlagt. Auch neuere Studien zeigen die Inzidenz in diesem Bereich^{474, 475}.

Die Überwachungsintervalle orientieren sich ausschließlich am Vorhandensein von Dysplasien. Risikofaktoren für die Entwicklung einer HGDN oder eines Barrett-Adenokarzinoms waren in einer Analyse von knapp 3000 Patienten aus einer US-amerikanischen und Europäischen Datenbank die Länge des Barrett-Ösophagus, männliches Geschlecht, Rauchen und das Vorhandensein einer LGD⁴⁷⁶. Die Autoren entwickelten einen Punkte-Score mit dem das Risiko für die Entstehung einer HGD oder eines Barrett-Adenokarzinoms berechnet werden kann. Das Progressionsrisiko lag in der Niedrig-Risiko-Gruppe bei 0,5%, in der intermediären Risiko-Gruppe bei 4,6% und in der Hoch-Risiko-Gruppe bei 12,3% jährlich. In einer anderen Analyse einer großen Kohorte mit Barrett-Ösophagus wurden hohes Alter >70 Jahre, männliches Geschlecht, Barrett-Länge >3cm, fehlende Einnahme von PPI und Soorösophagitis in der Anamnese als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysplasie und eines Barrett-Adenokarzinoms identifiziert. Eine Meta-Analyse von 20 Studien mit knapp 75.000 Patienten konnte ebenfalls die bereits erwähnten Risikofaktoren höheres Alter, Länge des Barrett-Ösophagus, männliches Geschlecht, Rauchen und das Vorliegen einer LGD bestätigen.

Zusammenfassend scheinen vor allem die Länge des Barrett-Ösophagus, männliches Geschlecht, höheres Alter und Rauchen relevante Risikofaktoren für die Entstehung einer HGD oder eines Barrett-Adenokarzinoms darzustellen. Dies sollte bei der Planung der Kontroll-Endoskopien berücksichtigt werden. Allerdings sollte bei zunehmendem Alter eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, ob eine endoskopische Überwachung noch sinnvoll ist.

Obwohl bislang keine kontrollierte prospektive Studie existiert, die eine regelmäßige endoskopische Überwachung beim Barrettösophagus belegt⁴⁷⁷⁻⁴⁸², empfehlen alle internationalen Leitlinien eine endoskopische Überwachung⁴²⁹. In einer Meta-Analyse von Copidilly et al. zeigte sich, dass eine regelmäßige endoskopische Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus zu einer Diagnose der Barrett-Adenokarzinoms in einem früheren Stadium und zu einer Reduktion der Gesamt-Mortalität und

der Barrett-Adenokarzinom-bezogenen Mortalität führt. Die Ergebnisse sind jedoch auch nach Aussage der Autoren mit Vorsicht zu interpretieren, da in den meisten eingeschlossenen Studien ein relevanter Bias vorliegt.

Bei Vorliegen einer LGD können entweder eine RFA oder regelmäßige Kontroll-Endoskopien erfolgen. Wird bei einem Patienten eine HGIN diagnostiziert gilt dasselbe Vorgehen wie bei einem mukosalem Barrett-Adenokarzinom. Bei lokalisierbarer HGD sollte eine ER erfolgen. Das Vorhandensein einer hochgradigen Dysplasie ist in etwa 40% mit dem Vorhandensein von nicht sichtbaren Karzinomen assoziiert ⁴⁸³. Außerdem zeigte Weston an 15 Patienten mit unifokalen hochgradigen Dysplasie, dass es im Verlauf von 3 Jahren in 53,3% zu einem Progress (multifokale hochgradige Dysplasie/Karzinom) kommt ⁴⁸⁴. Treten hochgradige Dysplasien multifokal auf, so ist das Karzinomrisiko zusätzlich erhöht ⁴⁸⁵.

5 Leitlinie – Eosinophile Ösophagitis - Epidemiologie, Diagnostik, Therapie

Definition 5.1 (neu 2022)

Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre, die durch Symptome der ösophagealen Dysfunktion und histologisch durch eine eosinophilen-prädominante Inflammation gekennzeichnet ist. Andere systemische und/ oder lokale Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie sollten ausgeschlossen werden.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die erste internationale Leitlinie zur EoE erschien im Jahr 2007⁴⁸⁶. In der 2011 publizierten, aktualisierten Fassung wurde die EoE als eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre definiert, die durch Symptome der ösophagealen Dysfunktion und histologisch durch eine eosinophilen-prädominante Inflammation gekennzeichnet ist⁴⁸⁷. Diese Definition wurde in der Folge durch amerikanische und europäische Leitlinien unverändert übernommen⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰. Per Definition müssen andere systemische und lokale Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie berücksichtigt werden (*Tabelle 8*). Das in den früheren Leitlinien⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁹ geforderte differentialdiagnostische Kriterium der PPI-responsiven Eosinophilie (PPI-REE) wurde in den neueren Leitlinien^{490, 491} eliminiert, da sich die PPI-REE und die EoE weder klinisch noch endoskopisch, histologisch oder genetisch unterscheiden lassen, und somit die PPI-REE heute als Subphänotyp der EoE betrachtet wird^{491, 492}.

Tabelle 8: Mögliche Differentialdiagnosen der ösophagealen Eosinophilie

- Gastroösophageale Refluxkrankheit
- Eosinophile Gastritis/Gastroenteritis/Kolitis mit ösophagealer Beteiligung
- Achalasie oder andere primäre Motilitätsstörungen des Ösophagus
- Hypereosinophilensyndrom
- Morbus Crohn mit Ösophagusbeteiligung
- Infektionen (fungal, viral, parasitär)
- Medikamentenhypersensitivität
- Pillenösophagitis
- Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- Hauterkrankungen mit Ösophagusbeteiligung (Pemphigus, Lichen)
- Pseudodivertikulose

Statement 5.2 (neu 2022)

EoE und GERD sind unterschiedliche Entitäten, die unabhängig voneinander koexistieren oder sich bidirektional beeinflussen können.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die GERD und die EoE sind die häufigsten Erkrankungen der Speiseröhre, die sich epidemiologisch nicht gegenseitig ausschließen und daher statistisch betrachtet auch koexistieren können, ohne sich gegenseitig zu beeinflussen. Es gibt allerdings auch Hinweise für mögliche komplexe, bidirektionale Interaktionen beider Erkrankungen ⁴⁹³. So könnte die GERD über eine Störung der mukosalen Integrität zu einer verstärkten transepithelialen Allergen-Permeabilität mit nachfolgender allergener Immunaktivierung eine Bedeutung in der Pathogenese der EoE haben ⁴⁹⁴. Weiterhin wurde gezeigt, dass EoE-Patienten häufiger als gesunde Kontrollen eine Säurehypersensitivität aufweisen, die Folge einer Störung der mukosalen Integrität des Ösophagus sein kann ⁴⁹⁵. Andererseits kann die EoE mit einer Reihe von strukturellen und funktionellen Störungen des Ösophagus einhergehen, die ihrerseits gastroösophagealen Reflux begünstigen können ^{496, 497}.

Statement 5.3 (neu 2022)

Die Inzidenz und Prävalenz der EoE ist gestiegen und regional unterschiedlich. Die Inzidenz beträgt im Mittel bei Erwachsenen 7,7 und bei Kindern 6,6 pro 100.000 Einwohner. Die Prävalenz beträgt im Mittel 34,4 pro 100.000 Einwohner

[Starker Konsens]

Kommentar:

Seit der Erstbeschreibung in den frühen 1990er Jahren ^{498, 499} hat sich die EoE von einer kasuistisch beschriebenen Rarität zu einer der häufigsten entzündlichen Erkrankungen der Speiseröhre entwickelt. Epidemiologische Studien aus Europa und Nordamerika haben gezeigt, dass die Inzidenz und Prävalenz der EoE in den letzten 2 Dekaden deutlich gestiegen ist ⁵⁰⁰. Aus Deutschland gibt es keine epidemiologischen Daten. Allerdings haben registerbasierte Studien aus den benachbarten Ländern Schweiz, Dänemark und Niederlande gezeigt, dass die Inzidenzen der EoE seit Mitte der 1990er Jahre um das ca. 20-fache gestiegen sind, wobei die Endoskopie- und die Ösophagusbiopsieraten in diesem Zeitraum nur geringfügig gestiegen sind ⁵⁰¹⁻⁵⁰³. In einer aktuellen Metaanalyse wurden basierend auf insgesamt 29 epidemiologischen Studien gepoolte Inzidenzraten von 7,7 bzw. 6,6 pro 100.000 Personenjahre für Erwachsene und Kindern beschrieben ⁵⁰⁴. Die gepoolte Prävalenz betrug 34,4 pro 100.000 Einwohner und war für Erwachsene höher als für Kinder (42,2 versus 34). Über die Zeit betrachtet stiegen die publizierten Prävalenzraten signifikant um das etwa 4-fache an (von 15,4 auf 63,2, $p=0,011$).

In populationsbasierten Studien bzw. nicht-selektionierten Endoskopie-Kohorten lag die Häufigkeit der EoE zwischen 4,8 und 7,3% ⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷. Bei Patienten, die primär wegen Dysphagie endoskopiert wurden, betragen die Prävalenzraten von 10 bis 25% ^{500, 508}. Als prädiktive Faktoren wurden Asthma, männliches Geschlecht und typische endoskopische Veränderungen beschrieben ⁵⁰⁸. Zur Prävalenz der EoE bei Patienten mit Bolusobstruktionen hat eine Metaanalyse von 14 Studien ergeben, dass in der Hälfte der Fälle (54%), bei denen Ösophagusbiopsien entnommen wurden, eine EoE als Ursache der Bolusobstruktion gesichert wurde ⁵⁰⁹. In neueren Studien aus den USA, Australien

und Skandinavien mit insgesamt über 700 Patienten war in 16% bis 33% der Fälle eine EoE ursächlich für die akute Bolusobstruktion ⁵¹⁰⁻⁵¹³. In einer retrospektiven Analyse aus einem pädiatrischen Tertiärzentrum in den USA wurde bei 26 von 35 Kindern (74%) eine EoE als Ursache der akuten Bolusobstruktion identifiziert ⁵¹⁴.

Die EoE kann sich in jedem Lebensalter manifestieren und wird am häufigsten in der dritten und vierten Lebensdekade diagnostiziert ^{33, 515}. Bei Kindern ist das Manifestationsalter zweigipflig. Ein erster Manifestationsgipfel findet sich in den ersten drei Lebensjahren, der zweite liegt im jugendlichen Alter. Das männliche Geschlecht hat ein zwei- bis dreifaches Risiko an einer EoE zu erkranken ⁵⁰⁰.

Mögliche Risikofaktoren

Personen mit atopischen Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko eine EoE zu entwickeln ⁵¹⁶. Die Prävalenz atopischer Begleiterkrankungen, z.B. allergische Rhinitis, Asthma, atopische Dermatitis) ist bei EoE-Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung und liegt bei Erwachsenen zwischen 28-86% und bei Kindern zwischen 42-96% ⁵¹⁷. Postuliert wird, dass die EoE vor allem durch Nahrungsallergene aber auch Aeroallergenen induziert wird und durch Th₂ Helferzellen vermittelt wird ⁵¹⁸. Zudem wurde gezeigt, dass die EoE, die atopische Dermatitis und das allergische Asthma bronchiale ein ähnliches Muster krankheitsspezifischer Transkripte teilen, was die gemeinsame molekulare Ätiologie hervorhebt ⁵¹⁹. *De novo* Entstehungen einer EoE nach oraler Immuntherapie (OIT) bei Kindern und Erwachsenen mit atopischer Diathese wurden beschrieben ^{520, 521}. In einer 2014 publizierten, systematischen Literaturübersicht wurden 15 Publikationen ausgewertet und eine Prävalenz einer *de novo* EoE nach OIT mit 2,7 % angegeben ⁵²². In aktuellen Leitlinien der kanadischen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (CSACI) wurde daher die EoE als relative Kontraindikation für eine orale Immuntherapie aufgeführt ⁵²³.

Bei der EoE sind eine familiäre Häufung und eine genetische Prädisposition beschrieben ^{524, 525}. Männliche Verwandte 1. Grades haben ein bis zu 64-faches erhöhtes Risiko eine EoE zu entwickeln ⁵²⁴. Ein- und zweieiige Zwillinge waren in 41% bzw. 22% der Fälle an einer EoE erkrankt. Darüber hinaus konnten genetische Polymorphismen für die EoE identifiziert werden, die Überlappungen mit assoziierten Genloci anderer atopischer Erkrankungen aufweisen, z.B. TSLP (Thymus-Stroma-Lymphopoietin), CCL26 (Eotaxin-3) Filaggrin (FLG), Desmoglein (DSG1), und CAPN14 ^{519, 526}.

Statement 5.4 (neu 2022)

Die unbehandelte EoE geht in der Regel mit einer chronisch-persistierenden Entzündung einher, die zu einem Umbau des Ösophagus mit Strikturen und Funktionsstörungen führen kann.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Eine erste prospektive Studie zum natürlichen Verlauf der EoE an 30 Patienten mit einer Nachverfolgung von bis zu 11,5 Jahren (im Mittel 7,2 Jahre) ohne Steroidbehandlung hat in 23% eine Zunahme und in 37% der Fälle eine Besserung der Dysphagie gezeigt ⁵²⁷. Allerdings wurden bei 11 Patienten Dilatationen durchgeführt, was den Symptomverlauf positiv beeinflusst haben dürfte.

Histologisch zeigte sich im Verlauf eine Abnahme der Dichte der eosinophilen Infiltration, jedoch eine Zunahme der Fibrosierung bei 6 von 7 untersuchten Fällen. In einer retrospektiven Studie mit 200 Patienten der Schweizer EoE-Kohorte konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Latenz der Diagnosestellung die Rate an ösophagealen Strikturen bei der Indexendoskopie zunimmt⁵²⁸. Wurde die Diagnose innerhalb von 2 Jahren nach Symptombeginn gestellt, fanden sich ösophageale Stenosen in 47% der Fälle. Wurde die Diagnose erst nach mehr als 20 Jahren seit Symptombeginn gestellt, stieg die Strikturrate auf 88%. In der bis dato größten Kohortenstudie mit 721 Patienten (davon 117 Kinder) aus den Niederlanden wurde gezeigt, dass die Rate endoskopischer Fibrosezeichen zum Zeitpunkt der Diagnose bei Erwachsenen (76%) signifikant höher war als Kindern (39%)⁵²⁹. Betrug die Zeit bis zur Diagnose maximal 2 Jahre, lag die Rate von Fibrosezeichen in der Indexendoskopie bei 54%. Die Rate hochgradiger Strikturen und Bolusobstruktionen lag bei 19% und 24%. Bei einer Diagnoseverzögerung von 21 Jahren oder länger, stiegen diese Raten auf 52% und 57%. Basierend auf diesen Daten wurde ein Progressionsrisiko von 9% pro Jahr bei nicht behandelter Erkrankung berechnet⁵²⁹.

Vergleichbare Untersuchungen aus den USA kamen zu ähnlichen Ergebnissen^{530, 531}.

In einer manometrischen Studie konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme ösophagealer Motilitätsstörungen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer festgestellt werden (0-5 Jahre: 36%; ≥16 Jahre 83%)⁴⁹⁶.

Der chronisch-rezidivierende Charakter der EoE wird auch durch die Verläufe der mit Placebo behandelten Patienten in prospektiven Therapiestudien gestützt. In einer ersten Remissionserhaltungsstudie aus der Schweiz trat bei den mit Placebo behandelten Patienten nach einem Jahr in 71% der Fälle ein Rezidiv auf⁵³². Eine prospektive Beobachtungsstudie aus den USA zeigte, dass innerhalb eines Jahres nach initialer Steroidbehandlung in 57% ein symptomatisches Rezidiv auftrat, das in 78% dieser Fälle auch mit einem histologischen Rezidiv einherging⁵³³. In einer großen europäischen Multicenterstudie kam es innerhalb eines Jahres unter Placebo-Behandlung in 60% der Fälle zu einem klinischen Rezidiv, in 60% der Fälle zu einer endoskopischen Progression und in über 90% der Fälle zu einem histologischen Rezidiv⁵³⁴.

In der Pädiatrie werden Studien zum Langzeitverlauf der EoE dadurch kompliziert, dass die Symptome im Kindesalter häufig unspezifisch sind und sich das klinische Bild erst in der Adoleszenz in Richtung einer dominanten Dysphagie entwickelt. Insofern ist das Auftreten neuer dysphagischer Beschwerden im Verlauf von 6 Jahren bei 24 unbehandelten Kindern nicht zwingend ein Hinweis auf eine Progression der Erkrankung⁵³⁵. Allerdings weisen weitere Befunde auf einen ähnlichen natürlichen Verlauf hin. Die eosinophile Infiltration blieb über den Zeitraum unverändert⁵³⁵ oder nahm sogar zu⁵³⁶, wobei eine zunehmende eosinophile Infiltration der Ösophagasmukosa ein Marker für die Zunahme bzw. das erstmalige Auftreten einer Dysphagie waren. Andererseits gibt es auch günstige Berichte über eine Regression von Symptomen nach Therapie beim Übergang zum Erwachsenenalter⁵³⁷.

Statement 5.5 (neu 2022)

Die häufigsten Symptome bei Jugendlichen und Erwachsenen sind Dysphagie und Bolusobstruktion. Bei Kleinkindern und Kindern sind Refluxsymptome, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Nahrungsverweigerung und Wachstumsstörungen am häufigsten.

[Starker Konsens]**Kommentar:**

Die klinische Präsentation der EoE ist bei Kindern und Erwachsenen sehr unterschiedlich⁵³⁸. Bei Jugendlichen und Erwachsenen dominieren die Dysphagie (70–80%) und die Bolusimpaktion (33–54%)^{539, 540}, aber auch retrosternales Brennen ist ein häufiges Begleitsymptom. Bei Säuglingen und Kleinkindern finden sich häufig unspezifische Symptome, wie Reflux-ähnliche Beschwerden mit Erbrechen (27 %), Übelkeit (27 %), Nahrungsverweigerung (14%) oder Gedeihstörung. Dysphagie (28%) und Bolusobstruktionen (7%) treten ebenso auf⁵³⁹⁻⁵⁴¹. Bei der klinischen Evaluation ist vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen zu beachten, dass Patienten nicht selten im Krankheitsverlauf Adaptationsstrategien entwickeln und ihr Essverhalten verändern, um Symptome zu vermeiden, was auch zu einer Diagnoseverzögerung führen kann⁵⁴². So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit aktiver EoE beim Verzehr einer Standardmahlzeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant häufiger kauen, signifikant mehr Flüssigkeit zu sich nehmen und signifikant mehr Zeit für den vollständigen Verzehr benötigen⁵⁴³. Daher sollten bei der klinischen Evaluation auch gezielte Fragen bezüglich des Essverhaltens oder Vermeidungsstrategien gestellt werden, um die klinische Krankheitsaktivität besser zu erfassen⁵⁴².

Ein weiterer, erst kürzlich beschriebener Symptomkomplex ist die unmittelbare nahrungsmittelinduzierte Response des Ösophagus (Food-induced immediate response of the esophagus (FIRE)). Es beschreibt ein unangenehmes bzw. schmerzhaftes Empfinden, unabhängig von der Dysphagie, das unmittelbar nach dem Kontakt spezifischer Nahrungsmittel mit der Ösophagusschleimhaut auftritt. In einer großen Umfrage unter 57 EoE-Experten und 368 EoE-Patienten gaben 90% der Experten und 40% der Patienten an, den FIRE-Symptomkomplex beobachtet zu haben⁵⁴⁴. Die häufigsten Trigger für FIRE-Symptome waren frische Früchte, Gemüse und Wein. Bei männlichen Patienten mit FIRE-Symptomen waren endoskopische Bolusentfernungen häufiger.

Statement 5.6 (neu 2022)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Kindern und Erwachsenen mit aktiver EoE relevant reduziert.

