



Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger

24h-pH-Metrie Ösophagusmanometrie

Indikationen

Mai 2013

Autorin: Mag. Bettina Maringer

Peer Review: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung
EbM/ HTA

Kurzbericht

Fragestellung

Literaturrecherche zu Indikationen für die 24-h-pH-Metrie und Manometrie.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 9 Referenzen (4 evidenzbasierte und 5 nicht evidenzbasierte Empfehlungen) aus dem Zeitraum 2002-2012 von Institutionen, Fachgesellschaften oder aus Lehrbüchern gefunden, die zur Beantwortung der Fragestellung als relevant identifiziert wurden.

Zusammenfassung

Sowohl die 24h-pH-Metrie als auch die Ösophagusmanometrie spielen bei der primären Diagnose, Klassifizierung und Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit keine Rolle. Hierfür wird eine Endoskopie empfohlen, um anschließend medikamentös zu therapieren.

In den vorliegenden Leitlinien waren die größten Übereinstimmungen bzw. häufigsten Nennungen für eine Indikation zur 24-pH-Metrie bei Verdacht auf gastroösophageale Refluxerkrankung und normalem Endoskopiebefund und fehlendem Ansprechen auf 2x/ Tag PPI-Therapie, Refluxsymptomen vor und nach Fundoplikation, weiter bestehenden Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie oder zur Dosisfindung säuresuppressiver Therapie.

Die nicht evidenzbasierten Empfehlungen nennen zusätzlich als Indikation für eine 24-pH-Metrie (mit absteigender Häufigkeit) nicht kardial bedingte Thoraxschmerzen, Barrett-Ösophagus (zur Kontrolle des Therapieerfolges), vermuteter Zusammenhang von chronischem Husten und Reflux, Asthma bzw. vermuteter Zusammenhang von bronchialen Symptomen und Reflux, epigastrische Schmerzen und andere dyspeptische Beschwerden, supraösophageale Symptome, Herzschmerzen oder Regurgitation trotz Anti-Reflux-Therapie, mit der Aussicht auf Therapieänderung bei nicht-saurem Reflux, unklare Symptome nach Magenresektion, Erfassen des Schweregrades und des Musters des sauren gastroösophagealen Refluxes sowie endoskopisch unauffällige PatientInnen mit Nausea unklarer Genese.

Als Indikationen für eine Manometrie ließen sich unter den evidenzbasierten Empfehlungen primäre und sekundäre Ösophagusstörung sowie zur exakten Sondenanlage zur 24h-pH-Metrie finden. Einzig ein Lehrbuch (nicht evidenzbasiert) rät bei Dysphagie zur Manometrie.

Somit zeigt sich, dass sowohl für die 24h-pH-Metrie als auch für die Ösophagusmanometrie eine eingeschränkte Anzahl an PatientInnen (mit vorangegangener Endoskopie, PPI-Therapieversagen und anhaltender Refluxsymptomatik) in Frage kommen und es sich nicht

um Diagnostik zur primären Klassifizierung und Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt.

Kontakt für Rückfragen

E-Mail: Bettina.Maringer@hvb.sozvers.at

Telefon: 01/ 711 32/ 3616

Inhalt

1	Fragestellung	4
2	Einleitung	4
2.1	Grundlagen der Diagnostik.....	4
2.1.1	Ösophagusmanometrie	4
2.1.2	pH-Metrie	4
2.1.3	Ösophagus-Impedanzmessung.....	5
3	Ergebnisse	5
4	Evidenzbasierte Empfehlungen	6
4.1	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Guideline Clearinghouse, Guideline Synthesis 2007-2012	6
4.2	Bogder/ Trudgil, British Society of Gastroenterology 2006.....	7
4.3	AWMF, S3-Leitlinie, gastroösophageale Refluxkrankheit (2005), Evidenzbasierte Konsensuskonferenz der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen	10
4.4	DeVault KR, Castell DO, Updated Guidelines 2005.....	11
5	Nicht evidenzbasierte Empfehlungen	12
5.1	Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen 2012	12
5.2	ACG Practice Guidelines (American College of Gastroenterology), 2007.....	13
5.3	Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V: Praxis der Viszeralchirurgie (2006)	15
5.4	NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2006	15
5.5	Arbeitsgruppe für Speicheruntersuchungen und Österreichische Gesellschaft für Holter-Monitoring (Merio, König, Brunner) 2002	16
6	Zusammenfassung.....	20
7	Literaturverzeichnis	22

1 Fragestellung

Literaturrecherche zu Indikationen für die 24-h-pH-Metrie und Manometrie.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen der Diagnostik

Bei eindeutiger Refluxsymptomatik wird für die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung des Schweregrades eine Endoskopie empfohlen, um anschließend medikamentös zu therapieren. Bei endoskopischem Nachweis einer Refluxösophagitis ist zunächst keine weitere Diagnostik angezeigt¹.

