

# Themenkomplex I: Definitionen, Epidemiologie und natürlicher Verlauf

W. Schepp, H.-D. Allescher, T. Frieling, M. Katschinski, P. Malfertheiner, C. Pehl, U. Peitz, W. Rösch, J. Hotz †

## Definitionen

### Nosologische Definition

#### Konsens

Eine allgemein gültige und verbindliche nosologische Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit gibt es bisher nicht. In Anlehnung an den internationalen Konsens – The Genval Workshop Report 1999 [1] – wird die folgende Definition empfohlen:

Eine gastroösophageale Refluxkrankheit liegt vor, wenn ein Risiko für organische Komplikationen durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux und/oder eine signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) infolge der Refluxbeschwerden besteht (C).

#### Kommentar

Organische Komplikationen einer Refluxkrankheit können sich im Bereich der Speiseröhre (z. B. Ösophagitis, Stenosen, Barrett) sowie extraösophageal (siehe Leitlinien „Extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit“) manifestieren. Eine Refluxkrankheit wird als wahrscheinlich angesehen, wenn Refluxsymptome (siehe Leitlinien „Diagnostik der Refluxkrankheit“) mindestens 1 ×/Woche [2] bis 2 ×/Woche [1] auftreten und mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Allerdings können auch Refluxbeschwerden, die seltener auftreten, zu einer relevanten Minderung der Lebensqualität führen [3].

### Gastroösophageale Refluxkrankheit

#### Konsens

Die gastroösophageale Refluxkrankheit der Speiseröhre wird im medizinischen Sprachgebrauch als GERD abgekürzt. Unter dem Begriff werden die verschiedenen Manifestationen nicht erosive Refluxkrankheit (NERD), erosive Ösophagitis verschiedener Schweregrade (ERD), Barrett-Ösophagus und extraösophageale Manifestationen subsumiert (C).

#### Kommentar

Unter pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten wird zwischen primärer und sekundärer (siehe Abschnitt sekundäre Refluxkrankheit auf der nächsten Seite) Refluxkrankheit unterschieden.

### Nichterosive gastroösophageale Refluxkrankheit (NERD)

#### Konsens

GERD ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen wird als nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit definiert (NERD). NERD liegt nur vor, wenn Beschwerden die Lebensqualität beeinträchtigen. NERD kann die Lebensqualität (QoL) ähnlich stark beeinträchtigen wie ERD (B).

#### Kommentar

Die Unterscheidung zwischen NERD und ERD ist weder durch das Ausmaß der Beschwerden oder der Beeinträchtigung der Lebensqualität möglich noch durch das Ansprechen auf PPI-Therapie oder durch nachweisbar andere Empfindlichkeit gegen Säureexposition [1, 4–6]. Bei einem Teil der Patienten liegt eine Überlappung mit der funktionellen Dyspepsie bzw. dem Reizdarmsyndrom, gelegentlich mit psychopathologischen Bedingungen, vor [5]. Die NERD kann auch bei Patienten mit refluxbedingten laryngopulmonalen Manifestationen (Laryngitis, chronischer Bronchitis, Asthma bronchiale) bestehen [5].

## Epidemiologie

### Prävalenz und Inzidenz der GERD

#### Konsens

Die Prävalenz der GERD mit allen Manifestationsformen liegt in den westlichen Industrieländern bei 10–20%. Die epidemiologischen Daten sprechen für eine Zunahme der GERD-Inzidenz in den letzten Jahrzehnten für alle Manifestationsformen, wenngleich prospektive Daten fehlen (B).

#### Kommentar

In epidemiologischen Studien schwanken die Prävalenzangaben für mindestens einmal pro Woche auftretendes Sodbrennen zwischen 11 und 18% [2, 7–9]. Auswertungen einer amerikanischen Diagnosestatistik sprechen für eine Häufigkeitszunahme der ERD in den letzten Jahrzehnten [10]. Auch eine steigende Inzidenz der NERD ist aufgrund allgemeiner Erfahrungen und Retrospektivanalysen sehr wahrscheinlich [11], wenngleich prospektive kontrollierte Daten fehlen. Ebenso wird für extraösophageale Manifestationen trotz fehlender prospektiver kontrollierter Studien ein absoluter Häufigkeitsanstieg angenommen [2, 12]. Eine familiäre Häufung für die verschiedenen Formen der GERD ist wahrscheinlich [13]. Für eine vermutete Abnahme der Inzidenz von Strikturen in den letzten 2 Dekaden, möglicherweise infolge besserer medikamentöser Therapie, sind die Literaturdaten uneinheitlich [14–17].