[Starker Konsens]**Kommentar:**

Der chronische Verlauf, die eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten und die Notwendigkeit engmaschiger klinischer und endoskopisch-histologischer Verlaufskontrollen wirkt sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, health related quality of life) bei Kindern und Erwachsenen aus^{545, 546}. Dies zieht psychologische und soziale Folgen nach sich⁵⁴⁵. Ganz wesentlich bestimmen die Bolus- und Erstickungsangst sowie die allgemeine Belastung der Erkrankung die HRQOL bei erwachsenen und pädiatrischen EoE-Patienten^{545, 547, 548}. Wie zu erwarten, korreliert die Symptomschwere stark mit dem HRQOL^{545, 547-549}. Zwar verbessern die verfügbaren Behandlungsoptionen (z.B. topische Kortikosteroide) signifikant den HRQOL, andererseits haben zu

restriktive Diätformen wie die 6FED oder die Elementarnahrung wiederum einen negativen Einfluss auf den HRQoL^{545, 547-549}. Die EoE ist darüber hinaus mit Angstzuständen und Depressionen assoziiert^{545, 547-549}. Eine retrospektive Untersuchung bei Kindern zeigt, dass 2/3 des untersuchten Kollektivs psychosoziale Belastungen entwickeln, darunter soziale Probleme (64%), Angstzustände (41%), Schlafstörungen (33%), Depressionen (28%) und Schulprobleme in 26% der Fälle⁵⁴⁷. Bei Erwachsenen stellen wiederholte Bolusobstruktionen, diätetische Maßnahmen und die Persistenz der mit der EoE einhergehenden Beschwerden die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Verringerung des HRQOL dar⁵⁴⁹. Dies kann zu einer verfestigten restriktiven Nahrungsmittelaufnahme und zu lebensmittelspezifischen Ängsten führen. In einer aktuellen Studie wurde in einer Kohorte erwachsener EoE-Patienten retrospektiv die Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten untersucht⁵⁵⁰. Es wiesen 31% der Patienten mindestens eine psychiatrische Behandlungsindikation oder neuropsychiatrische Komorbidität auf, bei 12% des Kollektivs wurde die Diagnose einer Depression gestellt, gefolgt von Angstzuständen (9,3%). In einer anderen Studie wurde der Hospital Anxiety and Depression Scale 8 (HADS-8), ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von depressiven Symptomen und Angstsymptomen, auf eine Kohorte spanischer EoE-Patienten angewendet. Die Ergebnisse zeigten, dass 31,1% bzw. 9,8% unter Angstzuständen und Depressionen leiden⁵⁵¹. Studien zu Angstzuständen bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass insbesondere Jugendliche im Alter von 11-17 LJ mit EoE im Vergleich zur gesunden Population häufiger Angstsymptome und Depressionen aufweisen⁵⁵².

Statement 5.7 (neu 2022)

Die häufigsten endoskopischen Befunde der EoE sind weißliche Exsudate, Längsfurchen, Schleimhautödem, fixierte Ringe, ein kleinkalibriger Ösophagus und Strikturen. Diese können allein oder in Kombination auftreten.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Die EoE geht meist mit endoskopisch sichtbaren strukturellen Veränderungen der Speiseröhre einher. Während weißliche Exsudate (entsprechen eosinophilen Mikroabszessen), Längsfurchen und ein Schleimhautödem Zeichen der akuten Entzündung sind, spiegeln eine fixierte Ringbildung (sog. Trachealisierung der Speiseröhre), ein kleinkalibriger Ösophagus und Strikturen ein chronisches Fibroestadium wider^{530, 553}. Oftmals lassen sich zudem bei der Endoskoppassage eine starke Vulnerabilität der Ösophagusschleimhaut („crepes-paper-sign“) sowie ein harter Widerstand bei der Biopsieentnahme („tug sign“) beobachten^{554, 555}. Bei Erwachsenen sind am häufigsten Längsfurchen (80%), Ringe (64%), ein kleinkalibriger Ösophagus (28%), weißliche Exsudate (16%) und Strikturen (12%) zu finden⁵⁵⁶, während eine retrospektive Studie bei 381 Kindern am häufigsten das Auftreten von Längsfurchen (41%), einem Normalbefund (32%), weißlichen Exsudaten (15%) und Ringen (12%) beschrieb⁵⁵⁷. Die endoskopischen Befunde können allein vorhanden sein, treten jedoch häufiger in Kombination auf. Wenngleich sie nicht zwingend bei jedem EoE-Patienten vorhanden sein müssen, können sie bei 90% der EoE Patienten detektiert werden. Je besser der Endoskopiker für die EoE geschult ist, desto höher ist die Detektionsrate auffälliger Befunde⁵⁵⁸. Eine Metaanalyse von 2012, welche 4678 EoE-Patienten einschloss, konnte allerdings nur eine unzureichende Assoziation zwischen

endoskopischen Befunden und der Erkrankungsaktivität zeigen ⁵⁵⁸. Somit bleibt sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Verlaufsbeurteilung (z.B. Therapiemonitoring) eine Biopsieentnahme zur histologischen Evaluation obligat ⁴⁹¹.

Empfehlung 5.8 (neu 2022)

Für die endoskopische Befundung der EoE sollte die EREFS-Klassifikation verwendet werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die EREFS-Klassifikation (Akronym für Exsudate, Ringe, Ödem, Furchen und Strikturen) wurde von Hirano et al. 2013 publiziert ⁵⁵⁹. In einer prospektiven Multicenterstudie bei erwachsenen EoE-Patienten wurde für diese Klassifikation eine gute Intra- und Interobserver-Übereinstimmung unter Experten und unerfahrenen Untersuchern gezeigt. In anderen unabhängigen Studien wurde die Validität der EREFS-Klassifikation bei Kinder und Erwachsenen bestätigt ⁵⁶⁰⁻⁵⁶³.

Widersprüchliche Daten wurden allerdings hinsichtlich der Korrelation der EREFS-Klassifikation mit der histologischen und klinischen EoE-Aktivität beschrieben. Die prospektive unizentrische Studie von Dellon et al. konnte eine positive Korrelation aufzeigen ⁵⁶⁰, während von Rhijn et al. keine Assoziation zwischen endoskopischer und histologischer Aktivität fanden ⁵⁶³. Eine spanische prospektive Multicenter-Studie aus dem Jahr 2017 zeigt ebenfalls keine Korrelation zwischen EREFS und Histologie sowie EREFS und Symptomen ⁵⁶⁴.

Mittlerweile konnten jedoch zahlreiche Studien eine parallele Verbesserung der endoskopischen Aktivität anhand der EREFS-Klassifikation sowie histologischer Aktivität nach topischer Steroidtherapie ⁵⁶⁵⁻⁵⁷¹, diätischer Therapie ^{572, 573}, und Antikörpertherapie ^{574, 575}, sowohl bei Kindern ⁵⁶⁹⁻⁵⁷¹ als auch bei Erwachsenen ^{534, 565-568, 572-575} zeigen. Eine vereinfachte EREFS-Klassifikation mit vergleichbar guter Genauigkeit wurde kürzlich von Schoepfer et al. vorgeschlagen ⁵⁷⁶.

Tabelle 9: Modifizierter EREFS-Score [Starker Konsens]

Majorbefunde	
Grad	Ringe
0	Keine
1	Gering (dezent erkennbar)
2	Moderat (deutliche Ringe, Passage mit Standardgastroskop möglich)
3	Schwer (deutliche Ringe, Passage mit Standardgastroskop nicht möglich)
Exsudat	
0	Kein
1	Mild (<= 10 % der ösophagealen Oberfläche)
2	Schwer (> 10 % der ösophagealen Oberfläche)
Furchen	
0	Keine

1	Vorhanden
	Ödem
0	Kein (mukosale Gefäße sichtbar)
1	Vorhanden (mukosale Gefäße nicht oder vermindert sichtbar)
	Striktur
0	Keine
1	Vorhanden
Minorbefunde	
	Krepppapierzeichen (mukosale Lazeration bei Endoskoppassage)
0	Kein
1	Vorhanden

Empfehlung 5.9 (neu 2022)

Mindestens 6 Biopsien sollten aus verschiedenen Abschnitten des Ösophagus entnommen werden, insbesondere aus Regionen mit endoskopischen Auffälligkeiten.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Für die Diagnosestellung und das Monitoring der EoE ist die Entnahme von Stufenbiopsien des Ösophagus zwingend erforderlich. Diese müssen in jedem Fall durchgeführt werden, weil auch ein unauffälliger Endoskopie-Befund eine EoE nicht ausschließt (bei ca. 10% der Erwachsenen und 32% der Kinder) ^{557, 558}. Bei der EoE zeigt die eosinophile Entzündung des Ösophagus ein unregelmäßig verteiltes Befallsmuster; es handelt sich um eine sogenannte „patchy disease“ ⁵⁷⁷⁻⁵⁸¹. Daher wird die diagnostische Sensitivität durch die Entnahme mehrerer Biopsien aus mindestens zwei oder mehr Abschnitten des Ösophagus gesteigert ⁵⁸²⁻⁵⁸⁴. Weiterhin sollten die Biopsien möglichst aus endoskopisch auffälligen Arealen entnommen werden, weil hier die höchste Entzündungsaktivität zu erwarten ist. Insbesondere makroskopisch sichtbare „white plaques“, welche mikroskopischen eosinophilen Mikroabszessen entsprechen ⁵⁸⁵ und longitudinale Furchen ⁵⁸⁶ zeigen eine hohe Dichte an eosinophilen Granulozyten. Bei Erstdiagnose sollten auch immer Biopsien aus Magen und Duodenum entnommen werden, auch wenn fehlende Symptome oder endoskopische Auffälligkeiten das Vorhandensein einer eosinophilen Gastroenteritis unwahrscheinlich machen ^{587, 588}. Einer aktuellen retrospektiven Untersuchung von 93 EoE-Patienten mit typischer klinischer Präsentation zufolge lag der diagnostische Gewinn im Hinblick auf einer relevanten eosinophilen Beteiligung des Magens oder Duodenums bei 3,6 % ⁵⁸⁹.

Statement 5.10 (neu 2022)

Eine Eosinophilenzahl von > 15 pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Standardgröße 0,3 mm²) gilt als diagnostischer Schwellenwert für eine EoE. Die standardmäßig in der Routinediagnostik verwendete Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist für die histologische Evaluation der EoE ausreichend.

[Starker Konsens]**Kommentar:**

Der diagnostische Schwellenwert von >15 pro Gesichtsfeld wurde in der Vergangenheit arbiträr gewählt, um die EoE von anderen entzündlichen Ösophaguserkrankungen und insbesondere von der GERD abzugrenzen⁵⁹⁰⁻⁵⁹². In mehreren Studien wurde für diesen Schwellenwert eine hohe Genauigkeit für die Diagnose einer EoE gezeigt^{593, 594}. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die EoE und die GERD sich nicht gegenseitig ausschließen und in Einzelfällen auch koexistieren können. Daher ist der histologische Befund nur einer von mehreren Bausteinen in der Diagnosesicherung der EoE. Da die Gesichtsfelder von Mikroskopen variieren können, wird empfohlen die Eosinophilenzahl pro 0,3 mm² Gesichtsfeld anzugeben, um eine Standardisierung zu gewährleisten⁴⁹⁰. Zur Beurteilung der Eosinophilenzahlen und der weiteren Parameter ist die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) ausreichend. Zusätzliche Spezialfärbungen oder immunhistochemische Färbungen sind für die Diagnosestellung nicht erforderlich und für differentialdiagnostische Fragestellungen nicht hilfreich. Neben der Eosinophilenzahl gibt es weitere charakteristische Merkmale, z.B. eosinophile Abszesse, Basalzonenhyperplasie, dilatierte Interzellularrspalten, Eosinophile in oberflächlichen Epithelschichten, dyskeratotische Epithelzellen und Fibrose der Lamina propria⁵⁹⁵. Ein validierter EoE-spezifischer Histologie-Score (EoEHSS) wurde 2017 publiziert⁵⁹⁶. Dieser bietet ein semiquantitatives Grading und Staging dieser EoE-assoziierten histologischen Merkmalen, ermöglicht eine standardisierte histologische Befundung, zeigt eine hohe Interobserver-Übereinstimmung⁵⁹⁶ und erlaubt eine valide Bestimmung der Krankheitsaktivität⁵⁹⁷. Der Nutzen der Verwendung des EoEHSS in der routinemäßigen Patientenversorgung außerhalb von klinischen Studien, wo er derzeit bereits eingesetzt wird^{574, 575, 598}, muss künftig noch evaluiert werden.

Empfehlung 5.11 (neu 2022)

Nicht-invasive Biomarker zur Diagnose oder zum Monitoring der EoE können derzeit nicht empfohlen werden

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Verlässliche nicht-invasive Biomarker wären für die Diagnosestellung und insbesondere für das Monitoring der EoE sehr wünschenswert, um auf wiederholte Endoskopien mit Biopsieentnahmen verzichten zu können. Bisher konnte allerdings nur für die absolute Eosinophilenzahl im Blut eine gute Korrelation mit der ösophagealen Eosinophilie und einer histologischen Remission unter Therapie gezeigt werden⁵⁹⁹⁻⁶⁰³, wenn auch die diagnostische Genauigkeit nur 0,754 betrug und somit insgesamt von einer unzureichenden Sensitivität und Spezifität auszugehen ist⁶⁰². Zahlreiche weitere potentielle Biomarker im Blut, Stuhl, Urin, Atem und Speichel (u.a. eosinophiles kationisches Protein⁶⁰¹⁻⁶⁰³, „eosinophil-derived neurotoxin“^{599, 603, 604}, Mastzelltryptase⁶⁰², NO⁶⁰⁵, Eotaxin-3 und weitere Chemokine^{599, 602, 606} haben sich bisher als nicht ausreichend gut geeignet für die Diagnosestellung und das Therapiemonitoring gezeigt⁶⁰⁷. Minimal-invasive Methoden wie der „String“-Test oder der „Sponge“-

Test, welche direkt im Ösophagus angewendet werden, konnten zwar vielversprechende Korrelationen zwischen von Eosinophilen stammenden Proteinen und histologischer Eosinophilie zeigen, wurden jedoch bisher nicht in großen prospektiven Studien weiter evaluiert ^{608, 609}.

Empfehlung 5.12 (neu 2022)

Eine routinemäßige Allergietestung sollte bei Erwachsenen nicht erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Bereits in den ersten Studien zur 6-Food-Eliminationsdiät bei erwachsenen EoE-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine vor Beginn der Eliminationsdiät durchgeführte allergologische Diagnostik (Hautpricktest, Serum IgEs) nicht in der Lage ist, dass für die EoE verantwortlichen Allergen zuverlässig zu identifizieren ^{610, 611}. So gelang in der Studie von Gonsalves et al. bei 50 erwachsenen EoE-Patienten nur in 13% der Fälle das verantwortliche Allergen durch Hautpricktest zu identifizieren ⁶¹⁰. In der Studie von Lucendo et al. wurden bei 77 Patienten Sensitivitäten von 32 % für nahrungsspezifische Serum-IgEs und 22,8% für den Hautpricktest ermittelt ⁶¹¹. In einer weiteren prospektiven Studie wurde bei erwachsenen EoE-Patienten vor Beginn einer 6-Food-Eliminationsdiät ein Atopie-Patchtest (APT) durchgeführt, der bei 50% der Patienten positiv war, allerdings nur bei 16 % der Fälle histologisch bestätigt wurde ⁶¹². Die Sensitivität des APT, den verantwortlichen Trigger zu identifizieren, betrug nur 5,9 %. In einer prospektiven Studie aus Australien wurden bei 82 erwachsenen EoE-Patienten multiple allergologische Test (Haut-Pricktest, Haut-Patchtest, allergen-spezifische Serum-IgE, Basophilen-Aktivierungstest, Nahrungs-spezifische Serum-IgG) geprüft ⁶¹³. Im Ergebnis war keiner der untersuchten Tests in der Lage, das verantwortliche Allergen zuverlässig vorauszusagen. Wesentliche Gründe für die fehlende Zuverlässigkeit der allergologischen Diagnostik liegen zum einen in Test-spezifischen Limitationen und zum anderen darin, dass die EoE primär als nicht-IgE-vermittelte Erkrankung betrachtet wird ⁵¹⁸. Aus diesen Gründen wurde in den 2017 publizierten europäischen Leitlinien eine starke Empfehlung gegen eine allergologische Diagnostik, insbesondere bei erwachsenen EoE-Patienten, ausgesprochen ⁴⁹⁰.

Empfehlung 5.13 (neu 2022)

Die aktive EoE soll behandelt werden. Zur Beurteilung der Aktivität sollen die klinischen Symptome, die Histologie und der endoskopische Befund berücksichtigt werden. Das Ziel der Induktions- und der Erhaltungstherapie ist die klinische und histologische Remission .

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die aktive EoE geht mit einer chronischen, eosinophilen-prädominanten Inflammation des Ösophagus, chronisch-rezidivierenden ösophagealen Symptomen und einer signifikant reduzierten Lebensqualität einher ⁴⁹⁰. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, besteht ein hohes Risiko für ösophageale Fibrose, Strikturen und Bolusobstruktionen ^{528, 529, 541}. Aus diesen Gründen wird von aktuellen europäischen und

US-amerikanischen Leitlinien empfohlen, bei Nachweis einer aktiven EoE eine Induktionstherapie einzuleiten, deren Ziel es ist, eine klinisch-histologische Remission zu erreichen^{490, 614}. Dies soll nach 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch kontrolliert werden. Nach Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie fortgeführt werden (Abbildung 6: Therapiealgorithmus modifiziert nach^{490, 615}).

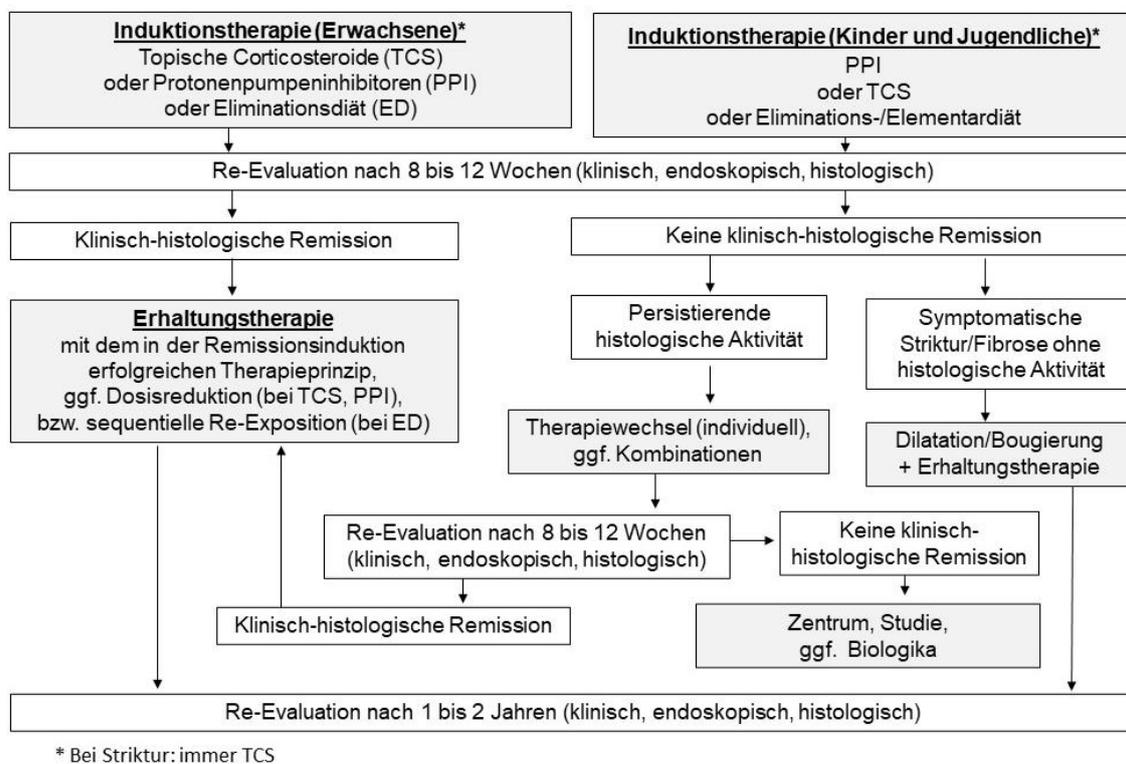


Abbildung 6: Therapeutisches Management der Eosinophilen Ösophagitis - Therapiealgorithmus modifiziert nach^{490, 615} (Konsens)

Empfehlung 5.14 (neu 2022)

Bei Erwachsenen mit aktiver EoE sollte zur Remissionsinduktion (histologisch und klinisch) eine Therapie mit topischen Corticosteroiden erfolgen. Alternativ kann bei Erwachsenen mit aktiver EoE zur Remissionsinduktion (histologisch und klinisch) eine Therapie mit hochdosierten Protonenpumpeninhibitoren oder eine 6-Food-Eliminationsdiät erfolgen.