Bei Therapieversagen dienen die Ösophagusmanometrie und die 24h-pH-Metrie zur Erkennung und Differenzierung primärer und sekundärer Erkrankungen der Speiseröhre und des Magens, einschließlich der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD, in manchen Quellen auch als GORD bezeichnet). Darüber hinaus sind sie zur Abklärung eines unklaren Thoraxschmerzes sowie zur Objektivierung postoperativer Funktionsstörungen nach Eingriffen am Ösophagus und Magen von Bedeutung².

Die manometrische Lokalisation des gastroösophagealen Sphinkters kann nicht nur im Rahmen einer kompletten Ösophagusmanometrie sondern auch mittels einer kombinierten pH-Manometrie-Sonde vor Beginn der pH-metrischen Untersuchung kurz vorgenommen werden³.

2.1.1 Ösophagusmanometrie

Bei der Ösophagusmanometrie wird eine dünne Sonde durch die Nase bis in den Magen vorgeschoben. Die Sonde hat an ihrem Ende mehrere Druckmesspunkte. Liegt die Sonde im Magen bzw. möglichst tief im Ösophagus, wird die Sonde ganz langsam und zentimeterweise durch die Speiseröhre zurückgezogen. Dabei wird jeweils ein kleiner Schluck Flüssigkeit zum Schlucken verabreicht. Der Druck, der durch den Schluckakt in der Speiseröhre ausgelöst wird, überträgt sich auf den Druckmesspunkt und wird gemessen. Die Druckveränderungen werden von einem Gerät (PC) gespeichert und als Computergrafik dargestellt. Die Untersuchung dauert etwa 30 Minuten.

Im Gegensatz zur konventionellen Manometrie erlaubt die HR (high resolution)-Manometrie eine höhere Auflösung.

2.1.2 pH-Metrie

Bei der konventionellen pH-Messung wird eine Sonde (Katheter) mit einem Durchmesser von 1,2 mm durch die Nase geführt und 5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkter

platziert. Die Sondenanlage dauert ca. 15 Minuten, die Messdauer beträgt 24 Stunden. Die Aufzeichnung der pH-Werte erfolgt auf einem digitalen Datenträger, der am Ende der Untersuchung über einen Computer ausgelesen wird.

Das Uniklinikum Giessen und Marburg empfiehlt vor einer pH-Metrie eine Ösophagus-Manometrie zur Lagebestimmung des unteren Ösophagussphinkters, Nüchternheit 6-8 Stunden vor der Untersuchung und in der Regel das Absetzen der PPI-Therapie (lediglich bei Therapiekontrolle wird die säuresuppressive Therapie weiter eingenommen)⁴.

Eher neu ist die wireless Technologie (sondenfreies System). Unter Sedation wird eine 4 mm lange pH-Kapsel im Ösophagus platziert. Die Patientin/ der Patient trägt am Gurt einen Empfänger, der nach 48 Stunden zur Auswertung abgeliefert und ausgewertet wird. Die Kapsel wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Kontraindikation ist ein Herzschrittmacher wegen möglicher Signalstörungen und möglichem Datenverlust⁵.

2.1.3 Ösophagus-Impedanzmessung

Die Impedanz-Messung ist ein neueres Verfahren zur Diagnostik der Refluxkrankheit. In Ergänzung zur herkömmlichen pH-Metrie oder der Ösophagus-Manometrie kann mit der Impedanz-Messung vom Magen in die Speiseröhre zurückfließende Inhalte jeder Art festgestellt werden. Das grundlegende Prinzip ist die Tatsache, dass ein Flüssigkeits- oder Speisenbolus eine Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Organs hervorruft. Es erfolgt eine Messung der Impedanz (Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit) zwischen verschiedenen Messpunkten im distalen, mittleren, wie auch proximalen Ösophagus. Impedanzabfälle oder -anstiege in ortho- und retrograder Richtung ermöglichen eine exakte Beurteilung von Refluxereignissen, flüssigen, gasförmigen und gemischten Regurgitationen, wie auch Schluckereignissen. Es werden auch schwach saure Refluxereignisse messbar, die früher in der konventionellen pH-Metrie keine Berücksichtigung gefunden hätten.