### Geschlechts- und Altersverteilung der GERD

#### Konsens

Die Daten aus populationsbasierten Studien sprechen für eine vergleichbare Prävalenz von Refluxbeschwerden bei Frauen und Männern (B).

Die Prävalenz der GERD ist nicht altersspezifisch, ein Altersgipfel der Erstmanifestation ist in der Literatur nicht eindeutig belegt (B).

#### Kommentar

Epidemiologische Studien mit Befragungen großer Bevölkerungstichproben zeigen ein identisches Geschlechtsverhältnis oder wechselnd ein Vorwiegen des weiblichen oder männlichen Geschlechts [2, 7, 18–22]. Klinikbasierte Studien lassen vermuten, dass Männer häufiger eine ERD aufweisen [10, 14, 23, 24]. Beim Barrett-Ösophagus überwiegt das männliche Geschlecht mit ca. 60–70% [14, 25]. Extraösophageale Manifestationen sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig [2].

Es ist offen, ob Patienten mit höhergradiger ERD bzw. Barrett-Ösophagus im Mittel ein höheres Alter aufweisen als Patienten mit NERD bzw. leichtgradiger ERD [2, 10, 14, 23, 24, 26]. Ebenso ist umstritten, ob die Prävalenz von Sodbrennen mit dem Alter zunimmt [2, 7, 20, 22, 23].

## Sozioökonomie

### Lebenserwartung

#### Konsens

Die unkomplizierte GERD hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung (B).

#### Kommentar

Selbst eine ERD Grad II–III hat nur geringen Einfluss auf das Überleben [27]. Auch beim Barrett-Ösophagus ist wegen des seltenen Adenokarzinoms eine generell erniedrigte Lebenserwartung nicht nachgewiesen [28]. Lebensbedrohliche Komplikationen der GERD (Blutung, Strikturen) treten zwar nur bei einem kleinen Prozentsatz der GERD-Patienten auf [2], wegen der hohen Prävalenz der GERD ist aber von durchaus beträchtlichen Absolutzahlen auszugehen. So stieg in England und Wales zwischen 1968 und 1991 die Mortalität infolge benignen Ösophagus-erkrankungen an [29].

### Kostenaufwand

#### Konsens

Aufgrund des vergleichbar hohen Leidensdruckes von NERD und ERD sind ähnliche ärztliche und medikamentöse Leistungen zur Wiederherstellung der Lebensqualität erforderlich (C).

#### Kommentar

Für eine adäquate Behandlung von NERD und ERD werden vergleichbare PPI-Dosen benötigt [5]. Die direkten jährlichen Fallkosten für ärztliche Leistungen und Medikamente werden mit 185 CHF bis 510 \$ angegeben [30, 31]. Daraus errechnen sich für 7–10 Mio. behandlungsbedürftige GERD-Patienten in Deutschland Aufwendungen von ca. 3–4 Milliarden Euro pro Jahr. Eine verlässliche prospektive Kostenanalyse fehlt.

### Arbeitsunfähigkeit, Berentung

#### Konsens

Bei Patienten mit NERD/geringgradiger ERD spielen indirekte Kosten für Arbeitsunfähigkeit bzw. Berentung eine erhebliche Rolle und rechtfertigen die Kosten einer angemessenen medikamentösen Therapie (B).

#### Kommentar

Mit einer beschwerdebedingten Beeinträchtigung ihrer Arbeitsfähigkeit ist bei 23 bis 33% der Refluxpatienten zu rechnen [32, 33]. Die indirekten Kosten für GERD durch Arbeitsunfähigkeit und gelegentliche Berentung sind ähnlich hoch wie die direkten Therapiekosten [32, 34, 35]. Im Vergleich zu ambulanten Ulkuspatienten vor der H.-p.-Eradikationsära sind die Kosten für GERD vergleichbar bzw. sogar höher zu veranschlagen [36].

## Natürlicher Verlauf

### Keine wesentliche Progredienz

#### Konsens

Das Stadium der NERD/ERD ist bei > 95% der Patienten über viele Jahre nicht progredient, regelmäßige endoskopische Verlaufskontrollen sind daher nicht erforderlich. Eine spontane langfristige Rückbildung der GERD ist selten (B).