[Empfehlung/Empfehlung offen, Konsens]

Kommentar:

Zur remissionsinduzierenden Therapie der EoE mit topischen Corticosteroiden bei Erwachsenen und Kindern liegen bis dato 11 placebo-kontrollierte Doppelblindstudien vor, davon 7 Studien mit Budesonid und 4 Studien mit Fluticason^{567, 568, 598, 600, 616-622}. Zusätzlich existieren 5 randomisierte Studien mit anderen Komparatoren: Fluticason vs. Prednisolon⁶²³, Fluticason vs. Esomeprazol^{624, 625}, Budesonid-Suspension vs. Budesonid-Vernebler⁶²⁶, Budesonid-Suspension vs. Fluticason-Vernebler⁵⁶⁶. Darüber hinaus liegen 6 Metaanalysen vor⁶²⁷⁻⁶³².

In früheren Studien wurden geschluckte Asthma-Präparate oder individuell hergestellte Darreichungsformen in verschiedenen Dosierungen und Dauer verwendet (Budesonid: 1 bis 4 mg pro Tag, 2 bis 12 Wochen; Fluticason 880 bis 1760 µg pro Tag, 4 bis 12 Wochen)^{600, 616-619}. In neueren Studien wurden Budesonid und Fluticason in spezifisch für die Behandlung der EoE entwickelten Darreichungsformen eingesetzt^{567, 568, 598, 620-622}. Bis dato ist in Deutschland nur die orodispersible Budesonid-Tablette für die Behandlung der aktiven EoE bei Erwachsenen zugelassen⁶³³. In der europäischen Zulassungsstudie wurde mit der Tagesdosis von 2 x 1 mg nach 6 und 12 Wochen eine klinisch-histologische Remission in 58% bzw. 85% der Fälle erreicht⁵⁶⁷. Die Rate der endoskopischen Remission betrug nach 6 Wochen 61% und nach 12 Wochen 68%. Die Unterschiede zu Placebo im primären Endpunkt und nahezu allen sekundären Endpunkten waren hochsignifikant. Bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit entwickelten nur 5% der Patienten eine milde, symptomatische, lokale Candidiasis, die in keinem Fall zu einem Abbruch der lokalen Steroidtherapie führte. Im Vergleich zu Placebo gab es keine signifikanten oder klinisch relevanten Änderungen des morgendlichen Serum-Cortisolspiegels⁵⁶⁷. In einer offenen multizentrischen Induktionsstudie mit 181 Erwachsenen mit aktiver EoE wurden diese Ergebnisse bestätigt⁶³⁴. In dieser Kohorte führte die 6-wöchige Behandlung mit der orodispersiblen Budesonid-Tablette (2 x 1 mg täglich) bei 70% der Patienten zu einer klinisch-histologischen Remission. Die Rate der histologischen Remission betrug 90,1%. In beiden Studien führte die 6-wöchige Behandlung bereits zu einer signifikanten Besserung der Lebensqualität^{567, 634, 635}. Eine 2020 publizierte Netzwerk-Metaanalyse aller bis dato geprüften medikamentösen Interventionen (17 Studien, 1011 Patienten) ergab, dass die orodispersible Budesonid-Tablette 2 x 1 mg täglich die effektivste Therapie zur Remissionsinduktion der EoE war⁶³⁰. Sowohl in der 2017 publizierten europäischen Leitlinie als auch in der 2020 publizierten amerikanischen Leitlinie wird die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden zur Remissionsinduktion empfohlen^{490, 614}. In der aktuelleren amerikanischen Leitlinie wurde für die topischen Corticosteroide ein höherer Evidenzgrad festgestellt und eine stärkere Empfehlung als für die anderen Therapieoptionen formuliert⁶¹⁴.

In einer 2021 publizierten, in den USA durchgeführten Phase 3-Zulassungsstudie wurde eine ösophagus-spezifische Budesonid-Suspension in der Tagesdosis von 2 x 2 mg in 318 Patienten mit aktiver EoE im Alter zwischen 11 und 55 Jahren geprüft⁵⁹⁸. Nach 12-wöchiger Behandlung wurden die Endpunkte histologische Remission (≤ 6 Eosinophile/hpf) und klinische Remission in 53,1% (Placebo 1%) und 52,6% (Placebo 39,1%) erreicht. Auch der EREFS Score wurde signifikant gebessert. Die Rate der ösophagealen Candidiasis betrug 4%. Eine passagere Nebenniereninsuffizienz wurde bei 2 Patienten beobachtet (0,9%), die sich nur bei einem Patienten durch Fatigue äußerte. Bei 16 Patienten der Budesonid-Gruppe (8,2%) und 3 Patienten der Placebo-Gruppe (3,6%) zeigte sich im ACTH-Stimulationstest in Woche 12 eine Reduktion des maximalen Cortisol-Spiegels, die nicht als klinisch substantiell gewertet wurden⁵⁹⁸.

In einer 2016 publizierten Metaanalyse wurden 33 Studien zur PPI-Therapie bei insgesamt 619 Patienten mit ösophagealer Eosinophilie bzw. vermuteter EoE ausgewertet, davon waren 21 retrospektiv, 10 prospektiv, und 2 randomisiert⁶³⁶. Im Gesamtergebnis betrug die gepoolte histologische Remissionsrate 50,5% (< 15 Eos/hpf) und die klinische Ansprechrate 60,8%. In Subgruppenanalysen waren die Remissionsraten tendenziell höher bei höherer PPI-Dosis und bei pathologischer pH-Metrie,

allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die Metaanalyse wies zudem auf eine signifikante Heterogenität und eine signifikante Publikationsbias hin. In einer ebenfalls 2016 publizierten, prospektiven Observationsstudie wurde bei 121 erwachsenen Patienten mit aktiver EoE nach 8-wöchiger, hochdosierter PPI-Therapie (Omeprazol 2 x 40 mg täglich) eine klinisch-histologische Remissionsrate von 33% berichtet⁶³⁷. In einer 2020 publizierten, prospektiven Registerstudie ergab die Interim-Analyse von 630 Patienten (554 Erwachsene) nach PPI-Therapie eine histologische Remissionsrate von 48,8% (<15 Eos/hpf) bzw. 37,9% (<5 Eos/hpf)⁶³⁸. Ein klinisches Ansprechen (Reduktion des Dysphagie Symptom Scores < 50%) wurde bei 71% der EoE Patienten dokumentiert. Mit hochdosierter PPI-Therapie (doppelte Standarddosierung) wurden tendenziell höhere histologische Remissionsraten erreicht (50,7% vs. 36,7%). Die kombinierte klinisch-histologische Remission war nach hochdosierter PPI-Therapie ebenfalls höher (50,8%) im Vergleich zur Standard- oder Niedrigdosis (35,8%). Auch eine längere Therapiedauer war mit einer höheren klinisch-pathologischen Remissionsrate assoziiert. Bei Patienten mit einem fibrostenotischen Phänotyp führte die PPI-Therapie nur in 26,7 % der Fälle zu einer histologischen Remission, bei Patienten mit einem inflammatorischen Phänotyp in 50,3% der Fälle.

Eine weitere aktuelle, retrospektive Studie von 223 erwachsenen EoE-Patienten eines US-amerikanischen Tertiärzentrums berichtet eine Non-Response von 71% nach 8-wöchiger hochdosierte PPI Therapie⁶³⁹. Prädiktoren für eine PPI-Nonresponse waren junges Alter, ein BMI $\leq 25,2$ kg/m² und eine periphere Eosinophilie >460 per mm³. Eine endoskopisch nicht passierbare Stenose/ Striktur war mit einem hohen Risiko einer PPI-Nonresponse assoziiert (OR 9,06).

Es existieren bis dato nur 2 randomisierte Studien aus den Jahren 2010 und 2013, in denen eine 8-wöchige Therapie mit Esomeprazol 40 mg täglich mit aerolisierendem Fluticason 2 x 440 µg täglich in 25 bzw. 42 Patienten verglichen wurden^{624, 625}. In der Studie von Peterson et al.⁶²⁴ betrug die histologische Remissionsrate (≤ 5 Eos/hpf) 33% nach Esomeprazol (4/12) und 15% nach Fluticason (2/13). In der Studie von Moawad et al.⁶²⁵ wurden ähnliche histologische Responderaten (33% vs. 19%) berichtet. Bis dato existieren keine Placebo-kontrollierten Studien zur Effektivität und Sicherheit der PPI-Therapie bei EoE.

Bei der 6-Food-Eliminationsdiät werden die Nahrungsmittel eliminiert, die am häufigsten mit Nahrungsmittelallergien assoziiert sind, also Kuhmilchproteine, Weizen, Soja, Ei, Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte. In einer retrospektiven Studie bei Kindern konnte gezeigt werden, dass bis zu 74% der so behandelten Patienten eine histologische Remission zeigten, jedoch konnte bei der Wiedereinführung der einzelnen Nahrungsmittel mittels erneuter Endoskopien nur bei wenigen Patienten das jeweilig auslösende Nahrungsmittel identifiziert werden^{640, 641}. In einer prospektiven Studie mit 50 erwachsenen EoE-Patienten wurde nach einer 6-wöchigen 6-Food-Eliminationsdiät in 64% der Fälle eine histologische Remission (<5 eos/hpf) und in 95% eine Besserung des Symptom-Scores erreicht⁶¹⁰. Nach Wiedereinführung der Nahrungsmittelgruppen kam es in allen Fällen zu einem histologischen Rezidiv, das der initialen Eosinophilenzahl entsprach. In einer weiteren prospektiven Studie mit 77 EoE-Patienten führte die 6-Food-Eliminationsdiät nach 6 Wochen in 73 % der Fälle zu einer histologischen Remission⁶¹¹. Eine 2014 publizierte Metaanalyse ergab auf dem Boden von 7 Studien (davon 4 in Kindern) histologische Remissionsraten von 73% bei Kindern und von 71% bei

Erwachsenen nach 6-Food-Eliminationsdiät⁶⁴². Die 6-Food-Eliminationsdiät stellt im Alltag sehr hohe Anforderungen an die betroffenen Patienten. Um eine effektive Therapie und die erforderliche Compliance sicherzustellen, ist die Begleitung durch eine in dieser Therapieform erfahrene Ernährungsfachkraft zu gewährleisten. Dabei gilt es auch, mögliche Fehl- oder Mangelernährungen rechtzeitig zu erkennen und zu korrigieren. Eine Arbeitsgruppe der *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* hat in 2017 sehr umfassende Empfehlungen und Algorithmen zur Therapie der EoE mit Elementar-/Eliminationsdiät publiziert, die eine gute Orientierung in diesem komplexen Themengebiet bieten⁶⁴³.

Empfehlung 5.15 (neu 2022)

Systemische Corticosteroide sollten zur Behandlung der EoE nicht eingesetzt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Es existiert nur eine randomisierte Studie zum Vergleich von systemischem Prednison und topischem Fluticason in 80 Kindern mit EoE⁶²³. Prednison wurde in einer Dosis von 2 x 1 mg/kg/Tag und Fluticason in einer Dosis von 4 x 220 µg/Tag (Alter < 10 Jahre) oder 4x 440 µg/Tag (Alter 11-18 Jahre) für eine Dauer von 4 Wochen gegeben, mit anschließendem Ausschleichen über 8 Wochen. Der primäre Endpunkt "histologische Response" nach 4 Wochen (Score aus prozentualer Basalzellhyperplasie und Eosinophilendichte) wurde von 94% der Patienten in beiden Gruppen erreicht. Auch die Symptomresponse (72% vs. 65%) und die klinische Rezidivrate waren vergleichbar. Unter Prednisolon wurden in 40 % der Fälle systemische Nebenwirkungen, unter Fluticason in 15% der Fälle eine lokale Candidiasis beobachtet. Ein potenzieller Nutzen systemischer Corticosteroide bei EoE-Patienten, die nicht auf topische Corticosteroide ansprechen, ist durch Studien nicht belegt.

Empfehlung 5.16 (neu 2022)

Die remissionserhaltende Therapie sollte zunächst mit dem in der Induktionstherapie erfolgreichen Behandlungsprinzip erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Nach erfolgreicher Induktion einer Remission der EoE sind klinische und histologische Rezidive häufig⁵³²⁻⁵³⁴. Daher ist in der Mehrzahl der Fälle eine remissionserhaltende Therapie notwendig. Es existieren bisher 2 randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zur remissionserhaltenden Therapie mit topischem Budesonid^{532, 534}. In einer 2011 publizierten, randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 28 Patienten führte eine remissionserhaltende Therapie mit Budesonid-Suspension 2 x 0,25 mg täglich nach 50 Wochen zu einer signifikant niedrigeren Rate histologischer Rezidive. Die Rate der histologischen Remission nach 50 Wochen betrug 36% mit Budesonid und 0% mit Placebo. Auch die

Rate der klinischen Remission war nach 50 Wochen höher im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht statistisch signifikant ⁵³².

In einer europäischen Phase 3-Studie mit 204 erwachsenen EoE-Patienten in klinisch-histologischer Remission wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der orodispersiblen Budesonid-Tablette in der Remissionserhaltung gezeigt ⁵³⁴. In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurde der primäre Endpunkt klinisch-histologische Remission nach 48-wöchiger Therapie mit der orodispersiblen Budesonid-Tablette in der Tagesdosis 2 x 0,5 mg oder 2 x 1 mg bei 73,5% bzw. 75% der Patienten erreicht ($p < 0,0001$ vs. Placebo: 4,4%). Auch in anderen sekundären Endpunkten (z.B. endoskopische Remission, Reduktion der Eosinophilenzahl/hpf, Zeit bis zum klinischen Rezidiv, Lebensqualität) war die orodispersible Budesonid-Tablette gegenüber Placebo signifikant überlegen. In der Placebogruppe erlitten 90% der Patienten ein histologisches Rezidiv mit einer durchschnittlich hohen Eosinophilenzahl. Bei 60% der Placebo-Patienten traten im Verlauf wieder moderate bis schwere endoskopische Manifestationen der EoE auf. Die Rate der histologisch gesicherten, symptomatischen lokalen Candidiasis betrug bei den mit Budesonid behandelten Patienten 5,9% und 1,5% und führte in keinem Fall zum Therapieabbruch. Die morgendlichen Serum-Cortisolspiegel wurden nicht signifikant beeinflusst.

Weitere Hinweise für den Nutzen einer langfristigen Therapie mit topischen Kortikosteroiden zeigen auch retrospektive Analysen der Schweizer EoE-Kohorte ^{644, 645}. So war bei 206 Patienten mit einem medianen Follow-up von 5 Jahren die Therapie mit topischen Corticosteroiden mit einem signifikant niedrigeren Risiko für Bolusobstruktionen assoziiert (OR 0,41; 0,20-0,83). Der Effekt war abhängig von der Expositionsdauer ⁶⁴⁴. Eine weitere Analyse von 229 Patienten mit einem medianen Follow-up von 5 Jahren ergab, dass die Langzeittherapie mit topischen Corticosteroiden im Vergleich zu keiner Therapie mit einer signifikant höheren Rate klinischer Remissionen (31% vs. 4,5%), histologischer Remissionen (44,8%, vs. 10,1%) und endoskopischer Remission (48,8% vs. 17,8%) assoziiert war ⁶⁴⁵. Höhere kumulative Dosen der topischen Corticosteroide und eine längere Behandlungsdauer waren signifikant mit höheren Raten der klinischen und kompletten Remission assoziiert. Eine weitere retrospektive Untersuchung von 82 Patienten, die nach Erreichen einer histologischen Remission mit topischen Corticosteroiden zur Remissionserhaltung weiterbehandelt wurden, hat gezeigt, dass bei Patienten mit niedriger Steroiddosis ($< 0,5$ mg/d) im Vergleich zu denen mit höherer Steroiddosis ($> 0,5$ mg/d) tendenziell häufiger (72% vs. 54%, n.s.) und signifikant früher (1,0 vs. 1,8 Jahre, $p = 0,03$) histologische Rezidive auftraten ⁶⁴⁶. Sowohl in der 2017 publizierte europäischen Leitlinie als auch in der 2020 publizierte amerikanischen Leitlinien wird die remissionserhaltende Therapie mit topischen Corticosteroiden empfohlen ^{490, 614}.

Zur langfristigen Therapie der EoE mit PPI liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. In einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie bei 75 erwachsenen Patienten, die initial durch hochdosierte PPI-Therapie in Remission gekommen sind, konnte durch eine PPI-Erhaltungstherapie (20- 40 mg 1x tgl.) nach einem Jahr in 73% der Fälle die Remission erhalten werden. ⁶⁴⁷ In einer prospektiven Studie mit 121 erwachsenen therapie-naiven EoE-Patienten wurde nach einer 8-wöchigen Therapie mit Omeprazol 2 x 40 mg täglich eine Remission bei nur 40 Patienten (33%) erreicht. Nach Reduktion der PPI-Dosis auf 40 mg Omeprazol täglich konnte die Remission bei 31 Patienten (31% der Ausgangspopulation) erhalten werden. Bei weiterer Dosisreduktion auf 20 mg

Omeprazol täglich verblieben nur noch 15 Patienten in Remission⁶³⁷.

In einer Interim-Analyse einer registerbasierten Kohortenstudie wurde die Effektivität einer PPI Therapie bei 630 Patienten (554 Erwachsenen) mit EoE untersucht⁶³⁸. Nach einer PPI-induzierten klinisch-histologischen Remission wurden 172 Patienten (60% der Remissionsgruppe) mit einem PPI weiter behandelt. Die Erfassung der Erhaltungstherapie erfolgte im Median 112 Tage nach Erreichen einer Remission. Bei 138 Patienten konnte die PPI Dosis reduziert werden, bei 20 Patienten wurde die PPI Dosis aufgrund von Symptomen erhöht, bei 14 Patienten wurde der PPI gewechselt. Bei 72/138 (69,2%) konnte die Remission mit der reduzierten PPI Dosis erhalten werden. Eine „tiefe histologische Remission“ (<5 Eos/HPF) zeigte sich bei 62/138 Patienten. Eine klinische Remission wiesen 84/138 Patienten auf. Eine kombinierte klinisch-histologische Remission zeigte sich in 72/103. Dieser Auswertung lagen allerdings nur 90 komplette Patientendatensätze zugrunde, 48 (34,7%) Datensätze von Patienten waren nicht auswertbar oder unkomplett.

Zur Langzeittherapie der EoE bei Erwachsenen mittels Eliminationsdiät liegen nur wenige Daten vor. In einer prospektiven Single-Center-Studie haben 49 von 67 Patienten (73 %) nach einer 6-wöchigen 6-Food-Eliminationsdiät eine histologische Remission erreicht⁶¹¹. Ein anschließendes schrittweise Reexpositionprotokoll wurde von 42 Patienten vollständig absolviert. In etwa je einem Drittel der Patienten wurden ein, zwei bzw. drei oder mehr verantwortliche Nahrungsmitteltrigger identifiziert. Nach einem Jahr waren noch 25 Patienten, die die Elimination der verantwortlichen Nahrungsmitteltrigger fortgesetzt haben, in histologischer und klinischer Remission. Nach zwei und drei Jahren wurde bei 15 bzw. vier Patienten eine Remission dokumentiert. In einer retrospektiven Studie wurden 21 von 52 Patienten, die nach initialer Eliminationsdiät (6-Food und/oder Allergietest-basiert) eine histologische Remission erreicht haben (40%), im Mittel 25 Monate nachbeobachtet⁵⁷². Nur 10 Patienten blieben bei fortgesetzter Eliminationsdiät in Remission. In 8 von 11 Fällen war das Rezidiv durch mangelnde Compliance bedingt. Auch die längerfristige Eliminationsdiät sollte immer von einer erfahrenden Ernährungsfachkraft begleitet werden, um die notwendige Compliance sicherzustellen und um auf mögliche Fehl- oder Mangelernährung rechtzeitig reagieren zu können⁶⁴³.