Für die Messung muss über die Nase ein dünner Messkatheter in die Speiseröhre eingeführt werden. Hierfür ist nur eine lokale Betäubung der Nasen- und Rachenschleimhaut notwendig. Der Messkatheter ist mit einem Aufnahmegerät verbunden, das der Patient am Körper trägt.

Die kombinierte Impedanz-pH-Metrie ist somit ein Verfahren, bei dem zusätzlich zur pH-Information aus Magen und distalem Ösophagus eine Messung der Impedanz erfolgt. Sie bietet außerdem die Möglichkeit der Symptomkorrelation. Der Patient hat die Möglichkeit während der Messung per Tastendruck (drei Tasten am Gerät sind mit drei Hauptsymptomen des Patienten – z. B. Sodbrennen, Rülpsen, Brustschmerz – individuell belegbar) exakte Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen zu machen. Hierdurch gelingt eine Korrelation der Refluxereignisse mit den Symptomen, und der Zusammenhang kann objektiv belegt werden (symptom association probability/ SAP, symptom index/ SI, symptom sensitivity index/ SSI).

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 9 Referenzen aus dem Zeitraum 2002-2012 für die Beantwortung der Fragestellung gefunden:

- 4 Leitlinien mit evidenzbasierten Empfehlungen (Bewertungssystem für Evidenzgrad und Empfehlungsstärke):

Agency for Healthcare Research and Quality 2012 (AHRQ)

British Society of Gastroenterology 2006

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) 2005

De Vault/Castell 2005

- 5 nicht evidenzbasierte Empfehlungen von Fachgesellschaften oder Fachbüchern:

Dt. Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen 2012

American College of Gastroenterology 2007

Praxis der Viszeralchirurgie 2006 (Springer Verlag)

National Institute for Health and Clinical Excellence 2006

Arbeitsgemeinschaft für Speicheruntersuchungen und österr. Gesellschaft für Holter-Monitoring 2002

Die Empfehlungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben und in Tabelle 1 und Tabelle 2 im Überblick kurz dargestellt.

4 Evidenzbasierte Empfehlungen

4.1 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Guideline Clearinghouse, Guideline Synthesis 2007-2012⁶

Laut der darin zitierten Leitlinie der **University of Michigan Health System (UMHS)** existiert derzeit (2012) kein Goldstandard für die Diagnose einer gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) (Level of Evidence: A, d.h. auf Basis randomisierter kontrollierter Studien). Die 24h-pH-Metrie (pH monitoring) stellt den Standard der Diagnostik dar. Bei einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 95% gibt es demnach falsch positive und falsch negative Befunde (Empfehlungsgrad IIb: may be reasonable to perform).

Die Manometrie sollte erst als zweite diagnostische Möglichkeit gesehen werden und ist nicht primär für den Nachweis von GERD geeignet.

Ebenfalls wird in der Guideline Synthesis ein Positionspapier der **American Gastroenterological Association (AGA)** von 2008 mit folgenden Empfehlungen zur Diagnostik von GERD zitiert:

Grade B: recommended with fair evidence that it improves important outcomes

- Die Manometrie zur Untersuchung von PatientInnen mit einem Verdacht auf GERD, normalem Endoskopiebefund und ohne Ansprechen auf 2x tägliche PPI-Therapie. Die high-resolution Manometrie weist eine höhere Sensitivität auf als die konventionelle Manometrie zur Detektion von atypischer Achalasie und diffusem Ösophagusspasmus des distalen Ösophagus.
- Die ambulante Impedanz-pH-Messung, die konventionelle (Katheter-) oder die sondenfreie (wireless) pH-Messung (PPI-Therapie vor 7 Tagen abgesetzt) bei PatientInnen mit Verdacht auf GERD, normalem Endoskopiebefund, ohne Ansprechen auf PPI-Therapie und keine Auffälligkeiten in der Manometrie. Das sondenfreie System weist in Studien im Vergleich zur konventionellen pH-Metrie eine höhere Sensitivität auf in der Erkennung von pathologischer Säureproduktion im Ösophagus, weil länger (48 Stunden) untersucht werden kann und höhere Genauigkeit aufweist.