#### Kommentar

Prävalenz und Schwere von Refluxsymptomen sind unabhängig von der Dauer der Beschwerden und vom Alter der Patienten. Bei den meisten Patienten mit ERD und NERD bleibt das Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung in den folgenden Jahrzehnten stabil [1, 2, 4, 37–40]. Endoskopische Verlaufskontrollen nach Absetzen der Therapie sind daher verzichtbar, symptomatische Rezidive weisen meist denselben endoskopischen Schweregrad auf wie die Index-Gastroskopie bei Erstdiagnose [39]. Andererseits sind Spontanremissionen v. a. bei höhergradiger ERD selten [41, 42], Rezidive nach Absetzen einer Therapie dagegen sehr häufig [43, 44].

### Sekundäre Refluxkrankheit

#### Konsens

Spezifische pathophysiologische Störungen aufgrund anderer Krankheitsbilder können zur GERD führen und werden als sekundäre Refluxkrankheit bezeichnet (C).

#### Kommentar

Als Ursachen sind akzeptiert: Magenausgangsstenose und funktionelle Gastroparese, Gravidität [45], Magenverweilsode [46], Zollinger-Ellison-Syndrom [47], Sjögren/Sicca-Syndrom [48], Sklerodermie [49], neuromuskuläre Erkrankungen sowie geistige Behinderungen (Übersicht bei [50]).

### Assoziation mit anderen Erkrankungen

#### Konsens

Über eine Assoziation von GERD mit anderen gastrointestinalen und/oder extragastrointestinalen Erkrankungen wird in der Literatur berichtet, ohne dass direkte kausale pathogenetische Mechanismen gesichert sind (C).

#### Kommentar

Dies gilt z.B. für die distale Gastrektomie [51], die Cholezystektomie [52], die Peritonealdialyse [53], Zöliakie [54], Diabetes mellitus [55, 56], Koronarinsuffizienz [57], M. Parkinson [58], psychiatrische Erkrankungen [59] und Schlafapnoe [60–62].

### Medikamente

#### Konsens

Medikamente können die Symptomatik der GERD verstärken, da sie die komplexe Funktion des gastroösophagealen Verschlussmechanismus und der ösophagealen Clearance stören können (C).

#### Kommentar

Zu diesen Medikamenten gehören Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline (Verstärkung eines refluxbedingten Asthmas!), Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva und pfefferminzölhaltige Präparate u. a. [63]. Kalziumanta-

gonisten, Nitropräparate und Anticholinergika können zudem durch Reduktion der ösophagealen Kontraktionsamplituden die ösophageale Säure-Clearance beeinträchtigen [64]. Darüber hinaus reduzieren Anticholinergika die Sekretion Bikarbonat enthaltenden Speichels und vermindern dadurch die Säureneutralisation im Ösophagus [65]. Refluxpatienten scheinen zudem ein erhöhtes Strikturrisiko zu tragen bei Einnahme von ASS oder NIARD [66].