Statement 5.17 (neu 2022)

Symptome korrelieren nicht zuverlässig mit der histologischen Aktivität der EoE.

[Starker Konsens]

Kommentar:

Typische klinische Symptome beim Erwachsenen sind die ösophageale Dysphagie sowie das Auftreten von Bolusimpaktationen, seltener auch Regurgitationen, Sodbrennen und Thoraxschmerzen^{539, 648}. Bei Kindern stehen dagegen oftmals Refluxbeschwerden, Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen, Nahrungsverweigerung und Gedeihstörungen im Vordergrund⁵³⁵. Die objektive Erfassung von

Symptomen der EoE gestaltet sich oftmals schwierig. Mittlerweile existieren zwar validierte Fragebögen zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität und deren Einfluss auf die Lebensqualität allerdings zeigen diese oftmals eine unzureichende Korrelation mit der histologischen Aktivität der Erkrankung^{649, 650}. Für erwachsene EoE-Patienten wurde von Schoepfer et al. der „Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI-PRO)“ entwickelt, welcher die Schwierigkeiten beim Schlucken verschiedener Nahrungskonsistenzen sowie Diät- und Verhaltensmodifikationen des Patienten erfasst⁶⁵¹. Weitere validierte Fragebögen umfassen den „Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)“ für Erwachsene⁶⁵² sowie den „Pediatric EoE symptom Score V 2.0 (PEES)“ für Kinder⁶⁵³. Der Einfluss auf die Lebensqualität kann mittels des EoO-QoL-A für Erwachsene⁶⁵⁴ bzw. mittels des PedsQL für Kinder⁶⁵⁵ erfasst werden. Ursächlich für die Diskordanz zwischen entzündlicher Aktivität und vom Patienten wahrgenommener Symptome kann das Vorhandensein therapierefraktärer Stenosen sein⁵²⁸. Zudem lässt sich bei vielen erwachsenen und pädiatrischen EoE-Patienten eine reduzierte Dehnbarkeit (Distensibilität) der Speiseröhre beobachten, welche sich mittels eines speziellen Messkatheters (endoluminal functional lumen imaging probe (EndoFLIP) während einer Endoskopie bestimmen lässt^{656, 657}. Es konnte gezeigt werden, dass die Distensibilität der Speiseröhre ebenfalls nicht mit der histologischen Entzündungsaktivität korreliert. Dagegen kann eine reduzierte Distensibilität ein Prädiktor für das Auftreten von Bolusimpaktationen sein⁶⁵⁸.

Empfehlung 5.18 (neu 2022)

Die Effektivität einer Induktionstherapie soll nach 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch überprüft werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens] (*Klug entscheiden*)

Kommentar:

Das Ziel einer erfolgreichen Induktionstherapie ist sowohl die klinisch-histologische Remission sowie die Verbesserung des endoskopischen Befundes. Für die objektive Erfassung von Symptomen bieten sich validierte Fragebögen (z.B. ESAI-PRO, DRQ für Erwachsene, PEES2 für Kinder an) oder eine numerische Skala an⁶⁵¹⁻⁶⁵³. Endoskopische Befunde sollten mittels der EREFS-Klassifikation standardisiert erfasst werden⁵⁵⁹. Für die Überprüfung des Vorliegens einer histologischen Remission eignet sich momentan nur die Endoskopie mit Biopsie, denn Symptome sowie endoskopische Befunde korrelieren oftmals nur mangelhaft mit der entzündlichen Aktivität^{562, 649}. Bisher existieren auch keine verlässlichen nicht-invasiven Biomarker^{602, 606}. Die Überprüfung der Induktionstherapie wird in der Regel nach 8-12 Wochen empfohlen^{487, 490, 659}, wenngleich bisher keine Studie den besten Zeitpunkt der Überprüfung einer Induktionstherapie evaluiert hat. Alexander et al. konnten in einer prospektiven Studie, bei welcher 42 adulte Patienten mit topischem Fluticason oder Placebo behandelt wurden, zeigen, dass die Durchführung einer Endoskopie später als nach 3 Monaten keine zusätzlichen Informationen im Falle eines Versagens der Induktionstherapie zeigte⁶¹⁸.

Empfehlung 5.19 (neu 2022)

Die Effektivität einer remissionserhaltenden Therapie sollte alle 1-2 Jahre klinisch und endoskopisch-histologisch überprüft werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Aufgrund des chronisch progressiven Charakters der Erkrankung sollten EoE-Patienten nach erfolgreicher Induktionstherapie eine dauerhafte remissionserhaltende Therapie erhalten ⁵⁰⁰. Diese kann prinzipiell in der Fortsetzung der medikamentösen Therapie, wenn möglich in reduzierter Dosis, oder in einer Langzeit-Elimination von identifizierten Nahrungsmittelallergenen geschehen (-> Abb. Algorithmus). Bisher existieren nur wenige Daten zur optimalen Überprüfung einer remissionserhaltenden Therapie. Die hierzu bisher veröffentlichten prospektiv randomisierten Studien (ausschließlich mit STCs) wählten eine Therapiedauer von 12 Monaten vor erneuter klinischer und endoskopisch-histologischer Evaluation ^{532, 534, 660}. Bei retrospektiven Observationsstudien mit STCs oder PPI ^{569, 637, 644, 645, 647, 661, 662}, welche eine durchschnittliche Therapiedauer von bis zu 6 Jahren überblicken, oder prospektiven Studien mit Eliminationsdiät ⁶¹¹, wurde ebenfalls mehrheitlich ein 12-monatiges Intervall der klinischen, endoskopischen und histologischen Überprüfung gewählt. Aus diesem Grund empfiehlt auch die europäische Leitlinie zum klinischen Management der EoE entsprechende Nachbeobachtungsintervalle von 1 bis 2 Jahren ⁴⁹⁰.

Empfehlung 5.20 (neu 2022)

Empirische 4-Food- oder 2-Food-Eliminationsdiäten können erwogen werden, diese sind aber weniger effektiv als die 6-Food-Eliminationsdiät.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Molina-Infante konnte 2018 in einer Studie mit Erwachsenen und pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Elimination von häufigen Allergenen, wie z.B. die Kombination aus Milch und Gluten bei ca. 43% der untersuchten Patienten zu einer klinischen und histologischen Remission führte ⁵⁷³. Kalgawalla zeigte 2017 eine Remission von ca. 64% bei Kindern, die eine 4-Food-Elimination (Milch, Ei, Weizen, Soja) erhielten ⁶⁶³. Bei Erwachsenen wurden Remissionsraten von 54% beschrieben ⁶⁴². Darüber hinaus gibt es einzelne pädiatrische Studien, die zeigen konnten, dass auch die Elimination einzelner Nahrungsmittel, wie z.B. Kuhmilchproteine zu einer deutlichen Verbesserung führen kann ^{664, 665}. In einer prospektiven Studie bei 41 Kindern und Jugendlichen konnte gezeigt werden, dass eine 1-FED bestehend aus der Elimination des Kuhmilchweiße als häufigsten allergenen Auslöser der EoE eine histologische Remission in 51%, eine endoskopische Befundbesserung in 59% und eine Verbesserung der zuvor berichteten Symptome in 61% der Fälle bewirken kann ⁶⁶⁵. Somit sind diese Diäten Alternativen, sie sind jedoch der 6-Food-Elimination deutlich unterlegen. Insbesondere in der Pädiatrie stellt die Elimination einzelner Nahrungsmittel für Patienten oder Patientenernern trotz geringerer Effektivität eine Alternative dar, da sie eine größere Adhärenz als eine komplexere Eliminationsdiät oder

eine medikamentöse Therapie haben kann ⁶⁶⁶.

Empfehlung 5.21 (neu 2022)

Eine Allergietest-basierte Eliminationsdiät sollte aufgrund der begrenzten Wirksamkeit bei Erwachsenen nicht erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

In einer 2014 publizierten Metaanalyse wurden nach systematischer Literaturrecherche insgesamt 14 Studien zur Allergietest-gesteuerten Eliminationsdiät mit insgesamt 626 EoE-Patienten identifiziert. Von diesen wurden in nur 2 Studien erwachsenen EoE-Patienten (n=32) eingeschlossen ^{667, 668}. Während die Effektivität der Allergietest-gesteuerten Eliminationsdiät insgesamt mit 45,5% angegeben wurde, betrug sie bei Erwachsenen nur 26,6% bzw. 35%. Aufgrund der niedrigen Erfolgsrate der Allergietest-gesteuerten Eliminationsdiät wird diese Behandlungsform in der europäischen Leitlinie von 2017 für erwachsene EoE-Patienten explizit nicht empfohlen ⁴⁹⁰.

Statement 5.22 (neu 2022)

Die Elementardiät weist eine hohe Effektivität auf. Aufgrund der häufig auftretenden Adhärenzprobleme, insbesondere in der Adoleszenz, ist ihr praktischer Nutzen in der Behandlung der EoE allerdings sehr begrenzt.

[Konsens]

Kommentar:

Die Elementardiät ist eine Aminosäurebasierte Formula-Nahrung, die bezogen auf die histologische Remission allen anderen diätetischen Therapien überlegen ist ⁶⁶⁹⁻⁶⁷². Eine Metaanalyse zeigte eine Remissionsrate von 90,8% ⁶⁴². Allerdings ist die praktische Umsetzbarkeit aus verschiedenen Gründen schwierig (unangenehmer Geschmack, ggf. Sondenapplikation erforderlich). In einer großen Studie musste immerhin bei 80% der Kinder eine nasogastrale Sonde gelegt werden. Hieraus entstehen zusätzliche Behandlungskosten, und es kann bei sehr jungen Kindern unter Umständen aufgrund der ausschließlichen Nahrungszufuhr in flüssiger Form sogar die Ausprägung der Gesichtsmuskulatur und die Geschmacksprägung negativ beeinflussen ⁶⁷².

Empfehlung 5.23 (neu 2022)

Bei therapierefraktären, symptomatischen, ösophagealen Strikturen soll eine endoskopische Dilatation/Bougierung erfolgen.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Ösophageale Strikturen sind bei der EoE oftmals verantwortlich für Schluckbeschwerden und der Hauptrisikofaktor für Bolusimpaktationen^{528, 673}. Die endoskopische Dilatation, welche entweder mittels „through the scope“-Ballons oder drahtgeführten Savary-Bougies durchgeführt werden kann, stellt daher eine wertvolle Therapieoption dar. Sie beeinflusst allerdings nicht die zugrundeliegende eosinophile Entzündung⁶⁷⁴. Die endoskopische Dilatation sollte daher nur bei residuellen Stikturen trotz medikamentösen Ansprechens erfolgen. In einer Metanalyse mit 525 erwachsenen EoE-Patienten und insgesamt 992 Dilatationen wurde eine klinische Verbesserung bei 75% der Patienten gezeigt⁶⁷⁵. Das Auftreten einer Perforation wurde mit 0,3% beschrieben. In zwei weiteren Metaanalysen mit 671 bzw. 977 Patienten wurde die Perforationsrate mit 0,1% bzw. 0,03% angegeben^{676, 677}. Auch das Auftreten einer postinterventionellen Blutung war mit 0,1%, bzw. 0,03% eine sehr seltene Komplikation^{675, 677}. Zudem bestanden keine Unterschiede in der Komplikationsrate hinsichtlich der unterschiedlichen Dilatationstechniken⁶⁷⁷. Das Auftreten eines intendierten Mukosaeinrisses stellt keine Komplikation einer endoskopischen Dilatationsbehandlung dar. Auf Grund der oftmals sehr starren Ösophaguswand sollte aber eine maximale Aufdehnung von 3 mm pro Dilatationsbehandlung erfolgen⁶⁷⁸. Von einer symptomatischen Verbesserung kann ausgegangen werden, wenn ein Ösophaguslumen von 16-18 mm erreicht wurde⁶⁷⁸.

Empfehlung 5.24 (neu 2022)

Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) oder Antiallergika (Montelukast, Cromoglycinsäure, Chemoattractant Rezeptor- homologes Molekül für TH₂- Zellen (CRTH₂)-Antagonist) sollen nicht in der Therapie der EoE eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ist bisher nur in einer kleinen Fallserie bei steroidabhängigem Verlauf einer EoE untersucht worden⁶⁷⁹. In dieser Studie wurden drei Patienten mit einer EoE (ein Patient mit einer eosinophilen Gastroenteritis und ösophagealer Beteiligung) mit Azathioprin (2,0- 2,5 mg/kg KG tgl. p.o.) behandelt. Eine Patientin wurde im Verlauf wegen Übelkeit auf 6-MP umgestellt. Unter der immunsuppressiven Therapie konnten Steroide gespart und ausgeschlichen werden. Alle drei Patienten wiesen nach Einleitung der Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin eine langanhaltende steroidfreie Remission auf.

Obwohl Mastzellen eine pathogenetische Rolle bei der EoE spielen⁶⁸⁰, hat eine 4-wöchige Therapie mit Cromoglycinsäure (Mastzelleninhibitor) weder ein klinisches, noch ein histologisches Ansprechen bei 14 Kindern mit EoE gezeigt⁵⁵⁷. Montelukast (Leukotrien D4 Rezeptor Antagonist) wurde bei 8 erwachsenen Patienten mit EoE in teilweise hoher Dosierung (10-100 mg täglich) über einen medianen Zeitraum von 14 Monaten untersucht⁶⁸¹. Eine symptomatische Verbesserung wurde bei 8 /12 Patienten beobachtet, aber eine histologische Remission konnte auch nach 4-monatiger Therapie nicht erreicht werden. Eine Fallserie bei 8 Kindern mit EoE, die mit Montelukast (4-10 mg täglich) therapiert wurden, konnte ein symptomatisches Ansprechen bei 3/8 verzeichnet werden, ein histologisches Ansprechen blieb jedoch aus⁶⁸². Eine Standarddosis von Montelukast (10 mg täglich)

konnte eine steroidinduzierte Remission bei EoE in einer Fallserie bei 11 Erwachsenen nicht erhalten. Nach 3 Monaten unter der anti-allergischen Therapie trat in allen Fällen ein klinisch/histologisches Rezidiv auf ⁶⁸³.

Chemoattractant Rezeptor-homologes Molekül für TH₂ Zellen (CRTH₂)-Antagonist wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei 26 erwachsenen EoE-Patienten (steroidabhängig oder steroidrefraktär) untersucht ⁶⁸⁴. Im Vergleich zur Placebogruppe wurde unter 100 mg nach 8 Wochen eine signifikante klinische und histologische Verbesserung gesehen, aber eine histologische Remission wurde nicht erreicht.

Empfehlung 5.25 (neu 2022)

Biologika sollen in der Behandlung der EoE derzeit nur in klinischen Studien eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Bis dato gibt es 2 Biologika (Dupilumab, RPC4046), die in Phase 2 Studien eine Wirksamkeit in der Behandlung der EoE gezeigt haben. Dupilumab ist ein humaner rekombinanter [monoklonaler IgG4-Antikörper](#), dessen pharmakologischen Effekte auf der Bindung an die Alpha-Untereinheit des Interleukin (IL) -4-Rezeptors und des IL-13-Rezeptors beruhen. IL-4 stellt ein Schlüsselzytokin bei Th₂-vermittelten Erkrankungen dar und ist bei EoE -Patienten in der Ösophagusschleimhaut stark überexprimiert und im Serum erhöht messbar ⁶⁸⁵. IL-13 wird von Th₂-Zellen sezerniert und stellt ebenfalls ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der EoE dar ^{686, 687}. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase 2-Studie bei 47 -Erwachsenen mit aktiver EoE zeigte eine 12-wöchige Therapie mit Dupilumab 300 mg subkutan nach 10 Wochen signifikante klinische, histologische und endoskopische Verbesserungen ⁵⁷⁵. Der Straumann Dysphagie Index (primärer Endpunkt) fiel im Mittel um 3 Punkte ab ($p=0,0304$). In Woche 12 wurde ein signifikanter Abfall der maximalen intraepithelialen Eosinophilenzahl gesehen (Reduktion im Mittel um 86.8 Eos/HPF, Reduktion 107,1%; $p< 0.0001$ versus Placebo). Das histologische Grading und Staging (EoE-HSS) sowie die ösophageale Distensibilität verbesserten sich signifikant ($p< 0.0001$). Dupilumab wird zurzeit in einer Phase 3-Studie bei Erwachsenen mit aktiver EoE untersucht ⁶⁸⁸.

Der rekombinante humanisierte anti-IL-13 Antikörper RPC4046 wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase 2 Studie bei 100 erwachsenen Patienten mit EoE in 2 Dosierungen (180 mg, 360 mg) subkutan 1x wöchentlich für 16 Wochen geprüft ⁵⁷⁴. Der primäre Endpunkt (signifikante Reduktion der durchschnittlichen Eosinophilenzahl) wurde in beiden Verumgruppen erreicht. In der 360 mg-Gruppe besserte sich auch der Endoskopie-Score (ERFES) signifikant. Auch der Dysphagie-Score verbesserte sich in dieser Gruppe, jedoch nicht statistisch signifikant. 86 Patienten wurden anschließend in eine open-label Extension-Studie eingeschlossen und über 52 Wochen mit RPC 360 mg/Woche s.c. weiterbehandelt ⁶⁸⁹. Nach 12 Wochen war die mittlere ösophageale Eosinophilenzahl bei Patienten der ehemaligen Placebogruppe auf Werte der beiden Verumgruppen abgefallen und blieb bis Woche 52 erhalten. Auch der ERFES-Score in Woche 12 besserte sich in dieser Gruppe. Die ehemaligen Verumgruppen wiesen zu Woche 12 und 52 weitere numerische Verbesserungen auf. Die häufigsten

unerwünschten Wirkungen (UE) waren Infektionen der oberen Atemwege (21%) und Nasopharyngitis (14%).

Andere Biologika, die unter anderem für das schwere Asthma bronchiale zugelassen sind (Mepolizumab (anti-IL-5), Reslizumab (anti-IL-5), Omalizumab (anti-IgE)) wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit EoE⁶⁹⁰⁻⁶⁹³ untersucht. In keiner dieser Studien konnte eine klinisch- histologische Remission erreicht werden. Auch der anti-IL13 Antikörper QAX576 konnte in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Erwachsenen mit EoE kein klinisches Ansprechen zeigen⁶⁹⁴. Der anti-TNF α -Antikörper Infliximab wurde in einer Fallserie von drei erwachsenen Patienten mit EoE in der Standarddosierung zu Woche 0 und 2 intravenös appliziert. Nach Woche 6 konnte weder ein symptomatisches noch ein histologisches Ansprechen erreicht werden⁶⁹⁵.

Besonderheiten in der Pädiatrie

Empfehlung 5.26 (neu 2022)

Im Kindes- und Jugendalter sollte bereits bei initialer Diagnosestellung eine in Nahrungsmittelallergien versierte Ernährungsfachkraft involviert werden, da eine Gedeihstörung vermieden oder ggf. behoben werden muss.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Elimination von Nahrungsmitteln stellt bei bei Kindern und Jugendlichen mit einer EoE ein wirksames Therapieprinzip dar, das zu einer Langzeitremission ohne den Einsatz von Medikamenten, die für das Kindes- und Jugendalter noch nicht zugelassen sind, führen kann^{642, 696}. Allerdings stellt die Initiierung und Überwachung von Eliminationsdiäten eine große Herausforderung für das Betreuerteam und für die Familie dar, zumal es keine adäquaten Tests zur sicheren Identifikation von EoE-auslösenden Nahrungsmitteln gibt. Groetch et al. haben die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe der Amerikanischen Academy of Allergy, Asthma and Immunology, die sich mit dem Management der Nahrungsmodifikationen bei EoE befasst, in einer sehr ausführlichen Übersichtsarbeit, versehen mit praktischen Tipps zur individualisierten Beratung zusammengefasst⁶⁴³. Zur Vermeidung von Mangelernährung oder gar Essstörungen ist die Begleitung der Familie durch eine versierte Ernährungsfachkraft dringend anzuraten. Die Arbeit von Groetch et al.⁶⁴³ bietet hierfür eine gute Grundlage.

Empfehlung 5.27 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter sollte zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine orale Hochdosis-PPI-Therapie erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Behandlung mit PPI stellt im Kindes- und Jugendalter eine effektive, kostengünstige, leicht verfügbare und anwendbare sowie nebenwirkungsarme Therapieoption dar. Verfügbare Daten zeigen, dass die Therapie mit PPI bei einem großen Anteil an Patienten mit charakteristischen klinischen, endoskopischen und histologischen Befunden einer EoE und normalen Langzeit-Impedanz-pH-Metrietestungen sowohl zu einem klinischen Ansprechen als auch einer histologischen Remission führt^{636, 697}.