Grade Insuff: no recommendation, insufficient evidence to recommend for or against

- Kombinierte Impedanz-pH, Katheter- oder sondenfreie pH-Messungen, zur Unterscheidung zwischen Hypersensitivitätssyndromen (Symptome sind dem Reflux zuzuordnen) und funktionellen Syndromen (Symptome sind nicht dem Reflux zuzuordnen).
- Kombinierte Impedanz-pH, Katheter- oder sondenfreie pH-Messungen während PPI-Therapie.

In der "Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines⁷", einer Empfehlung für Kinder, die 2009 gemeinsam von der **North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN)** und der **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)** herausgegeben wurde, ist Folgendes zu lesen:

- Ösophageale pH-Messung ist zur Messung der Säurebelastung im Ösophagus valide und verlässlich (Evidenzgrad B).
- Kombinierte multiple pH-Messungen des Ösophagus sind der einzelnen pH-Messung überlegen zur Untersuchung von gastroösophagealer Refluxsymptomatik (Evidenzgrad B).

(Evidenzgrad B: Consistent retrospective cohort, exploratory cohort, ecological study, outcomes research, case-control study; or extrapolations from level A studies)

4.2 Bogder/ Trudgil, British Society of Gastroenterology 2006⁸**SUMMARY OF INDICATIONS FOR OESOPHAGEAL MANOMETRY**

- 1) To diagnose suspected primary oesophageal motility disorders (eg. achalasia and diffuse oesophageal spasm)
 - 2) To diagnose suspected secondary oesophageal motility disorders occurring in association with systemic diseases (eg. systemic sclerosis)
 - 3) To guide the accurate placement of pH electrodes for ambulatory pH monitoring studies
 - 4) As part of the pre-operative assessment of some patients undergoing anti-reflux procedures
 - 5) To reassess oesophageal function in patients who have been treated for a primary oesophageal disorder (eg. sub-optimal clinical response to pneumatic balloon dilatation) or undergone anti-reflux surgery (eg. dysphagia following fundoplication)
-

INDICATIONS FOR AMBULATORY OESOPHAGEAL PH MONITORING

- 1) Patients with symptoms clinically suggestive of acid gastro-oesophageal reflux, who fail to respond during a high dose therapeutic trial of a proton pump inhibitor (Evidence grade C).
 - 2) Patients with symptoms clinically suggestive of acid gastro-oesophageal reflux without oesophagitis or with an unsatisfactory response to a high dose proton pump inhibitor in whom anti-reflux surgery is contemplated (Evidence grade C).
 - 3) Patients with persistent acid gastro-oesophageal reflux symptoms despite anti-reflux surgery (Evidence grade C).
-

Empfehlungen zur Manometrie & pH-Metrie:

In patients with suspected oesophageal symptoms, flexible endoscopy and/or contrast radiology (eg. barium swallow) should be performed before considering manometric assessment (Evidence grade C).

Oesophageal manometry is indicated for the evaluation of dysphagia not definitively diagnosed by means of endoscopy and/or radiology, as manometry is the most accurate method for diagnosing the well-characterised primary oesophageal motility disorders (achalasia and diffuse oesophageal spasm) (Evidence grade C).

Oesophageal manometry is the most accurate method for pH electrode placement (Evidence grade B).

Acid gastro-oesophageal reflux accounts for a significant proportion of non-specific manometric abnormalities and a therapeutic trial of a proton pump inhibitor is recommended in the initial management of patients with suspected oesophageal symptoms, who have non-specific motility abnormalities identified at manometry (Evidence grade C)

Pre-operative oesophageal manometry is of limited value but does prevent anti-reflux surgery in the rare patients who present with clinical features suggestive of acid

gastrooesophageal reflux and have a primary motility disorder, such as achalasia, and is therefore recommended (Evidence grade C).

In the absence of locally determined ranges for defining the limits of physiological acid reflux, the following data should be utilised: percentage total time oesophageal pH<4 <5%; percentage upright time oesophageal pH<4 <8%; percentage supine time oesophageal pH<4 <3%; number of episodes pH<4 for >5 minutes <3 (Evidence grade B).