## Literatur

- 1 Dent J, Brun J, Frederick A et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1 – 16
- 2 Locke GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448 – 1456
- 3 Dimenas E, Carlsson G, Glise H et al. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 221): 8 – 13
- 4 McDougall NI, Johnston BT, Kee F et al. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996; 38: 481 – 486
- 5 Quigley EM. Non erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (Suppl 1): S13 – 18
- 6 Kulig M, Leodolter A, Vieth M et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767 – 776
- 7 Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67 – 70
- 8 Raiha I, Impivaara O, Seppala M et al. Determinants of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1011 – 1014
- 9 Louis E, DeLooze D, Deprez P et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 279 – 284
- 10 Sonnenberg A, Massey BT, Jacobson SJ. Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 183 – 188
- 11 Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! A disease in evolution? *Gastroenterology* 2000; 118: A 478
- 12 El-Serag HB, Sonnenberg A. Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease in US veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755 – 760
- 13 Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 1172 – 1178
- 14 Lööf L, Gotell P, Elfberg B. The incidence of reflux oesophagitis. A study of endoscopy reports from a defined catchment area in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 113 – 118
- 15 Agnew SR, Pandya SP, Reynolds RPE et al. Predictors for frequent esophageal dilations of benign peptic strictures. *Dig Dis Sci* 1996; 5: 931 – 936
- 16 Jornod P, Dorta G, Pantoflickova D et al. Peptic esophageal stricture: a vanishing complication of reflux esophagitis? *Gastroenterology* 2000; 118: A 484
- 17 Nayyar AK, Royston C, Bardhan KD. Oesophageal acid-peptic strictures in the histamine H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor era. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 143 – 150
- 18 Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1589 – 1594
- 19 Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 73 – 81
- 20 Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Suppl): 20 – 28
- 21 Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: prevalence, incidence, and natural history. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 559 – 566
- 22 Bolin TD, Korman MG, Hansky J et al. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 35 – 39
- 23 Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1.128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6 – 13
- 24 Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119 – 124
- 25 Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 24 – 29
- 26 Triadafilopoulos G, Sharma R. Features of symptomatic gastroesophageal reflux disease in elderly patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2007 – 2011
- 27 Rantanen TK, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death: analysis of fatal cases under conservative treatment. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 229 – 233
- 28 Van der Burgh A, Dees J, Hop WCJ et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996; 39: 5 – 8
- 29 Panos MZ, Walt RP, Stevenson C et al. Rising death rate from non-malignant disease of the oesophagus (NMOD) in England and Wales. *Gut* 1995; 36: 488 – 491
- 30 Schwenkglens M, Marbet UA, Szucs TD. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. *Soz Präventivmed* 2004; 49: 51 – 61
- 31 Bloom BS, Jayadevappa R, Wahl P et al. Time trends in cost of caring for people with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (suppl): S64 – 69
- 32 Wahlquist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (Suppl): S57 – 61
- 33 Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1309 – 1317
- 34 Henke CJ, Levin TR, Henning JM et al. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 787 – 792
- 35 Glise H. Quality of life and cost of therapy in reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (suppl 210): 38 – 42
- 36 Levin TR, Schmitt DJ, Kunz K et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997; 103: 520 – 528
- 37 Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991; 32: 845 – 848
- 38 Aste H, Bonelli L, Ferraris R et al. Gastroesophageal reflux disease. Relationship between clinical and histological features. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2412 – 2418
- 39 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
- 40 Ollojo JB, Monnier P, Fontollet C et al. The natural history, prevalence and incidence of reflux esophagitis. *Gullet* 1993; 3: 3 – 10
- 41 Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17 – 22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37 – 41
- 42 Schindlbeck NE, Klausner AG, Berghammer G et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016 – 1019
- 43 Robinson N, Lanza F, Avner D et al. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 859 – 867
- 44 Vigneri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106 – 1110
- 45 Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235 – 261

- <sup>46</sup> Wilmer A, Tack J, Frans E et al. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 1293–1299
- <sup>47</sup> Miller LS, Vinayek R, Frucht H et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 341–346
- <sup>48</sup> Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90: 701–706
- <sup>49</sup> Shoenuit JP, Wielers A, Micflikier AB. The extent and pattern of gastroesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 509–513
- <sup>50</sup> Böhmer CJM, Klinkenberg-Knol EC, de Niezen-Boer MC et al. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1868–1872
- <sup>51</sup> Fujiwara Y, Nakagawa K, Kusunoki M. Gastroesophageal reflux after distal gastrectomy: possible significance of the angle of His. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 11–15
- <sup>52</sup> Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ. Cholecystectomy-induced gastroesophageal reflux: is it reduced by the laparoscopic approach? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1351–1354
- <sup>53</sup> Cekin AH, Boyacioglu S, Gursoy M et al. Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients with upper GI symptoms: multivariate analysis of pathogenetic factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1352–1356
- <sup>54</sup> Iovino P, Ciacci C, Sabbatini F et al. Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1243–1249
- <sup>55</sup> Lluch I, Ascaso JF, Mora F et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919–924
- <sup>56</sup> Murray FE, Lombard MG, Ashe J et al. Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 840–843
- <sup>57</sup> Mehta AJ, de Caestecker JS, Camm AJ et al. Gastro-oesophageal reflux in patients with coronary artery disease: how common is it and does it matter? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 973–978
- <sup>58</sup> Avidan B, Sonnenberg A, Giblovich H et al. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1907–1912
- <sup>59</sup> Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl 4a): 120S–125S
- <sup>60</sup> Rasche K, Sanner B, Schäfer T et al. Sleep, breathing and gastroesophageal reflux. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 659–663
- <sup>61</sup> Penzel T, Becker HF, Brandenburg U et al. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1266–1270
- <sup>62</sup> Lagergren J, Bergstrom R, Adami Ho et al. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000; 133: 165–175
- <sup>63</sup> Achem SR, Kolts BE. Current medical therapy for esophageal motility disorders. *Am J Med* 1992; 92 (suppl 5A): 98S–105S
- <sup>64</sup> Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69–74
- <sup>65</sup> Kim SL, Hunter JG, Wo JM et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 32–34