In einer prospektiven Studie führte eine 8-wöchige hochdosierter PPI-Behandlung (2x1 mg/kg KG/d Esomeprazol) bei 51 Kindern mit Symptomen einer Ösophagusfunktionsstörung und ösophagomukosaler Eosinophilie in 68,6% zu einer histologischen Remission (<15 Eos / HPF) erreichten und in 47% zu einem vollständigen Verschwinden der eosinophilen Infiltration (<5 Eos / HPF)⁶⁶².

Kürzlich veröffentlichte Daten einer Studie mit Cross-Sectional Design des EUREOS EoE CONNECT Registers (76 Kinder und 554 Erwachsene) bestätigen die vorangegangenen Untersuchungen für das Kindesalter. In einem Kollektiv von 76 untersuchten Kindern erreichten unter PPI-Therapie etwa 42% eine histologische Remission. Die Hälfte der initial erfolgreich behandelten Kinder und Jugendlichen blieb nach Dosisreduktion in Remission⁶³⁸. Alle eingesetzten PPI-Substanzen waren vergleichbar wirksam, die Verabreichung über 10-12 Wochen erzielte den höchsten Nutzen für das Erreichen der Remission⁶³⁸. Die Autoren konnten ferner zeigen, dass PPI keine ausreichende Therapieeffektivität bei bereits stenosierender EoE aufwiesen. In diesen Fällen sollte die topische Steroidtherapie als erstes eingesetzt werden⁶³⁸ (siehe auch Statement 29). Es konnte zudem auf molekularer Ebene gezeigt werden, dass sie die Expression relevanter Gene (u.a. von Eotaxin-3) im Ösophagusepithel reduziert und damit das Inflammationstranskriptom bei Kindern mit EoE normalisiert^{697, 698}. In-vitro-Studien untermauern, dass PPI eine entzündungshemmende Wirkung haben können, die unabhängig von der Fähigkeit ist Säure zu blockieren⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰.

Zwei molekulargenetische Untersuchungen fanden vorläufige Hinweise (Implementierung von GWAS, Shoda et al. 2017⁷⁰¹) für eine Reihe von identifizierten Kandidatengenen, die die PPI-Empfindlichkeit bei EoE-Patienten vorhersagen können (u.a. ein für den Kaliumkanal kodierendes Gen (KCNJ2 / Kir 2.1)^{701, 702}.

Ferner gelang es Canas et al. bei 43 Kindern mit EoE ein spezifisches mukosales mRNA-Expressionsmuster bei Diagnosestellung und damit einen möglichen Biomarker für PPI-Responsivität zu identifizieren⁷⁰³. Sollten diese Ergebnisse in weiteren Untersuchungen reproduzierbar sein, würde dies einen wichtiger Schritt hin zur individualisierten und maßgeschneiderten Therapieentscheidung bedeuten.

Zusammenfassend belegen diese Untersuchungen somit auf pathophysiologischer Ebene den Stellenwert der PPI-Substanzen für die Behandlung der EoE.

Trotz der offensichtlichen Unterlegenheit hinsichtlich der Effektivität (Erreichen der histologischen Remission in ca. 48-69% der Fälle bei PPI^{697, 703} und >90% der Fälle bei Budesonidbehandlung⁵⁷¹, randomisierte, kontrollierte, prospektive Head-to-Head Studien fehlen) sollte aufgrund der positiven Behandlungsdaten, der einfachen Verabreichung und des günstigen Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils bei der EoE im Kindesalter die Substanzgruppe der PPI als bevorzugte initiale Behandlung eingesetzt werden. Die empfohlene Dosierung zur Remissionsinduktion liegt für Omeprazol bei 2x mg/kg Körpergewicht pro Tag, mit einer maximalen Anwendung von 2 x 40mg/Tag per os⁴⁹⁰. Zwar besteht für die Anwendung keine Arzneimittelzulassung, diese liegt jedoch bei der Behandlung mit topischen Glukokortikoiden für das Kindesalter eben so wenig vor.

Empfehlung 5.28 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter können zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) alternativ eine 6-Food-Eliminationsdiät, bzw. eine Elementardiät oder die Anwendung topischer Corticosteroide erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Bei der **6-Food-Eliminationsdiät** werden die Nahrungsmittel eliminiert, die am häufigsten mit Nahrungsmittelallergien assoziiert sind, also Kuhmilchproteine, Weizen, Soja, Ei, Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte. In einer retrospektiven Studie bei Kindern konnte gezeigt werden, dass bei bis zu 74% der so behandelten Patienten eine histologische Remission erreicht wurde. Jedoch konnte bei der Wiedereinführung der einzelnen Nahrungsmittel mittels erneuter Endoskopien nur bei wenigen Patienten das jeweilig auslösende Nahrungsmittel identifiziert werden^{640, 641}. In einer prospektiven Studie mit 50 erwachsenen EoE-Patienten wurde nach einer 6-wöchigen 6-Food-Eliminationsdiät in 64% der Fälle eine histologische Remission (<5 eos/hpf) und in 95% eine Besserung des Symptom-Scores erreicht⁶¹⁰. Nach Wiedereinführung der Nahrungsmittelgruppen kam es in allen Fällen zu einem histologischen Rezidiv, das der initialen Eosinophilenzahl entsprach. In einer weiteren prospektiven Studie mit 77 EoE-Patienten führte die 6-Food-Eliminationsdiät nach 6 Wochen in 73 % der Fälle zu einer histologischen Remission⁶¹¹. Eine 2014 publizierte Metaanalyse ergab auf dem Boden von 7 Studien (davon 4 in Kindern) histologische Remissionsraten von 73% bei Kindern und von 71% bei Erwachsenen nach 6-Food-Eliminationsdiät⁶⁴².

Die **Elementardiät** weist eine hohe Effektivität auf. Aufgrund der häufig auftretenden Adhärenzprobleme, insbesondere in der Adoleszenz, ist ihr praktischer Nutzen in der Behandlung der EoE allerdings sehr begrenzt (siehe Statement 20).

Die remissionsinduzierende Wirkung topischer Steroidformulierungen ist sehr gut belegt (siehe auch Statement 14). Zum Einsatz kommen inhalative Steroide (z.B. Fluticason), welches per Sprühstoß auf die Zunge und auf die Rachenhinterwand appliziert wird, Budesonid- Suspensionen und seit kurzem eine für die Therapie der EoE für das Erwachsenenalter zugelassene Budesonidbrausetablette.

Die Anwendung mittels Dosieraerosol zeigt nachgewiesenermaßen Nachteile in der lokal topischen Benetzung der Ösophagusschleimhaut. Eine homogenere und wirksamere Applikation des Wirkstoffs Budesonid bietet eine Suspension an⁶²⁶. Die Anwendung mittels Suspension wurde zuerst durch Aceves and Dohil beschrieben⁷⁰⁴, die Autoren stellten eine flüssige Budesonidsuspension aus Sucralose her, um eine optimale Viskosität zu erreichen. In einer retrospektiv untersuchten Kohorte bestehend aus 20 Kindern mit EoE konnte die erfolgreiche Anwendung erstmalig belegt werden⁷⁰⁴.

In einer Folgestudie mit randomisiert kontrolliertem Charakter und 24 eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mit EoE konnten dieselben Autoren ein 87%iges Erreichen einer histologischen Remission (<=6 Eos/HPF) nach einer 12-wöchigen Therapie mit einer Budesonidsuspension in einer Dosierung von 1-2 mg/Tag demonstrieren⁶¹⁷.

In einer weiteren rein pädiatrischen, prospektiven, placebokontrollierten, dosisgesteuerten (0,5, 2 oder 4mg Budesonid-Tagesdosis) Studie wurde von Gupta et al. die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Behandlung mit einer oralen Budesonid-Suspension bei 71 Kindern zwischen dem 2. und 18. Lebensjahr untersucht⁶²⁰. Am Ende des 12 Wochen-Intervalls gab es signifikant mehr Responder in den Gruppen, die eine mittlere Dosis (52,6 %) und eine hohe Dosis der oralen Budesonidlösung (47,1 %) erhielten, als in der Placebogruppe (5,6 %). Der Effekt war dosisabhängig, es gab keinen

signifikanten Unterschied im Therapieansprechen zwischen der niedrig dosierten Therapie (11,8 %) und der Placebogruppe.

Insgesamt wird die topische Anwendung oraler Budesonidsuspensionen gut toleriert, die Therapieadhärenz ist groß. Die Behandlung mit Glukokortikoiden ist jedoch nicht frei von Nebenwirkungen^{565, 567, 621, 705}. Eine relevante aber oftmals subklinische Nebenwirkung stellt eine ösophageale Candidose bei bis zu 10,5% der Fälle im Erwachsenenalter dar^{565, 621}. Prospektive Untersuchungen konnten eine systemische Wirkung mit konsekutivem Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz in 0-15% der mit topischen Steroiden langzeitbehandelten Kinder beobachten^{619, 705}. Eine weitere prospektive Untersuchung bei 29 Kindern konnte sogar eine Nebennierensuppression bei 2/3 der Patienten 2 Wochen nach Beendigung einer 4-monatigen Therapie mit visköser Budesonidlösung (1 mg/d bei Kindern <5 Fuß und 2 mg bei Kindern ≥5 Fuß Körperlänge für 3 Monate, Reduktion auf die Hälfte für 1 Monat und Beendigung) feststellen⁷⁰⁶. Dies bedeutet eine relevante Suppression des physiologischen Cortisolspiegels und damit sind beeinträchtigende Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und das Körperlängenwachstum wie für die Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden im Bereich des kindlichen Asthmas bronchiale beschrieben zu antizipieren⁷⁰⁷.

Aus diesem Grund sollte die topische Steroidtherapie nur so kurz wie möglich zum Erreichen der histologischen Remission eingesetzt werden und die Dosierung danach auf eine Erhaltungstherapie halbiert werden⁵⁷¹ (z.B. 2x 0,5 mg/d bei Kindern > 10 LJ und 2 x 0,25 mg/d bei Kindern < 10 LJ). Bei einer Langzeittherapie mit einer oralen Budesonidsuspension im Kindesalter kann erwogen werden, entweder intermittierend oder vor Beendigung der Therapie ACTH und Serumcortisol zu bestimmen, um eine Nebenniereninsuffizienz rechtzeitig zu erfassen.

Empfehlung 5.29 (neu 2022)

Bei aktiver EoE mit Striktur sollte im Kindes- und Jugendalter zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine topische Corticosteroid-Therapie erfolgen

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Ösophagusstrikturen können in jedem Segment vorkommen, finden sich jedoch bei Erwachsenen viel häufiger als bei pädiatrischen Patienten^{487, 557, 558, 708}. Die Entwicklung einer Fibrose bis hin zur Stenose scheint von der Dauer des Inflammationszustandes abzuhängen⁷⁰⁹. Die Komplikationsrate einer iatrogenen Perforation hat sich unter Einhaltung eines therapeutischen Sicherheitsstandards, welches u.a. eine langsame und graduelle Dilatation vorsieht, in den letzten Jahren auf einen Wert von < 0.1% eingependelt^{675, 710}. Die Dilatation dient der mechanischen Beseitigung der entstandenen Stenose, der Entzündungsprozess sollte jedoch parallel konservativ (Steroide; PPI, Ernährungstherapie) weiter mit behandelt werden⁷¹⁰. Steroide reduzieren den Fibrosegrad durch Reduktion der Zahl inflammatorischer Zellen⁷¹¹, sowie die bei der EoE mukosal erhöhten IL-13-mRNA Spiegel⁶⁸⁷. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Anwendung topischer Steroide zu einer Reduktion nachfolgender Bolusereignisse führt⁶⁴⁴. Es zeigt sich ferner, dass eine effektive Kontrolle des

Entzündungsgeschehens (z.B. durch Steroide) deutlich weniger Dilatationen nach sich ziehen ⁷¹². Es wird diskutiert, dass die Ansprechbarkeit von Patienten auf topische Steroide zukünftig mittels Genomanalyse herausgearbeitet werden kann ⁶¹⁹.

Empfehlung 5.30

Eine individualisierte Allergietest-basierte Eliminationsdiät kann bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar:

Die EoE findet sich gehäuft bei Kindern und Erwachsenen mit begleitender Atopie oder atopischer Prädisposition ^{713, 714}. Sie wird durch Nahrungsmittelallergene ausgelöst und kann durch Inhalationsallergene getriggert werden ⁷¹⁵. So ist es nicht ungewöhnlich, dass eine saisonale Häufung der Erstmanifestationen der EoE bzw. deren klinische Exazerbation oftmals im Frühjahr beobachtet wird. Die häufigsten Nahrungsmittelallergene finden sich in der Kuhmilch gefolgt von Weizen, Soja und Hühnerei, Fisch und Nüsse ⁷¹³. Komplizierend für die Diagnostik und die Identifikation des auslösenden Allergens ist es, dass gerade im jungen Kleinkindes- und Schulkindesalter eine Polysensibilisierung gegen die o.a. Nahrungsmittelgruppen zu beobachten ist. Dies bedeutet, dass der Auslöser der EoE zumeist durch 1-3 Nahrungsmittelallergene bedingt ist und sowohl das einzelne aber auch deren Kombination entsprechend schwer zu identifizieren ist ^{640, 713, 716}.

Sollten sich bereits sehr früh Adhärenzprobleme für eine 6FED/Elementarnahrung abzeichnen, wäre eine Allergietest-gesteuerte, individualisierte Eliminationsdiät eine denkbare therapeutische Option. Als angewendetes und etabliertes Allergietestverfahren zur Identifikation eines möglichen auslösenden Nahrungsmittelallergens ist der Prick oder Prick-to-Prick Hauttest etabliert. Mittels dieses Tests lassen sich die Immunantworten auf die 6 häufigsten Nahrungsmittelallergene und ggf. weitere anamnestisch relevante Nahrungsmittel durch intrakutanes Auftragen untersuchen. Unbedingt zu erwähnen ist jedoch, dass die Pricktest gesteuerten Diäten hinsichtlich des Erreichens der histologischen Remission den Alternativen 6FED (Kinder 73%, Erwachsene 71%) und Elementardiät (Kinder 91%, Erwachsene 94%) deutlich unterlegen sind (Kinder 48% und Erwachsene 32%) ⁶⁴² und einen negativ prädiktiven Wert von lediglich 40-67% (SPT/APT) in einer retrospektiven Betrachtung pädiatrischer PPI-non responsiver Patienten aufweist ⁶⁷¹.

Eine große retrospektive pädiatrische Studie untersuchte die Wertigkeit der kombinierten Anwendung von Prick/Patch Testungen für 23 unterschiedliche Nahrungsmittelallergene und erreichte nach entsprechender Eliminationsdiät eine histologische Remission bei 72% der behandelten Kinder ⁷¹⁷. Nachfolgende Studien im Kindes- und Jugendalter berichteten über Ansprechraten von 53-65% unter Verwendung von Allergietest-gerichteten Eliminationsdiäten ⁷¹⁷.

Diese Beobachtungen unterscheiden sich jedoch signifikant von denen im Erwachsenenalter. In einer prospektiven Studie konnte in einem Kollektiv von 22 Erwachsenen, die eine Prick/Patch-Test basierte Eliminationsdiät einnahmen, nur bei 26% eine Remission erreicht werden ⁷¹⁸. Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die Prick/Patch Testungen eine hohe Rate an falsch negativen aber auch an falsch

positiven Testergebnissen aufweisen, und dass aus diesem Grund eine Allergietest-basierte oder –gesteuerte Eliminationsdiät generell nicht zu empfehlen ist. Auch IgE basierte Allergietestergebnisse sollten nicht für die Zusammenstellung einer individualisierten Eliminationsdiät herangezogen werden, da die bisherigen klinischen Erfahrungswerte und die tierexperimentellen Arbeiten nicht auf einen wesentlichen Mechanismus in der Pathogenese der EoE hinweisen und nahrungsmittelspezifische IgE Erhöhungen eher als Sensibilisierung und Epiphänomen gewertet werden können^{518, 641, 719, 720}. Auch zur Wertigkeit und Einordnung der Bestimmung nahrungsmittelspezifischer IgG₂ oder IgG₄ Subklassen Antikörper gibt es keine zuverlässigen Ergebnisse, deren Einsatz hat daher bislang keinen klinischen Nutzwert. Lediglich nahrungsmittelspezifische IgG₄ Spiegel scheinen ganz im Gegensatz eher mit der sich ausbildenden Allergentoleranz assoziiert zu sein⁷²⁰, aber auch diese Ergebnisse bedürfen der Bestätigung in weiteren Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Lammert F, Jansen PL, Lerch MM. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: De Gruyter, 2019.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:1900-1920.
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154:267-276.
4. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-80.
5. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-440.
6. Liu L, Li S, Zhu K, et al. Relationship between esophageal motility and severity of gastroesophageal reflux disease according to the Los Angeles classification. *Medicine* 2019;98:e15543-e15543.
7. Scida S, Russo M, Miraglia C, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed* 2018;89:40-43.
8. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;34:618-627.
9. Ness-Jensen E, Gottlieb-Vedi E, Wahlin K, et al. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). *Gut* 2018;67:209-215.
10. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-721.
11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
12. Rusu RI, Fox MR, Tucker E, et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: acid exposure time assessed by prolonged wireless pH monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2021;70:2230-2237.
13. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited Ability of the Proton-Pump Inhibitor Test to Identify Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:1360-1366.
14. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012;61:1340-54.
15. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999;44:47-54.
16. Boeckstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:334-343.
17. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, et al. Management Strategy for Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparison Between Empirical Treatment With Esomeprazole and Endoscopy-Oriented Treatment. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:267-275.
18. Gerson LB. Diagnostic Yield of Upper Endoscopy in Treated GERD Patients. *Gastroenterology* 2010;139:1408-1409.
19. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010;71:28-34.
20. Lin EC, Holub J, Lieberman D, et al. Low Prevalence of Suspected Barrett's Esophagus in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Without Alarm Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:857-863.
21. García-Altés A, Rota R, Barenys M, et al. Cost-effectiveness of a 'score and scope' strategy for the management of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:709-19.
22. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors Associated With Progression of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:1046-1055.e8.

23. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, et al. The Effect of Endoscopic Surveillance in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:2068-2086.e5.
24. Sawas T, Killcoyne S, Iyer PG, et al. Identification of Prognostic Phenotypes of Esophageal Adenocarcinoma in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2018;155:1720-1728.e4.
25. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, et al. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. *The American journal of gastroenterology* 2015;110:662-683.
26. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
27. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological Consequences of Gastroesophageal Reflux in Man. *Gastroenterology* 1970;58:163-174.
28. Fiocca R, Mastracci L, Milione M, et al. Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:S319-S330.
29. Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, et al. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. *The American Journal of Digestive Diseases* 1977;22:956-964.
30. Collins JSA, Watt PCH, Hamilton PW, et al. Assessment of oesophagitis by histology and morphometry. *Histopathology* 1989;14:381-389.
31. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013;48:473-82.
32. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, et al. Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:643-651.
33. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055-61.
34. Mackalski BA, Ilnyckyj A. Esophageal pH testing in patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2008;22:249-252.
35. Bautista JM, Wong W-m, Pulliam G, et al. The Value of Ambulatory 24 hr Esophageal pH Monitoring in Clinical Practice in Patients Who Were Referred with Persistent Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)-Related Symptoms While on Standard Dose Anti-Reflux Medications. *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50:1909-1915.
36. Becker V, Bajbouj M, Waller K, et al. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors - a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:1355-1360.
37. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, et al. Efficacy of Esophageal Impedance/pH Monitoring in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease, on and off Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:743-748.
38. Bajbouj M, Becker V, Phillip V, et al. High-Dose Esomeprazole for Treatment of Symptomatic Refractory Gastroesophageal Reflux Disease – A Prospective pH-Metry/Impedance-Controlled Study. *Digestion* 2009;80:112-118.
39. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility* 2017;29:e13067.
40. Kline M, Ewing M, Simpson N, et al. The Utility of Intraluminal Impedance in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease-Like Symptoms But Normal Endoscopy and 24-Hour pH Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:880-885.
41. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *Journal of Gastroenterology* 2011;47:159-168.
42. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of Reflux Episodes and Symptom Association in Patients With Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease: Study Using Combined Impedance-pH Off Therapy. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1053-1061.

43. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Hypersensitive Esophagus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1662-1667.
44. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility* 2014;26:670-678.
45. Keller J, Fox MR, Allescher HD, et al. [Interpretation und performance of high-resolution esophageal manometry: Recommendations of the German Association of Neurogastroenterology and Motility (DGNM) and the German Association of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 2018;56:1378-1408.
46. Pehl C, Keller J, Allescher HD, et al. [Diagnosis of oesophageal reflux by PH, impedance, and bilirubin measurement: recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and of the working group for neurogastroenterology of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 2012;50:1310-32.
47. Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:301-309.
48. Richter JE. Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;22:70-80.
49. Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *The American journal of gastroenterology* 2016;111:1517-1524.
50. Levine MS, Rubesin SE. Diseases of the Esophagus: Diagnosis with Esophagography. *Radiology* 2005;237:414-427.
51. Baker ME, Rice TW. Radiologic Evaluation of the Esophagus: Methods and Value in Motility Disorders and GERD. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;13:201-225.
52. Ott DJ. Gastroesophageal reflux: what is the role of barium studies? *American Journal of Roentgenology* 1994;162:627-629.
53. Sellar RJ, de Caestecker JS, Heading RC. Barium radiology: A sensitive test for gastro-oesophageal reflux. *Clinical Radiology* 1987;38:303-307.
54. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1181-5.
55. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *American Journal of Roentgenology* 1994;162:621-626.
56. Mariani G, Boni G, Barreca M, et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004;45:1004-28.
57. Shay SS, Egli D, Johnson LF. Simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy during the postprandial period in patients with severe reflux esophagitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1991;36:558-564.
58. Orenstein SR, Klein HA, Rosenthal MS. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings. *J Nucl Med* 1993;34:1228-34.
59. Tolia V, Kuhns L, Kauffman RE. Comparison of simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy in infants with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1993;88:661-4.
60. Shay SS, Abreu SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy, LESp, and 24-h pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1094-101.
61. Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of Reflux Episodes During Simultaneous Esophageal pH Monitoring and Gastroesophageal Reflux Scintigraphy in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1992;14:256-260.
62. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al. Gastroesophageal reflux--the acid test: scintigraphy or the pH probe? *American Journal of Roentgenology* 1983;140:1087-1090.
63. Isaacs PE, Martins JC, Edwards S, et al. Assessment of gastro-esophageal reflux disease: comparison of reflux scintigraphy with endoscopy biopsy and esophageal pH monitoring. *Hepatogastroenterology* 1990;37:198-200.

64. Özcan Z, Özcan C, Erinç R, et al. Scintigraphy in the detection of gastro-oesophageal reflux in children with caustic oesophageal burns: a comparative study with radiography and 24-h pH monitoring. *Pediatric Radiology* 2001;31:737-741.
65. Kjellén G, Brudin L, Håkansson HO. Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastrooesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1991;26:425-30.
66. Heyman S, Kirkpatrick JA, Winter HS, et al. An Improved Radionuclide Method for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux and Aspiration in Children (Milk Scan). *Radiology* 1979;131:479-482.
67. Park J-s, Van Der Wall H, Falk GL. Sa157 CORRELATION OF IMPEDANCE-PH MONITORING AND REFLUX SCINTIGRAPHY RESULTS IN LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX DISEASE. *Gastroenterology* 2021;160:S-442-S-443.
68. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management --- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44:S1-S16.
69. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005;43:163-164.
70. Bytzer P. What Makes Individuals With Gastroesophageal Reflux Disease Dissatisfied With Their Treatment? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:816-822.
71. Junghard O, Carlsson R, Lind T. Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease trials. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003;38:1197-1199.
72. King A, MacDonald C, Örn C. Understanding gastro-oesophageal reflux disease: a patient-cluster analysis. *International Journal of Clinical Practice* 2008;62:1838-1843.
73. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;97:575-583.
74. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;21:739-746.
75. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:656-665.
76. Erichsen R, Robertson D, Farkas DK, et al. Erosive Reflux Disease Increases Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Compared With Nonerosive Reflux. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:475-480.e1.
77. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;22:183-191.
78. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;29:470-480.
79. Fullard M, Kang JY, Neild P, et al. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24:33-45.
80. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-64.
81. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, et al. Erosive Esophagitis Is a Risk Factor for Barrett's Esophagus: A Community-Based Endoscopic Follow-Up Study. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:1946-1952.
82. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. The Long-Term Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40:398-404.
83. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1375-1383.
84. Labenz J, Chandrasoma PT, Knapp LJ, et al. Proposed approach to the challenging management of progressive gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2018;10:175-183.
85. Willich SN, Nocon M, Kulig M, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;23:371-376.

86. Spechler SJ. Proton Pump Inhibitors. *Medical Clinics of North America* 2019;103:1-14.
87. Lin D, Eke C, Cai C, et al. Decreasing Overall and Inappropriate Proton Pump Inhibitor Use: Perspective From a Large Safety-Net Healthcare System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:763-766.e2.
88. Labenz J, Armstrong D, Leodolter A, et al. Management of reflux esophagitis: does the choice of proton pump inhibitor matter? *International Journal of Clinical Practice* 2015;69:796-801.
89. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154:289-301.
90. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med* 2019;381:1513-1523.
91. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Annals of Internal Medicine* 2005;143:199.
92. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: A Challenge to Esophagogastric Junction Integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-649.
93. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:827-43, viii.
94. Wu JCY, Mui LM, Cheung CMY, et al. Obesity Is Associated With Increased Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Gastroenterology* 2007;132:883-889.
95. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? *Archives of Internal Medicine* 2006;166:965.
96. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:175-182.e3.
97. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Weight Loss and Reduction in Gastroesophageal Reflux. A Prospective Population-Based Cohort Study: The HUNT Study. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:376-382.
98. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:308-328.
99. Allampati S, Lopez R, Thota PN, et al. Use of a positional therapy device significantly improves nocturnal gastroesophageal reflux symptoms. *Diseases of the Esophagus* 2016.
100. Casale M, Sabatino L, Moffa A, et al. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4547-4552.
101. Mitchell DR, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Abdominal Compression by Waist Belt Aggravates Gastroesophageal Reflux, Primarily by Impairing Esophageal Clearance. *Gastroenterology* 2017;152:1881-1888.
102. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T, et al. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;31:607-614.
103. Mehta RS, Song M, Staller K, et al. Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:2226-2233.e4.
104. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *Journal of Thoracic Disease* 2019;11:S1594-S1601.
105. Triadafilopoulos G, Korzilius JW, Zikos T, et al. Ninety-Six Hour Wireless Esophageal pH Study in Patients with GERD Shows that Restrictive Diet Reduces Esophageal Acid Exposure. *Digestive Diseases and Sciences* 2019;65:2331-2344.
106. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep Deprivation Is Hyperalgesic in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2007;133:1787-1795.
107. Herregods TVK, van Hoeij FB, Oors JM, et al. Effect of Running on Gastroesophageal Reflux and Reflux Mechanisms. *American Journal of Gastroenterology* 2016;111:940-946.
108. Morgner-Miehlke A, Koop H, Blum A, et al. Abklärung und Therapie von Refluxbeschwerden. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2006;44:399-410.
109. Kulig M, Nocon M, Vieth M, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57:580-589.

110. Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic Review: Patterns of Reflux-Induced Symptoms and Esophageal Endoscopic Findings in Large-Scale Surveys. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:863-873.e3.
111. Norman Hansen A, Bergheim R, Fagertun H, et al. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Clinical Practice* 2005;59:665-671.
112. Howden CW, Henning JM, Huang B, et al. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:1704-1710.
113. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.
114. Pouchain D, Bigard M-A, Liard F, et al. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterology* 2012;12.
115. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154:302-318.
116. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2017;30:1-9.
117. Spechler SJ. Evaluation and Treatment of Patients with Persistent Reflux Symptoms Despite Proton Pump Inhibitor Treatment. *Gastroenterology Clinics of North America* 2020;49:437-450.
118. Labenz J, Koop H. Gastroösophageale Refluxkrankheit – was tun, wenn PPI nicht ausreichend wirksam, verträglich oder erwünscht sind? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2017;142:356-366.
119. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008;65:19-31.
120. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004;20:413-421.
121. Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for non-erosive reflux disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005;7:47-56.
122. Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:656-664.
123. Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-57, e350.
124. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, et al. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997;40:587-590.
125. Farré R, Fornari F, Blondeau K, et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2009;59:164-169.
126. Matthews PJ, Knowles CH, Chua YC, et al. Effects of the concentration and frequency of acid infusion on the development and maintenance of esophageal hyperalgesia in a human volunteer model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2008;294:G914-G917.
127. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY, et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:29-42.
128. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:Cd003244.
129. Weijenberg PW, de Schepper HS, Smout AJPM, et al. Effects of Antidepressants in Patients With Functional Esophageal Disorders or Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:251-259.e1.
130. Chen W-Y, Chang W-L, Tsai Y-C, et al. Double-Dosed Pantoprazole Accelerates the Sustained Symptomatic Response in Overweight and Obese Patients With Reflux Esophagitis in Los Angeles Grades A and B. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1046-1052.
131. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.

132. Katz PO, Johnson DA, Levine D, et al. A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:443-447.
133. Edwards SJ, Lind T, Lundell L, et al. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis - a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;30:547-556.
134. Hsu P-I, Lu C-L, Wu D-C, et al. Eight Weeks of Esomeprazole Therapy Reduces Symptom Relapse, Compared With 4 Weeks, in Patients With Los Angeles Grade A or B Erosive Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:859-866.e1.
135. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1452-1458.
136. Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *BMJ Clin Evid* 2008;2008.
137. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:767-776.
138. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJO, Barkun AN, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care - the CADET-HR Study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;21:1189-1202.
139. Cho JH, Shin CM, Yoon H, et al. Efficacy of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease: a single center, randomized, open-label trial. *BMC Gastroenterology* 2020;20.
140. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:50-56.
141. Miner P, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric Acid Control With Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study. *American Journal of Gastroenterology* 2003;98:2616-2620.
142. Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 2011;25:373-380.
143. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;43:899-909.
144. Müller M, Labenz G, Borkenstein D-P, et al. Alginat bei Bedarf als Add-on bei unzureichendem Effekt von Protonenpumpen-Hemmern bei Patienten mit gastroösophagealer Reflux-Krankheit. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018;144:e30-e35.
145. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;45:1524-1533.
146. Labenz J, Gross M. Refluxkrankheit jenseits der PPI. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2018;160:40-44.
147. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2018;113:980-986.
148. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *American Journal of Gastroenterology* 2018;114:414-421.
149. Fuchs KH, Musial F, Ulbricht F, et al. Foregut symptoms, somatoform tendencies, and the selection of patients for antireflux surgery. *Dis Esophagus* 2017;30:1-10.
150. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:800-808.e7.
151. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1020-4.
152. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Heartburn or angina? Differentiating gastrointestinal disease in primary care patients presenting with chest pain: a cross sectional diagnostic study. *International Archives of Medicine* 2009;2:40.
153. Labenz J, Labenz C. Gastroenterologische Erkrankungen als Auslöser von Thoraxschmerz. *Der Internist* 2016;58:29-38.

154. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2017;23:151-163.
155. Bell RCW. Management of regurgitation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2020;36:336-343.
156. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of Regurgitation to Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Trials of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:1419-1425.
157. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, et al. Regurgitation Is Less Responsive to Acid Suppression Than Heartburn in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:612-619.
158. Kahrilas PJ, Howden CW, Wernersson B, et al. Impact of persistent, frequent regurgitation on quality of life in heartburn responders treated with acid suppression: a multinational primary care study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;37:1005-1010.
159. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:841-53.
160. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009;80:74-88.
161. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, et al. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2018;2018:1-10.
162. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2007;102:642-653.
163. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken â~on-demandâ™. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:195-204.
164. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005;40:275-285.
165. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:27-34.
166. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2001;15:927-935.
167. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *American Journal of Gastroenterology* 2018;113:519-528.
168. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, et al. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 1998;43:993-1000.
169. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, et al. A Placebo-Controlled Dose-Ranging Study of Lansoprazole in the Management of Reflux Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology* 1998;93:238-243.
170. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study1. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;22:803-811.
171. Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;17:333-341.
172. Caos A, Breiter J, Perdomo C, et al. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;22:193-202.
173. Johnson DA, Katz PO, Levine D, et al. Prevention of Relapse of Healed Reflux Esophagitis is Related to the Duration of Intra-gastric pH>4. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010;44:475-478.

174. Desai M, Hamade N, Sharma P. Management of Peptic Strictures. *American Journal of Gastroenterology* 2020;115:967-970.
175. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:1018-1029.
176. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, et al. Response of Chronic Cough to Acid-Suppressive Therapy in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest* 2013;143:605-612.
177. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of Esomeprazole 40 mg Twice Daily on Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;173:1091-1097.
178. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:2559.
179. Lam PKY, Ng ML, Cheung TK, et al. Rabeprazole Is Effective in Treating Laryngopharyngeal Reflux in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:770-776.
180. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of Chronic Posterior Laryngitis With Esomeprazole. *The Laryngoscope* 2006;116:254-260.
181. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope* 2018;129:1174-1187.
182. Bajbouj M, Becker V, Eckel F, et al. Argon Plasma Coagulation of Cervical Heterotopic Gastric Mucosa as an Alternative Treatment for Globus Sensations. *Gastroenterology* 2009;137:440-444.
183. Tseng W-H, Tseng P-H, Wu J-F, et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope* 2018;128:2252-2260.
184. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and Therapeutic Use of Proton Pump Inhibitors in Non-Cardiac Chest Pain: A Metaanalysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2005;100:1226-1232.
185. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is Proton Pump Inhibitor Testing an Effective Approach to Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease in Patients With Noncardiac Chest Pain? *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1222.
186. Kim JH, Sinn DH, Son HJ, et al. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:1504-1509.
187. Hershcovici T, Achem SR, Jha LK, et al. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;35:5-14.
188. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, et al. Acid-Suppressive Therapy With Esomeprazole for Relief of Unexplained Chest Pain in Primary Care: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:56-64.
189. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2011;60:1473-8.
190. Talwar V, Wurm P, Bankart MJG, et al. Clinical trial: chest pain caused by presumed gastro-oesophageal reflux in coronary artery disease - controlled study of lansoprazole vs. placebo. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:191-199.
191. Kim Y, Ganocy S, Fass R. Proton-pump inhibitor use and the development of new ischemic heart disease in non-cardiac chest pain patients. *Neurogastroenterology & Motility* 2020;32.
192. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, et al. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;43:213-239.
193. Jung H-k, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2010;16:22-29.
194. Dent J, Holloway RH, Eastwood PR. Systematic review: relationships between sleep and gastro-oesophageal reflux. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:657-673.
195. Shepherd K, Ockelford J, Ganasan V, et al. Temporal Relationship Between Night-Time Gastroesophageal Reflux Events and Arousals From Sleep. *American Journal of Gastroenterology* 2020;115:697-705.
196. Regenbogen E, Helkin A, Georgopoulos R, et al. Esophageal Reflux Disease Proton Pump Inhibitor Therapy Impact on Sleep Disturbance. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2012;146:524-532.

197. Orr WC, Craddock A, Goodrich S. Acidic and Non-Acidic Reflux During Sleep Under Conditions of Powerful Acid Suppression. *Chest* 2007;131:460-465.
198. Moayyedi P, Hunt R, Armstrong D, et al. The impact of intensifying acid suppression on sleep disturbance related to gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;37:730-737.
199. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, et al. Health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease under routine care: 5-year follow-up results of the ProGERD study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;29:662-668.
200. Gagliardi GS, Shah AP, Goldstein M, et al. Effect of Zolpidem on the Sleep Arousal Response to Nocturnal Esophageal Acid Exposure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:948-952.
201. Orr WC. Review article: sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;31:47-56.
202. Deraman MA, Abdul Hafidz MI, Lawenko RM, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Gaviscon Advance vs non-alginate antacid in suppression of acid pocket and post-prandial reflux in obese individuals after late-night supper. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020;51:1014-1021.
203. Ali RAR, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007;21:793-806.
204. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020;51:421-434.
205. Fill Malfertheiner S, Malfertheiner MV, Kropf S, et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterology* 2012;12.
206. Larson J, Patatianian E, Minerjr P, et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997;90:83-87.
207. Fill S, Malfertheiner M, Costa SD, et al. Management der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) in der Schwangerschaft. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2007;211:215-223.
208. Majithia R, Johnson DA. Are Proton Pump Inhibitors Safe during Pregnancy and Lactation? *Drugs* 2012;72:171-179.
209. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;22:749-757.
210. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;18:291-301.
211. van der Woude CJ, Metselaar HJ, Danese S. Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut* 2014;63:1014-1023.
212. Strugala V, Bassin J, Swales VS, et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012;2012:1-6.
213. Petersen K-U, Labenz J. Standort 2010. *Verdauungskrankheiten* 2010, 2010.
214. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, et al. The Safety of Proton Pump Inhibitors (PPIs) in Pregnancy: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2009;104:1541-1545.
215. Pasternak B, Hviid A. Use of Proton-Pump Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2114-2123.
216. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, et al. The Safety of Fetal Exposure to Proton-Pump Inhibitors During Pregnancy. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;57:699-705.
217. Mitchell AA. Proton-Pump Inhibitors and Birth Defects — Some Reassurance, but More Needed. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2161-2163.
218. Koop H. Verordnungspraxis und Risiken von Protonenpumpenblockern – Fiktion und Fakten. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018;56:264-274.
219. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
220. Labenz J, Labenz C. Prävalenz und natürlicher Verlauf der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Der Gastroenterologe* 2016;11:102-109.

221. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;37:323-331.
222. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
223. Ruigómez A, Alberto García Rodríguez L, Wallander M-A, et al. Esophageal Stricture: Incidence, Treatment Patterns, and Recurrence Rate. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:2685-2692.
224. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-87.e1.
225. Metz DC, Pilmer BL, Han C, et al. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexamprazole MR Clinical Trial Data. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:1953-1960.
226. Björnsson E, Abrahamsson H, Simren M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24:945-954.
227. El-Omar EM, Banerjee S, Wirz AA, et al. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *The American journal of gastroenterology* 1996;91 2:355-9.
228. Coyle C, Symonds R, Allan J, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. *BJGP Open* 2019;3:bjgpopen19X101651.
229. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-364.
230. Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, et al. Ambulatory Reflux Monitoring Guides Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Patients With Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Clinical Trial. *Gastroenterology* 2021;160:174-182.e1.
231. Corley DA. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. *Gastroenterology* 2019;157:604-607.
232. Ueberschaer H, Allescher H-D. Protonenpumpenhemmer – Nebenwirkungen und Komplikationen der langfristigen Protonenpumpenhemmereinnahme. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2017;55:63-74.
233. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
234. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41:1162-1174.
235. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682-691.e2.
236. Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology* 2017;153:971-979.e4.
237. Wod M, Hallas J, Andersen K, et al. Lack of Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Decline. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:681-689.
238. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diseases of the Esophagus* 2020;33.
239. Targownik LE. Editorial: let's take a break from studying the PPI-fracture association. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018;47:1543-1544.
240. Hoff M, Skovlund E, Skurtveit S, et al. Proton pump inhibitors and fracture risk. The HUNT study, Norway. *Osteoporosis International* 2019;31:109-118.
241. Kumar S, Drake MT, Schleck CD, et al. Incidence and predictors of osteoporotic fractures in patients with Barrett's oesophagus: a population-based nested case-control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;46:1094-1102.
242. Targownik LE. Editorial: Non-breaking news! High-dose PPIs likely do not cause fractures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;47:137-137.

243. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. *American Journal of Gastroenterology* 2017;112:95-101.
244. Targownik LE, Leslie WD, Davison SK, et al. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1361-1369.
245. Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S, et al. Dexamethasone and Esomeprazole Do Not Affect Bone Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Gastroenterology* 2019;156:926-934.e6.
246. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. *American Journal of Gastroenterology* 2020;115:706-715.
247. Ghosh G, Schnoll-Sussman F, Mathews S, et al. Reported proton pump inhibitor side effects: what are physician and patient perspectives and behaviour patterns? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019;51:121-128.
248. Kurlander JE, Kennedy JK, Rubenstein JH, et al. Patients' Perceptions of Proton Pump Inhibitor Risks and Attempts at Discontinuation: A National Survey. *American Journal of Gastroenterology* 2019;114:244-249.
249. Kurlander JE, Rubenstein JH, Richardson CR, et al. Physicians' Perceptions of Proton Pump Inhibitor Risks and Recommendations to Discontinue: A National Survey. *American Journal of Gastroenterology* 2020;115:689-696.
250. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol* 2016;54:327-63.
251. Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;42:649-663.
252. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. *Gut* 2017;67:28-35.
253. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
254. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-554.
255. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754-62.
256. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E, et al. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc* 2006;20:1824-30.
257. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986;204:9-20.
258. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996;44:541-7.
259. Fuchs KH, Freys SM, Heimbucher J, et al. Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI-function laboratory. *Diseases of the Esophagus* 1995;8:211-217.
260. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154:277-288.
261. Costantini M, Crookes PF, Bremner RM, et al. Value of physiologic assessment of foregut symptoms in a surgical practice. *Surgery* 1993;114:780-6; discussion 786-7.
262. Raman A, Sternbach J, Babajide A, et al. When does testing for GERD become cost effective in an integrated health network? *Surg Endosc* 2010;24:1245-9.
263. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011;25:2943-9.
264. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2470-5.

265. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446-53.
266. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1-15.
267. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg* 2013;217:586-97.
268. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210-5.
269. Funderburk A, Nawab U, Abraham S, et al. Temporal Association Between Reflux-like Behaviors and Gastroesophageal Reflux in Preterm and Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:556-61.
270. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-11.
271. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008;135:756-69.
272. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2009;13:602-10.
273. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Carlson DA, et al. Advances in Management of Esophageal Motility Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1692-1700.
274. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:677-688.
275. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-74.
276. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
277. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, et al. Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* 1994;35:8-14.
278. Fein M, Bueter M, Thalheimer A, et al. Ten-year outcome of laparoscopic antireflux surgery. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1893-9.
279. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3:292-300.
280. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, et al. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992;216:35-43.
281. Kamolz T, Granderath F, Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: disease-related quality of life assessment before and after surgery in GERD patients with and without Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2003;17:880-5.
282. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006;20:159-65.
283. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2011;98:247-54.
284. Mehta S, Bennett J, Mahon D, et al. Prospective trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: Seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1312-6; discussion 1316-7.
285. Anvari M, Allen C, Marshall J, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. *Surg Endosc* 2011;25:2547-54.
286. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.
287. Pauwels A, Boecxstaens V, Andrews CN, et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and

- clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut* 2019;68:1928-1941.
288. Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, et al. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:107-121.
 289. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology H, et al. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684-95.
 290. Maret-Ouda J, Yanes M, Konings P, et al. Mortality from laparoscopic antireflux surgery in a nationwide cohort of the working-age population. *Br J Surg* 2016;103:863-70.
 291. Yanes M, Santoni G, Maret-Ouda J, et al. Mortality, Reoperation, and Hospital Stay Within 90 Days of Primary and Secondary Antireflux Surgery in a Population-Based Multinational Study. *Gastroenterology* 2021;160:2283-2290.
 292. Funk LM, Kanji A, Scott Melvin W, et al. Elective antireflux surgery in the US: an analysis of national trends in utilization and inpatient outcomes from 2005 to 2010. *Surg Endosc* 2014;28:1712-9.
 293. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, et al. [Outcome after laparoscopic antireflux surgery: fundoplication and re-fundoplication in the elderly]. *Chirurg* 2001;72:1026-31.
 294. Kamolz T, Granderath FA, Pointner R. Does major depression in patients with gastroesophageal reflux disease affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery? *Surg Endosc* 2003;17:55-60.
 295. Kamolz T, Bammer T, Granderath FA, et al. Laparoscopic antireflux surgery in gastro-oesophageal reflux disease patients with concomitant anxiety disorders. *Dig Liver Dis* 2001;33:659-64.
 296. Fuchs HF, Babic B, Fuchs KH, et al. Do patients with gastroesophageal reflux disease and somatoform tendencies benefit from antireflux surgery? *World J Gastroenterol* 2019;25:388-397.
 297. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2010;97:845-52.
 298. Fuchs KH, Breithaupt W, Varga G, et al. Primary laparoscopic fundoplication in selected patients with gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2021.
 299. Grant AM, Wileman SM, Ramsay CR, et al. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. *BMJ* 2008;337:a2664.
 300. Salminen PT, Hiekkanen HI, Rantala AP, et al. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: a prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg* 2007;246:201-6.
 301. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, et al. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009;250:698-706.
 302. Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:791-4.
 303. Laws HL, Clements RH, Swillie CM. A randomized, prospective comparison of the Nissen fundoplication versus the Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;225:647-53; discussion 654.
 304. Huerta CT, Plymale M, Barrett P, et al. Long-term efficacy of laparoscopic Nissen versus Toupet fundoplication for the management of types III and IV hiatal hernias. *Surg Endosc* 2019;33:2895-2900.
 305. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, et al. Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999;86:123-30.
 306. Fibbe C, Layer P, Keller J, et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001;121:5-14.
 307. Baigrie RJ, Cullis SN, Ndhuni AJ, et al. Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 2005;92:819-23.
 308. Spence GM, Watson DI, Jamieson GG, et al. Single center prospective randomized trial of laparoscopic Nissen versus anterior 90 degrees fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2006;10:698-705.

309. Guerin E, Betroune K, Closset J, et al. Nissen versus Toupet fundoplication: results of a randomized and multicenter trial. *Surg Endosc* 2007;21:1985-90.
310. Engstrom C, Lonroth H, Mardani J, et al. An anterior or posterior approach to partial fundoplication? Long-term results of a randomized trial. *World J Surg* 2007;31:1221-5; discussion 1226-7.
311. Mickevicius A, Endzinas Z, Kiudelis M, et al. Influence of wrap length on the effectiveness of Nissen and Toupet fundoplication: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2008;22:2269-76.
312. Mickevicius A, Endzinas Z, Kiudelis M, et al. Influence of wrap length on the effectiveness of Nissen and Toupet fundoplications: 5-year results of prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2013;27:986-91.
313. Booth MI, Stratford J, Jones L, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg* 2008;95:57-63.
314. Strate U, Emmermann A, Fibbe C, et al. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc* 2008;22:21-30.
315. Nijjar RS, Watson DI, Jamieson GG, et al. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic Nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2010;145:552-7.
316. Cao Z, Cai W, Qin M, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic anterior 180 degrees partial versus 360 degrees Nissen fundoplication: 5-year results. *Dis Esophagus* 2012;25:114-20.
317. Shaw JM, Bornman PC, Callanan MD, et al. Long-term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc* 2010;24:924-32.
318. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, et al. Evidence-based appraisal of antireflux fundoplication. *Ann Surg* 2004;239:325-37.
319. Neufeld M, Graham A. Levels of evidence available for techniques in antireflux surgery. *Dis Esophagus* 2007;20:161-7.
320. Davis CS, Baldea A, Johns JR, et al. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2010;14:332-41.
321. Fein M, Seyfried F. Is there a role for anything other than a Nissen's operation? *J Gastrointest Surg* 2010;14 Suppl 1:S67-74.
322. Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed Ali U, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2010;97:1318-30.
323. Tan G, Yang Z, Wang Z. Meta-analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on randomized clinical trials. *ANZ J Surg* 2011;81:246-52.
324. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM, et al. Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3:583-91.
325. Patti MG, Robinson T, Galvani C, et al. Total fundoplication is superior to partial fundoplication even when esophageal peristalsis is weak. *J Am Coll Surg* 2004;198:863-9; discussion 869-70.
326. Fuchs KH, Breithaupt W, Fein M, et al. Laparoscopic Nissen repair: indications, techniques and long-term benefits. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:197-202.
327. Morgenthal CB, Shane MD, Stival A, et al. The durability of laparoscopic Nissen fundoplication: 11-year outcomes. *J Gastrointest Surg* 2007;11:693-700.
328. Sgromo B, Irvine LA, Cuschieri A, et al. Long-term comparative outcome between laparoscopic total Nissen and Toupet fundoplication: Symptomatic relief, patient satisfaction and quality of life. *Surg Endosc* 2008;22:1048-53.
329. Watson DI, Jamieson GG, Lally C, et al. Multicenter, prospective, double-blind, randomized trial of laparoscopic nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2004;139:1160-7.
330. Ayazi S, Chowdhury N, Zaidi AH, et al. Magnetic sphincter augmentation (MSA) in patients with hiatal hernia: clinical outcome and patterns of recurrence. *Surg Endosc* 2020;34:1835-1846.
331. Ganz RA, Peters JH, Horgan S. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2013;368:2039-40.

332. Schizas D, Mastoraki A, Papoutsi E, et al. LINX((R)) reflux management system to bridge the "treatment gap" in gastroesophageal reflux disease: A systematic review of 35 studies. *World J Clin Cases* 2020;8:294-305.
333. Dunn C, Bildzukewicz N, Lipham J. Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020;30:325-342.
334. Rathore MA, Andrabi SI, Bhatti MI, et al. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JLS* 2007;11:456-60.
335. Eypasch E, Thiel B, Sauerland S. Laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease - a consensus development conference and the evidence-based benefit. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:57-63.
336. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, et al. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. The European Study Group for Antireflux Surgery (ESGARS). *Endoscopy* 1997;29:298-308.
337. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9; discussion 179-81.
338. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-13.
339. Chew CR, Jamieson GG, Devitt PG, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with anterior versus posterior hiatal repair: late outcomes. *World J Surg* 2011;35:2038-44.
340. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, et al. Lower recurrence rates after mesh-reinforced versus simple hiatal hernia repair: a meta-analysis of randomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:498-502.
341. Asti E, Sironi A, Bonitta G, et al. Crura augmentation with Bio-A(®) mesh for laparoscopic repair of hiatal hernia: single-institution experience with 100 consecutive patients. *Hernia* 2017;21:623-628.
342. Balagué C, Fdez-Ananín S, Sacoto D, et al. Paraesophageal Hernia: To Mesh or Not to Mesh? The Controversy Continues. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30:140-146.
343. Keville S, Rabach L, Saad AR, et al. Evolution From the U-shaped to Keyhole-shaped Mesh Configuration in the Repair of Paraesophageal and Recurrent Hiatal Hernia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020;30:339-344.
344. Koetje JH, Oor JE, Roks DJ, et al. Equal patient satisfaction, quality of life and objective recurrence rate after laparoscopic hiatal hernia repair with and without mesh. *Surg Endosc* 2017;31:3673-3680.
345. Oor JE, Roks DJ, Koetje JH, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surg Endosc* 2018;32:4579-4589.
346. Watson DI, Thompson SK, Devitt PG, et al. Five Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Repair of Very Large Hiatus Hernia With Sutures Versus Absorbable Versus Nonabsorbable Mesh. *Ann Surg* 2020;272:241-247.
347. Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, et al. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 2002;137:649-52.
348. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg* 2005;140:40-8.
349. Muller-Stich BP, Linke GR, Senft J, et al. Laparoscopic Mesh-augmented HiatoPlasty With Cardiophrenicopexy Versus Laparoscopic Nissen Fundoplication for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Double-center Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2015;262:721-5; discussion 725-7.
350. Soricelli E, Basso N, Genco A, et al. Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2009;23:2499-504.
351. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, et al. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surg Endosc* 2009;23:1219-26.
352. Parker M, Bowers SP, Bray JM, et al. Hiatal mesh is associated with major resection at revisional operation. *Surg Endosc* 2010;24:3095-101.

353. Mehta S, Boddy A, Rhodes M. Review of outcome after laparoscopic paraesophageal hiatal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16:301-6.
354. Pallabazzer G, Santi S, Parise P, et al. Giant hiatal hernias: direct hiatus closure has an acceptable recurrence rate. *Updates Surg* 2011;63:75-81.
355. Furnee EJ, Draaisma WA, Gooszen HG, et al. Tailored or routine addition of an antireflux fundoplication in laparoscopic large hiatal hernia repair: a comparative cohort study. *World J Surg* 2011;35:78-84.
356. Yano F, Stadlhuber RJ, Tsuboi K, et al. Outcomes of surgical treatment of intrathoracic stomach. *Dis Esophagus* 2009;22:284-8.
357. Youssef YK, Shekar N, Lutfi R, et al. Long-term evaluation of patient satisfaction and reflux symptoms after laparoscopic fundoplication with Collis gastroplasty. *Surg Endosc* 2006;20:1702-5.
358. Mattioli S, Lugaresi ML, Costantini M, et al. The short esophagus: intraoperative assessment of esophageal length. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:834-41.
359. Lugaresi M, Mattioli B, Daddi N, et al. Surgery for Type III-IV hiatal hernia: anatomical recurrence and global results after elective treatment of short oesophagus with open and minimally invasive surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1137-43.
360. Lugaresi M, Mattioli B, Daddi N, et al. True Short Esophagus in Gastro-esophageal Reflux Disease: Old Controversies With New Perspectives. *Ann Surg* 2019.
361. Zehetner J, DeMeester SR, Ayazi S, et al. Laparoscopic wedge fundectomy for collis gastroplasty creation in patients with a foreshortened esophagus. *Ann Surg* 2014;260:1030-3.
362. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, et al. Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux. *JAMA* 2017;318:939-946.
363. Csendes A, Orellana O, Cuneo N, et al. Long-term (15-year) objective evaluation of 150 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgery* 2019;166:886-894.
364. Zhou T, Harnsberger C, Broderick R, et al. Reoperation rates after laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc* 2015;29:510-4.
365. Baerg J, Thorpe D, Bultron G, et al. A multicenter study of the incidence and factors associated with redo Nissen fundoplication in children. *J Pediatr Surg* 2013;48:1306-11.
366. Al Hashmi AW, Pineton de Chambrun G, Souche R, et al. A retrospective multicenter analysis on redo-laparoscopic anti-reflux surgery: conservative or conversion fundoplication? *Surg Endosc* 2019;33:243-251.
367. Del Campo SEM, Mansfield SA, Suzo AJ, et al. Laparoscopic redo fundoplication improves disease-specific and global quality of life following failed laparoscopic or open fundoplication. *Surg Endosc* 2017;31:4649-4655.
368. Wykypiel H, Kamolz T, Steiner P, et al. Austrian experiences with redo antireflux surgery. *Surg Endosc* 2005;19:1315-9.
369. Iqbal A, Awad Z, Simkins J, et al. Repair of 104 failed anti-reflux operations. *Ann Surg* 2006;244:42-51.
370. Oelschlager BK, Lal DR, Jensen E, et al. Medium- and long-term outcome of laparoscopic redo fundoplication. *Surg Endosc* 2006;20:1817-23.
371. Khajanchee YS, O'Rourke R, Cassera MA, et al. Laparoscopic reintervention for failed antireflux surgery: subjective and objective outcomes in 176 consecutive patients. *Arch Surg* 2007;142:785-901; discussion 791-2.
372. Cowgill SM, Arnaoutakis D, Villadolid D, et al. "Redo" fundoplications: satisfactory symptomatic outcomes with higher cost of care. *J Surg Res* 2007;143:183-8.
373. Funch-Jensen P, Bendixen A, Iversen MG, et al. Complications and frequency of redo antireflux surgery in Denmark: a nationwide study, 1997-2005. *Surg Endosc* 2008;22:627-30.
374. Furnee EJ, Draaisma WA, Broeders IA, et al. Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1539-49.
375. Dallemagne B, Arenas Sanchez M, Francart D, et al. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. *Br J Surg* 2011;98:1581-7.
376. Schlottmann F, Laxague F, Angeramo CA, et al. Outcomes of Laparoscopic Redo Fundoplication in Patients With Failed Antireflux Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2021;274:78-85.
377. Vilar A, Priego P, Puerta A, et al. Redo Surgery after Failure of Antireflux Surgery. *Am Surg* 2018;84:1819-1824.

378. Varban OA, McCoy TP, Westcott C. A comparison of pre-operative comorbidities and post-operative outcomes among patients undergoing laparoscopic nissen fundoplication at high- and low-volume centers. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1121-7.
379. Wilshire CL, Louie BE, Shultz D, et al. Clinical Outcomes of Reoperation for Failed Antireflux Operations. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1290-6.
380. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:524-30.
381. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, et al. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1271-4.
382. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006;55:442.
383. Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, et al. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett esophagus from carditis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1733-41.
384. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2016;40:e45-66.
385. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-49.
386. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Human Pathology* 2009;40:65-74.
387. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-Lined Esophagus Without Intestinal Metaplasia Has No Proven Risk of Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2012;36:1-7.
388. Westerhoff M, Hovan L, Lee C, et al. Effects of Dropping the Requirement for Goblet Cells From the Diagnosis of Barrett's Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:1232-1236.
389. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:1465-1477.
390. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Diseases of the Esophagus* 2009;22:239-248.
391. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association Between Length of Barrett's Esophagus and Risk of High-grade Dysplasia or Adenocarcinoma in Patients Without Dysplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1430-1436.
392. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
393. Pech O, Gossner L, Manner H, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy* 2007;39:588-593.
394. Peters FP, Brakenhoff KPM, Curvers WL, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67:604-609.
395. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United European Gastroenterology Journal* 2016;4:629-656.
396. McClave SA, Worth Boyce H, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointestinal Endoscopy* 1987;33:413-416.
397. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2013;63:1229-1237.
398. Souza RF, Shewmake K, Terada LS, et al. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:299-307.
399. Clemons NJ, McColl KEL, Fitzgerald RC. Nitric Oxide and Acid Induce Double-Strand DNA Breaks in Barrett's Esophagus Carcinogenesis via Distinct Mechanisms. *Gastroenterology* 2007;133:1198-1209.
400. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392:400-408.
401. Nguyen T, Khalaf N, Ramsey D, et al. Statin Use Is Associated With a Decreased Risk of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2014;147:314-323.

402. Nguyen T, Duan Z, Naik AD, et al. Statin Use Reduces Risk of Esophageal Adenocarcinoma in US Veterans With Barrett's Esophagus: A Nested Case-Control Study. *Gastroenterology* 2015;149:1392-1398.
403. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;76:531-538.
404. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50.
405. Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, et al. Surveillance history of endoscopically treated patients with early Barrett's neoplasia: nonadherence to the Seattle biopsy protocol leads to sampling error. *Diseases of the Esophagus* 2008;21:475-479.
406. Abela J-E, Going JJ, Mackenzie JF, et al. Systematic Four-Quadrant Biopsy Detects Barrett's Dysplasia in More Patients Than Nonsystematic Biopsy. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:850-855.
407. Canto MI, Yoshida T, Gossner L. Chromoscopy of Intestinal Metaplasia in Barrett's Esophagus. *Endoscopy* 2002;34:330-336.
408. Yuki T, Amano Y, Kushiyama Y, et al. Evaluation of modified crystal violet chromoendoscopy procedure using new mucosal pit pattern classification for detection of Barrett's dysplastic lesions. *Digestive and Liver Disease* 2006;38:296-300.
409. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, et al. Enhanced magnification endoscopy: A new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:559-565.
410. Sharma P. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52:24-27.
411. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83:57-67.e1.
412. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced Imaging Technologies Increase Detection of Dysplasia and Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1562-1570.e2.
413. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
414. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, et al. Radiofrequency Ablation and Endoscopic Mucosal Resection for Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013;145:87-95.
415. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, et al. Recurrence of Esophageal Intestinal Metaplasia After Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus: Results From a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* 2013;145:79-86.e1.
416. Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, et al. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 2007;50:920-927.
417. Pech O, Vieth M, Schmitz D, et al. Conclusions from the histological diagnosis of low-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:682-688.
418. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Overdiagnosed and Underestimated. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1523-1530.
419. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2014;64:700-706.
420. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients With Nondysplastic Barrett's Esophagus Have Low Risks for Developing Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:220-227.e1.
421. Duits LC, van der Wel MJ, Cotton CC, et al. Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Persistent Low-Grade Dysplasia Are at Increased Risk for Progression to Neoplasia. *Gastroenterology* 2017;152:993-1001.e1.

422. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease Progression in Barrett's Low-Grade Dysplasia With Radiofrequency Ablation Compared With Surveillance: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2017;112:849-865.
423. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2020;92:569-574.
424. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison Between Endoscopic and Surgical Resection of Mucosal Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus At Two High-Volume Centers. *Annals of Surgery* 2011;254:67-72.
425. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, et al. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2009;137:815-823.
426. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.e1.
427. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2015;65:555-562.
428. Pouw RE, Beyna T, Belghazi K, et al. A prospective multicenter study using a new multiband mucosectomy device for endoscopic resection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018;88:647-654.
429. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49:191-198.
430. Probst A, Aust D, Märkl B, et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014;47:113-121.
431. Wu J, Pan Y-m, Wang T-t, et al. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014;79:233-241.e2.
432. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677.
433. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;65:3-10.
434. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206.
435. Chennat J, Konda VJA, Ross AS, et al. Complete Barrett's Eradication Endoscopic Mucosal Resection: An Effective Treatment Modality for High-Grade Dysplasia and Intramucosal Carcinoma—An American Single-Center Experience. *The American Journal of Gastroenterology* 2009;104:2684-2692.
436. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, et al. Endoscopic Resection for Barrett's High-Grade Dysplasia and Early Esophageal Adenocarcinoma: An Essential Staging Procedure With Long-Term Therapeutic Benefit. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1276-1283.
437. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined With Endoscopic Resection for Barrett's Esophagus With Early Neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:23-29.
438. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773.
439. Manner H, May A, Pech O, et al. Early Barrett's Carcinoma With "Low-Risk" Submucosal Invasion: Long-Term Results of Endoscopic Resection With a Curative Intent. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:2589-2597.
440. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. Efficacy, Safety, and Long-term Results of Endoscopic Treatment for Early Stage Adenocarcinoma of the Esophagus With Low-risk sm1 Invasion. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:630-635.
441. Alvarez Herrero L, Pouw R, van Vilsteren F, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 2010;42:1030-1036.
442. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2016;66:783-793.

443. Qumseya BJ, Bartel MJ, Gendy S, et al. High rate of over-staging of Barrett's neoplasia with endoscopic ultrasound: Systemic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 2018;50:438-445.
444. Bartel MJ, Wallace TM, Gomez-Esquivel RD, et al. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;86:292-298.
445. Qumseya BJ, Brown J, Abraham M, et al. Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81:865-874.e2.
446. Bergeron EJ, Lin J, Chang AC, et al. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147:765-773.
447. Wolfson HC, Crook JE, Krishna M, et al. Prospective, Controlled Tandem Endoscopy Study of Narrow Band Imaging for Dysplasia Detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2008;135:24-31.
448. Behrens A, Pech O, Wuthnow E, et al. Detektion von frühen Neoplasien im Barrett-Ösophagus: Ein Plädoyer für die Wertigkeit der Indexendoskopie und 4-Quadranten-Biopsien im Short-Segment-Barrett-Ösophagus. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015;53:568-572.
449. Schölvinc D, van der Meulen K, Bergman J, et al. Detection of lesions in dysplastic Barrett's esophagus by community and expert endoscopists. *Endoscopy* 2016;49:113-120.
450. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology* 2012;143:336-346.
451. Pouw RE, Helderdoorn N, Herrero LA, et al. Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73:662-668.
452. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *New England Journal of Medicine* 2009;360:2277-2288.
453. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus With Dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468.
454. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010;59:1169-1177.
455. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1245-1255.
456. Manner H, May A, Kouti I, et al. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surgical Endoscopy* 2015;30:1364-1370.
457. Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE). *Gastrointestinal Endoscopy* 2019;89:680-689.
458. Alzoubaidi D, Hussein M, Sehgal V, et al. Cryoballoon ablation for treatment of patients with refractory esophageal neoplasia after first line endoscopic eradication therapy. *Endoscopy International Open* 2020;08:E891-E899.
459. Westerveld DR, Nguyen K, Banerjee D, et al. Safety and effectiveness of balloon cryoablation for treatment of Barrett's associated neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2020;08:E172-E178.
460. van Munster SN, Overwater A, Raicu MGM, et al. A novel cryoballoon ablation system for eradication of dysplastic Barrett's esophagus: a first-in-human feasibility study. *Endoscopy* 2020;52:193-201.
461. Nasr AO, Dillon MF, Conlon S, et al. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. *Surgery* 2012;151:382-390.
462. Desai M, Saligram S, Gupta N, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;85:482-495.e4.

463. Sawas T, Alsawas M, Bazerbachi F, et al. Persistent intestinal metaplasia after endoscopic eradication therapy of neoplastic Barrett's esophagus increases the risk of dysplasia recurrence: meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019;89:913-925.e6.
464. Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, et al. Clinical Outcomes Following Recurrence of Intestinal Metaplasia After Successful Treatment of Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. *Am J Gastroenterol* 2017;112:87-94.
465. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83:1090-1106.e3.
466. Cotton CC, Haidry R, Thrift AP, et al. Development of Evidence-Based Surveillance Intervals After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2018;155:316-326.e6.
467. Feith M, Stein HJ, Siewert JRd. Pattern of Lymphatic Spread of Barrett's Cancer. *World Journal of Surgery* 2003;27:1052-1057.
468. Schölvinck D, Künzli H, Meijer S, et al. Management of patients with T1b esophageal adenocarcinoma: a retrospective cohort study on patient management and risk of metastatic disease. *Surgical Endoscopy* 2016;30:4102-4113.
469. Graham D, Sever N, Magee C, et al. Risk of lymph node metastases in patients with T1b oesophageal adenocarcinoma: A retrospective single centre experience. *World Journal of Gastroenterology* 2018;24:4698-4707.
470. Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, et al. Higher Rate of Barrett's Detection in the First Year After Successful Endoscopic Therapy: Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2018;113:959-971.
471. Cotton CC, Wolf WA, Pasricha S, et al. Recurrent intestinal metaplasia after radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: endoscopic findings and anatomic location. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81:1362-1369.
472. Fujii-Lau L, Cinnor B, Shaheen N, et al. Recurrence of intestinal metaplasia and early neoplasia after endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2017;05:E430-E449.
473. Tan MC, Kanthasamy KA, Yeh AG, et al. Factors Associated With Recurrence of Barrett's Esophagus After Radiofrequency Ablation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:65-72.e5.
474. O'Byrne LM, Witherspoon J, Verhage RJJ, et al. Barrett's Registry Collaboration of academic centers in Ireland reveals high progression rate of low-grade dysplasia and low risk from nondysplastic Barrett's esophagus: report of the RIBBON network. *Diseases of the Esophagus* 2020;33.
475. Allen JE, Desai M, Roumans CAM, et al. Low Risk of Progression of Barrett's Esophagus to Neoplasia in Women. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2020;55:321-326.
476. Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and Validation of a Model to Determine Risk of Progression of Barrett's Esophagus to Neoplasia. *Gastroenterology* 2018;154:1282-1289.e2.
477. van Sandick JW, van Lanschot JJB, Kuiken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998;43:216-222.
478. Streitz JM, Andrews CW, Ellis FH. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;105:383-388.
479. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2001;46:1892-8.
480. Wright TA, Gray MR, Morris AI, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574-579.
481. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: A population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-640.
482. Streitz JM, Ellis HF, Tilden RL, et al. Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus: A Cost-Effectiveness Comparison With Mammographic Surveillance for Breast Cancer. *American Journal of Gastroenterology* 1998;93:911-915.
483. Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *British Journal of Surgery* 1997;84:760-766.
484. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, et al. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:1888-1893.
485. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.

486. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
487. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6; quiz 21-2.
488. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
489. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92; quiz 693.
490. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017;5:335-358.
491. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022-1033.e10.
492. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:524-31.
493. Katzka DA. The complex relationship between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2014;32:93-7.
494. van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815-23.e2.
495. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:273-81.
496. van Rhijn BD, Oors JM, Smout AJ, et al. Prevalence of esophageal motility abnormalities increases with longer disease duration in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1349-55.
497. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology clinics of North America* 2014;43:243-256.
498. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-16.
499. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1419-29.
500. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319-332.e3.
501. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy* 2015;70:1633-9.
502. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:662-70.
503. Warners MJ, de Rooij W, van Rhijn BD, et al. Incidence of eosinophilic esophagitis in the Netherlands continues to rise: 20-year results from a nationwide pathology database. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30.
504. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, et al. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1116-1125.
505. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
506. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:420-6, 426.e1-2.
507. Sealock RJ, Kramer JR, Verstovsek G, et al. The prevalence of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis: a prospective study in unselected patients presenting to endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:825-32.

508. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2627-32.
509. Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, et al. Esophageal Food Impaction and Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:3181-93.
510. Sengupta N, Tapper EB, Corban C, et al. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004-2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:91-8.
511. Heerasing N, Lee SY, Alexander S, et al. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adults presenting with oesophageal food bolus obstruction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:244-7.
512. Gretarsdottir HM, Jonasson JG, Björnsson ES. Etiology and management of esophageal food impaction: a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:513-8.
513. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:9303858.
514. Etttyreddy AR, Sink JR, Georg MW, et al. Association between Eosinophilic Esophagitis and Esophageal Food Impaction in the Pediatric Population. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;159:750-754.
515. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:589-96.e1.
516. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1528-1533.
517. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:582-590.e2.
518. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:611-20.
519. Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, et al. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:9-15.
520. Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-7.
521. Miehlik S, Alpan O, Schröder S, et al. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:363-8.
522. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-9.
523. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2020;16:20.
524. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1084-1092.e1.
525. Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, et al. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1138-1143.
526. Martin LJ, He H, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1690-1698.
527. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-9.
528. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230-6.e1-2.
529. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:836-844.
530. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577-85.e4.

531. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134-40.
532. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400-9.e1.
533. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1483-1492.e2.
534. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672-1685.e5.
535. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
536. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:132-8.
537. Bohm M, Jacobs JW, Jr., Gupta A, et al. Most children with eosinophilic esophagitis have a favorable outcome as young adults. *Dis Esophagus* 2017;30:1-6.
538. Miehke S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:739-748.
539. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-13; quiz 1261.
540. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-22.
541. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, et al. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus* 2018;31.
542. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, et al. Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:391-399.
543. Alexander R, Alexander JA, Ravi K, et al. Measurement of Observed Eating Behaviors in Patients With Active and Inactive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2371-2373.
544. Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, et al. Food-induced immediate response of the esophagus-A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2021;76:339-347.
545. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E. Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy* 2019;12:389-399.
546. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:308-16.
547. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:500-5.
548. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, et al. Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J* 2018;6:38-45.
549. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, et al. Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:495-503.e8.
550. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:65-72.e1.
551. Lucendo A, Sánchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, et al. Transcultural adaptation and validation of the "Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire" into Spanish. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* 2014;106:386-394.
552. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1534-1544.e5.
553. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67:477-90.

554. Straumann A, Rossi L, Simon HU, et al. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003;57:407-12.
555. Moawad FJ, Robinson CL, Veerappan GR, et al. The tug sign: an endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1938-9.
556. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:211-7.
557. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
558. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988-96.e5.
559. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-95.
560. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31-9.
561. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* 2014;46:1049-55.
562. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1714-1722.
563. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, et al. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1056-1063.
564. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:300-309.
565. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:666-673.e8.
566. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:65-73.e5.
567. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:74-86.e15.
568. Hirano I, Safroneeva E, Roumet MC, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020;51:750-759.
569. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1187-97.
570. Oliva S, Rossetti D, Papoff P, et al. A New Formulation of Oral Viscous Budesonide in Treating Paediatric Eosinophilic Oesophagitis: A Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:218-224.
571. Oliva S, Rossetti D, Papoff P, et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1571-1578.
572. Reed CC, Fan C, Koutlas NT, et al. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:836-844.
573. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1365-1372.
574. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayan Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2019;156:592-603.e10.
575. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:111-122.e10.

576. Schoepfer AM, Hirano I, Coslovsky M, et al. Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1477-1488.e10.
577. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-9.
578. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716-21.
579. Peery AF, Cao H, Dominik R, et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:475-80.
580. Dellon ES, Speck OW, K., Woosley JT, et al. Su1129 The Patchy Nature of Esophageal Eosinophilia in Eosinophilic Esophagitis: Insights From Pathology Samples From a Clinical Trial. *Gastroenterology* 2012;142:S-432.
581. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:798-800.
582. Salek J, Clayton F, Vinson L, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1288-95.
583. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:515-20.
584. Krarup AL, Drewes AM, Ejstrup P, et al. Implementation of a biopsy protocol to improve detection of esophageal eosinophilia: a Danish registry-based study. *Endoscopy* 2021;53:15-24.
585. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, et al. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc* 2004;59:835-8.
586. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc* 1997;45:485-9.
587. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, et al. Utility of Gastric and Duodenal Biopsies During Follow-up Endoscopy in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:399-403.
588. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1854-60.
589. de Rooij WE, Haasnoot ML, Lei A, et al. Utility of gastric and duodenal biopsy sampling in adult eosinophilic esophagitis patients to rule out other gastrointestinal disorders. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:613-620.
590. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300-13.
591. Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES. Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1373-82.
592. Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824-32; quiz 833.
593. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, et al. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 2008;53:676-84.
594. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015;28:383-90.
595. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:257-68.
596. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.
597. Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, et al. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1658-1669.

598. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;20:525-534.e10.
599. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-36.
600. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide Is Effective in Adolescent and Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-1537.e1.
601. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:462-7.
602. Schlag C, Miehke S, Heiseke A, et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1122-30.
603. Min SB, Nylund CM, Baker TP, et al. Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:127-135.
604. Rao GS, Mitchell L, Ohnuki L, et al. Can Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN) Act As a Surrogate Marker of Disease Activity in Children with Allergic Eosinophilic Esophagitis (AEE)? *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;59:P103.
605. Leung J, Nguyen-Traxler A, Lee EM, et al. Assessment of fractionated exhaled nitric oxide as a biomarker for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Allergy and asthma proceedings* 2012;33:519-524.
606. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:821-7.
607. Hines BT, Rank MA, Wright BL, et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:218-228.
608. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395-405.
609. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:77-83.e2.
610. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-1459.e1.
611. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:797-804.
612. Eckmann JD, Ravi K, Katzka DA, et al. Efficacy of Atopy Patch Testing in Directed Dietary Therapy of Eosinophilic Esophagitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2018;63:694-702.
613. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:223-33.
614. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:1776-1786.
615. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:346-359.
616. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-1391.
617. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-429.e1.
618. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:742-749.e1.

619. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, Dose Reduction, and Resistance to High-Dose Fluticasone in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324-333.e5.
620. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:66-76.e3.
621. Miehlike S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2015;65:390-399.
622. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2017;152:776-786.e5.
623. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:165-173.
624. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of Esomeprazole to Aerosolized, Swallowed Fluticasone for Eosinophilic Esophagitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2010;55:1313-1319.
625. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Aerosolized Swallowed Fluticasone to Esomeprazole for Esophageal Eosinophilia. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:366-372.
626. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous Topical Is More Effective Than Nebulized Steroid Therapy for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321-324.e1.
627. Chuang M-y, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2015;6:e82.
628. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases* 2015;16:431-442.
629. Lipka S, Kumar A, Miladinovic B, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness of topical steroids vs. PPIs for the treatment of the spectrum of eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;43:663-673.
630. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016;31:1111-1119.
631. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2020;55:400-410.
632. de Heer J, Miehlike S, Rösch T, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion* 2020;102:377-385.
633. Miehlike S, Lucendo AJ, Straumann A, et al. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020;13:175628482092728.
634. Miehlike S, Schlag C, Lucendo AJ, et al. Budesonide orodispersible tablets for induction of remission in patients with active eosinophilic oesophagitis: A 6-week open-label trial of the EOS-2 Programme. *United European Gastroenterol J* 2022;10:330-343.
635. Schlag C, Miehlike S, Lucendo A, et al. Mo1129 – Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets for Induction of Remission in Patients with Active Eosinophilic Esophagitis: Results from the 6-Weeks Open-Label Treatment Phase of Eos-2 Trial. *Gastroenterology* 2019;156:S-715.
636. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:13-22.e1.
637. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2016;43:534-540.
638. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020;52:798-807.

639. Alexander R, Alexander JA, Akambase J, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy in Eosinophilic Esophagitis: Predictors of Nonresponse. *Digestive Diseases and Sciences* 2020;66:3096-3104.
640. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of Specific Foods Responsible for Inflammation in Children With Eosinophilic Esophagitis Successfully Treated With Empiric Elimination Diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2011;53:145-149.
641. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1097-1102.
642. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-1648.
643. Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5:312-324.e29.
644. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014;69:1248-54.
645. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:419-428.e6.
646. Greuter T, Godat A, Ringel A, et al. Effectiveness and Safety of High- vs Low-Dose Swallowed Topical Steroids for Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2514-2523.e2.
647. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567-75.
648. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3-12.
649. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150:581-590.e4.
650. Safroneeva E, Schoepfer AM. Symptom-based patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis: value for treatment monitoring and randomized controlled trial design. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:169-174.
651. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1255-66.e21.
652. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, et al. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:634-42.
653. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1519-28.e8.
654. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, et al. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:790-8.
655. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability, and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:57-66.
656. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140:82-90.
657. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, et al. Influence of Age and Eosinophilic Esophagitis on Esophageal Distensibility in a Pediatric Cohort. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1466-1473.
658. Nicodème F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1101-1107.e1.
659. Miehke S, Schlag C, Storr M, et al. [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. *Z Gastroenterol* 2018;56:139-150.
660. Schlag C, Dellon ES, Lucendo AJ, et al. Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie der Eosinophilen Ösophagitis mit einer neuen sich im Mund auflösenden Fluticason-Tablette (APT-

- 1011): Ergebnisse einer internationalen randomisierten doppel-blinden Placebo-kontrollierten Phase 2b-Studie. *Z Gastroenterol* 2020;58:e129.
661. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1527-1535.
662. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704-10.
663. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1698-1707.e7.
664. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711-6.
665. Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
666. Chehade M, Sher E. Medical therapy versus dietary avoidance in eosinophilic esophagitis: Which approach is better? *Allergy Asthma Proc* 2017;38:170-176.
667. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200-2.
668. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1272-9.
669. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
670. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:274-8.
671. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570-8.
672. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.
673. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598-600.
674. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062-70.
675. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713-20.
676. Jacobs JW, Jr., Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1512-5.
677. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, et al. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;86:581-591.e3.
678. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:15-21.
679. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865-9.
680. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:140-9.
681. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-5.
682. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, et al. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus* 2011;24:229-34.
683. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jiménez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551-8.
684. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013;68:375-85.

685. de Rooij WE, Dellon ES, Parker CE, et al. Pharmacotherapies for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: State of the Art Review. *Drugs* 2019;79:1419-1434.
686. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:208-17, 217.e1-7.
687. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292-300.
688. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis: Results from Part A of a Randomized, Placebo-Controlled Three-Part, Phase 3 Study (Abstract). *United European Gastroenterology Journal* 2020;8:1258-1275.
689. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, et al. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:473-483.e17.
690. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.
691. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593-604.
692. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63, 463.e1-3.
693. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602-9.
694. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500-7.
695. Straumann A, Bussmann C, Conus S, et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425-7.
696. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, et al. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:115-123.
697. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6.
698. Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole Blocks STAT6 Binding to the Eotaxin-3 Promoter in Eosinophilic Esophagitis Cells. *PLOS ONE* 2012;7:e50037.
699. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824-32.
700. Park JY, Zhang X, Nguyen N, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLoS One* 2014;9:e101391.
701. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010-2013.e4.
702. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:187-97.
703. Cañas JA, Tabares A, Barbero C, et al. Proton-pump Inhibitor Response Prediction Using Esophageal microRNAs in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:755-763.
704. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9; quiz 2280.
705. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, et al. Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr* 2016;170:240-5.
706. Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, et al. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:49.

707. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:Cd010126.
708. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:159-74.
709. Bolton SM, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:4.
710. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, et al. Eosinophilic esophagitis-Where are we today? *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:275-281.
711. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010;65:109-16.
712. Runge TM, Eluri S, Woosley JT, et al. Control of inflammation decreases the need for subsequent esophageal dilation in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.
713. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.e5.
714. Simon D, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis and allergy. *Dig Dis* 2014;32:30-3.
715. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:83-90.
716. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:269-284.
717. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:272-285.
718. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093-9.e1.
719. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373:1640-8.
720. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435-43.