Ambulatory oesophageal pH monitoring has clear limitations in defining pathological acid reflux due to false negative studies, but it is the only investigation that provides information on whether patients' symptoms are related to acid reflux. The optimal period for analysis is from two minutes before to the time the event marker on the data logger was pressed (Evidence grade B).

A measure of the association of the patient's symptoms and acid reflux episodes, such as the symptom index, and the number of symptomatic events, should be included in the report of an ambulatory oesophageal pH study (Evidence grade C).

Ambulatory oesophageal pH monitoring has no role in the initial management of patients with symptoms suggestive of acid gastro-oesophageal reflux. A high dose therapeutic trial of a proton pump inhibitor is the diagnostic investigation of choice (Evidence grade B).

In patients with symptoms suggestive of acid gastro-oesophageal reflux, who fail to respond during a therapeutic trial of a proton pump inhibitor, ambulatory oesophageal pH monitoring on a proton pump inhibitor may be of value to obviate the need for repeated, potentially futile, attempts at dose escalation (Evidence grade C).

Chest pain, throat and respiratory symptoms may be due to acid gastro-oesophageal reflux, particularly in patients with heartburn or acid regurgitation and no alternative explanation for their symptoms. A high dose therapeutic trial of a proton pump inhibitor is indicated in such patients (Evidence grade B).

In patients with throat or respiratory symptoms this trial should be for four months, as a symptomatic response may be delayed (Evidence grade B).

Ambulatory oesophageal pH monitoring off therapy may be of value to exclude excess acid gastro-oesophageal reflux when this appears unlikely or pH monitoring on a proton pump inhibitor may be of value when there is an inadequate response to a therapeutic trial, to judge whether further dose escalation is appropriate (Evidence grade C).

Patients with endoscopic oesophagitis and a good response to a proton pump inhibitor do not require an ambulatory oesophageal pH study prior to anti-reflux surgery. Patients with symptoms suggestive of acid reflux without endoscopic oesophagitis and a good response to a proton pump inhibitor should undergo ambulatory oesophageal pH monitoring off therapy prior to anti-reflux surgery (Evidence grade C).

Patients with symptoms potentially due to acid reflux who fail to respond to a high dose proton pump inhibitor should undergo ambulatory oesophageal pH monitoring on a proton pump inhibitor prior to anti-reflux surgery and a good correlation between the patient's symptoms and acid reflux episodes, as assessed by the symptom index, established (Evidence grade C).

Ambulatory oesophageal pH monitoring should be undertaken in patients with persistent symptoms following anti-reflux surgery, particularly if further surgery is planned, to ensure there is evidence of persistent acid reflux and a good correlation between the patient's symptoms and acid reflux episodes (Evidence grade C).

Oesophageal manometry and ambulatory oesophageal pH monitoring are associated with minor morbidity, largely vasovagal episodes, discomfort from the catheter and a runny nose, and restrictions affecting diet and activity. Patients with a heart valve replacement or a previous episode of bacterial endocarditis should receive antibiotic prophylaxis (Evidence grade C).

- Grade A—requires at least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency, addressing the specific recommendation (evidence categories Ia, Ib).
- Grade B—requires the availability of clinical studies without randomisation on the topic of recommendation (evidence categories IIa, IIb, III).
- Grade C—requires evidence from expert committee reports or opinions, or clinical experience of respected authorities, in the absence of directly applicable clinical studies of good quality (evidence category IV).

4.3 AWMF, S3-Leitlinie, gastroösophageale Refluxkrankheit (2005)¹, Evidenzbasierte Konsensuskonferenz der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

pH-Metrie der Speiseröhre

Die pH-Metrie der Speiseröhre gilt als der "Goldstandard" für die quantitative Erfassung der Säurebelastung des unteren Ösophagus. Ihr Einsatz setzt eine vorherige obere Endoskopie voraus. Zur Diagnosesicherung der gastroösophagealen Refluxerkrankung sollte eine pH-Metrie der Speiseröhre bei denjenigen Patienten durchgeführt werden, deren Refluxbeschwerden gegenüber einer Therapie mit PPI in üblicher Dosis refraktär sind (B).

Die 24-h-pH-Metrie beeinflusst die Diagnose, Klassifizierung und Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung nur bei einem Teil der Patienten signifikant (B). Die diagnostische Sensitivität der 24-h-pH-Metrie wird oft überschätzt. Bei bis zu einem Viertel der Patienten mit einer Refluxösophagitis als auch bei einem Drittel der Patienten mit nichterosiver Refluxerkrankung muss mit quantitativ normalen Werten gerechnet werden. Denn die Variation von Reflux sei so groß, dass es auch bei eindeutiger Refluxkrankheit Tage mit normalen Refluxwerten gebe. Die 24-Stunden-pH-Metrie könne angewandt werden, um bei Persistenz von Refluxbeschwerden unter adäquater (PPI)-Medikation eine ungenügende Säureblockade von einer inkorrekten NERD-Diagnose zu differenzieren. Die Leitlinien-AutorInnen weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass hierbei manchmal nur eine scheinbare Therapieresistenz besteht. Denn eine oft mit der Refluxerkrankung assoziierten Verzögerung der Magenentleerung könne zu einer ungenügenden Wirkstofffreisetzung und damit zu einer fehlenden Säuresuppression führen. In diesen Fällen könne eine bipolare Säuremessung (Ösophagus und Magen) hilfreich sein. Eine 24-Stunden-pH-Metrie kann aber auch zur Klärung von Refluxsymptomen sinnvoll sein, die nach Antireflux-Chirurgie erneut auftreten. Sie ist nicht geeignet, eine Refluxösophagitis zu diagnostizieren oder zu bestätigen.

Manometrie

Die Ösophagusmanometrie kann die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters (Ruhedruck, Länge) zwischen Magen und Ösophagus und die tubuläre Motilität der Speiseröhre sicher erfassen. Hierbei sollte der Druck im unteren Ösophagussphinkter mittels Sleeve-Kathetern oder radiären Druckaufnehmern gemessen werden. Die Ösophagusmanometrie kann mittels preiswerter "low compliance"-Wasserperfusionssystemen oder teuren elektronischen Druckaufnahmesystemen durchgeführt werden. Für klinische Belange kommt nur die stationäre (= ortsgebundene Kurzzeit-)Manometrie infrage (B).

Die Ösophagusmanometrie spielt bei der primären Diagnose, Klassifizierung und/oder Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle (A).

Impedanzmessung

Die Impedanzmessung spielt in der Klinik zur Abklärung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle, da bei Erwachsenen der gastroösophageale Reflux überwiegend sauer ist und mit der pH-Metrie ausreichend erfasst werden kann. Die Impedanzmessung kann bei speziellen klinischen Fragestellungen (Bolustransport, nichtsaurem Reflux, Reflux bei Kindern) hilfreich sein (B).

A ist belegt durch schlüssige Literatur guter Qualität, die mindestens eine randomisierte Studie enthält (Evidenzgrade Ia, Ib).

B ist belegt durch gut durchgeführte, nicht randomisierte klinische Studien (Evidenzgrade IIa, IIb, III).

Die Leitlinie wird derzeit überarbeitet.

4.4 DeVault KR, Castell DO, Updated Guidelines 2005⁹

- Ambulante Refluxmessungen vom Ösophagus sind hilfreich zur Bestätigung von GERD bei PatientInnen mit (typischen und atypischen) Symptomen, vor allem nach frustriertem Versuch mit säuresuppressiver Therapie. Es kann auch bei fortdauernden Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie zur Messung der Refluxkontrolle hilfreich sein.
- Ösophagus-Manometrie: kann verwendet werden, um die richtige Position Katheters der pH-Metrie sicherzustellen und kann auch hilfreich sein vor Anti-Reflux-Chirurgie.

Level of Evidence III (from published well-designed trials without randomization, single group prepost, time series or matched case-controlled studies):

5 Nicht evidenzbasierte Empfehlungen

5.1 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen 2012¹⁰

- **Refluxbeschwerden:**
Zur Diagnose einer endoskopisch-negativen Refluxerkrankung (NERD) kann eine 24h-pH-Metrie durchgeführt werden. Die Sensitivität der ösophagealen Messung kann durch Verlängerung des Untersuchungszeitraumes auf 48h (durch Verwendung der kabellosen pH-Metrie) sowie durch Kombination mit einer Impedanz-Messung und ggf. Bilirubin-Bestimmung erhöht werden. Von allen diagnostischen Optionen weist die 24h-pH-Metrie die höchste Sensitivität und Spezifität auf (bei PatientInnen mit Refluxösophagitis 77-100% Sensitivität und 85-100% Spezifität)
- **Nicht kardial bedingte Thoraxschmerzen:**
Die kombinierte Impedanz-pH-Metrie ist möglicherweise bei dieser Fragestellung noch aussagekräftiger, weil auch ein gestörter Bolustransit zur Symptomatik beizutragen scheint sowie Symptome durch nicht saure Refluxepisoden erfasst werden. Die diagnostische Wertigkeit der pH-Metrie ist dabei umso höher, je früher nach dem Herzkatheter die Untersuchung durchgeführt wird sowie bei täglich auftretenden Beschwerden.
- **Barrett-Ösophagus:**
Keine Empfehlung für eine 24h-pH-Metrie zur Bestätigung der Diagnose. Eventuell 24h-pH-Metrie zur Kontrolle einer suffizienten medikamentösen Säuresuppression.
- **Vor/ nach Anti-Reflux-Operation:**
Für einen objektiven Nachweis einer Refluxkrankheit soll eine Gastroskopie und/oder pH-Messung erfolgen. Bei unklarer Symptomatik oder fehlendem Ansprechen auf PPI sollte eine kombinierte Impedanz-pH-Metrie vorgenommen werden. In der postoperativen Diagnostik sollte bei unbefriedigendem Therapieerfolg eine Langzeit-pH-Metrie erfolgen. Wenn die Indikation zum primären Eingriff aufgrund einer Impedanzmessung gestellt wurde, wird die Impedanzmessung auch postoperativ empfohlen, obwohl die Evidenzlage hierzu schwach ist.
- **Epigastrische Schmerzen und andere dyspeptische Beschwerden (nicht ulzeröse Dyspepsie)**
Es kann eine pH-Metrie (oder Impedanz-pH-Metrie) durchgeführt werden zur Abgrenzung einer nicht erosiven Refluxkrankheit von der nicht ulzerösen Dyspepsie.
- **Supraösophageale Symptome (laryngopharyngeale Symptome, Zahnerosionen, Otitis, Sinusitis)**
Zur Diagnostik des supraösophagealen (laryngopharyngealen) Reflux (LPR) kann

eine kombinierte 24h-pH-Metrie-Impedanzmessung mit einem oder mehreren Messaufnehmern verwendet werden. Etablierte Referenzwerte für den LPR liegen bisher aber nicht vor, die Bedeutung dieser Diagnostik bleibt unklar.

- **Chronischer Husten**

Wird ein Zusammenhang zwischen chronischem Husten und gastroösophagealem Reflux vermutet, sollte eine kombinierte 24h-Impedanz-pH-Metrie erfolgen. Dabei ist eine objektive Registrierung von Hustenattacken (z.B. Manometrie) wünschenswert.

- **Asthma**

Wenn ein Zusammenhang zwischen bronchialen Symptomen und gastroösophagealem Reflux vermutet wird, sollte eine 24h-pH-Metrie mit Erfassung der Reflux-Symptom-Assoziation erfolgen. Die kombinierte Impedanz-pH-Metrie ist dabei der konventionellen pH-Metrie aufgrund der höheren Sensitivität zu bevorzugen.

Bei weiteren pulmonalen Erkrankungen wie COPD, zystische Fibrose, idiopathische Lungenfibrose, Bronchiolithis obliterans und Schlafapnoesyndrom soll keine routinemäßige Untersuchung auf Reflux erfolgen.

- **Fortdauernde Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie**

Eine 24h-pH-Metrie mit Erfassung der Reflux-Symptomassoziation soll erfolgen, wobei die kombinierte Impedanz-pH-Metrie der konventionellen pH-Metrie überlegen ist. Die konventionelle pH-Metrie sollte bevorzugt nach wenigstens 7-tägigem Absetzen einer PPI-Therapie erfolgen. Die kombinierte Impedanz-pH-Metrie kann sowohl off als auch on PPI-Therapie durchgeführt werden.

5.2 ACG Practice Guidelines (American College of Gastroenterology), 2007¹¹

pH monitoring is useful

1. Document abnormal esophageal acid exposure in an endoscopy-negative patient being considered for endoscopic or surgical antireflux procedure. An abnormal pH study does not, however, causally link reflux with a specific presenting symptom. Use of symptom association analyses provide information in this regard but have not been adequately validated.

2. Evaluation of endoscopy-negative patients with typical reflux symptoms that are refractory to PPI therapy.

a. pH study done on-therapy but consider extended testing with wireless pH system incorporating periods of both off- and on-therapy testing. The diagnostic yield of on-therapy testing in patients who have not symptomatically responded to b.i.d. PPI therapyⁱ is limited.

b. Use of a symptom correlation measure (SI, SSI, or SAP) is recommended to statistically interpret the causality of a particular symptom with episodes of acid

ⁱ b.i.d. (lat. bis in die): 2 x täglich

reflux. Such measures can be applied even in the presence of esophageal acid exposure values that fall within the normal range. These statistical measures, however, do not ensure a response to either medical or surgical antireflux therapies. The yield of symptom association is increased when pH study is done for 48 h and off PPI therapy compared with 24 h and on PPI therapy, respectively.

c. Routine proximal or intragastric pH monitoring not recommended.

pH monitoring may be useful

1. Document adequacy of PPI therapy in esophageal acid control in patients with complications of reflux disease that include Barrett's esophagus. The threshold for adequate suppression of esophageal acid exposure on PPI therapy has not been defined. Furthermore, data supporting the clinical importance of achieving normalization of esophageal acid exposure in such patients are limited.

2. Evaluation of endoscopy-negative patients with atypical reflux symptoms that are refractory to b.i.d. PPI therapy. The diagnostic yield of pH testing under such circumstances is low.

a. pH study done on b.i.d. PPI therapy in patients with high pretest probability of GERD or off therapy in patients with low pretest probability of GERD. Pretest probability is based on prevalence of GERD in patient population under question, clinician's impression, and degree of response to empiric PPI trial. Consider extended pH study to incorporate periods both off and on PPI therapy.

b. Use of symptom correlation recommended for selected symptoms that include chest pain. Use of symptom correlation in the evaluation of chronic laryngeal symptoms, asthma, and cough is of unproven benefit.

c. Routine proximal or intragastric pH monitoring not recommended.

Combined pH monitoring with esophageal impedance monitoring may be useful

1. Evaluation of endoscopy-negative patients with complaints of heartburn or regurgitation despite PPI therapy in whom documentation of nonacid reflux will alter clinical management. The increased diagnostic yield of impedance monitoring over conventional pH monitoring for symptom association is highest when performed on PPI therapy and nominal off PPI therapy.

2. Utility of impedance monitoring in refractory reflux patients with primary complaints of chest pain or extraesophageal symptoms is unproven.

3. Current interpretation of impedance monitoring relies on use of symptom correlation measures (SI, SSI or SAP). The therapeutic implications of an abnormal impedance test are unproven at this time.

5.3 Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V: Praxis der Viszeralchirurgie (2006)²

Indikationen für die **Ösophagus-Manometrie**:

- Gastroösophageale Refluxkrankheit
- Dysphagie
- Extrakardialer Thoraxschmerz
- Primäre Ösophagusmotilitätsstörungen (Achalasie, Nussknackerösophagus, hypertensiver unterer Ösophagussphinkter, unspezifische Ösophagusmotilitätsstörungen)
- Sekundäre Ösophagusmotilitätsstörungen (Kollagenosen, progressive systemische Sklerose, Polymyositis und Dermatomyositis, gemischte Bindegewebserkrankung)

Indikationen für die **24h-pH-Metrie**:

- Gastroösophageale Refluxkrankheit
- Typische Refluxsymptome beim normalen Endoskopiebefund
- Atypische Refluxsymptome
- Extrakardialer Thoraxschmerz
- Unklare pneumologische oder otorhinolaryngologische Symptome
- Nichtallergische Asthma bronchiale
- Chronischer Husten
- Persistierende Symptome unter Protonenpumpenblocker (PPI)- Therapie
- Dosisfindung säuresuppressiver Therapie
- Unklare Symptome nach Antirefluxchirurgie
- Unklare Symptome nach Magenresektion

5.4 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2006¹²

Aus dem **Leitfaden zum sondenfremden System der pH-Metrie**:

Indikationen für pH-Metrie (allg.) bei GERD sind

- fehlendem Ansprechen auf PPI
- vor Anti-Reflux-Operation

- fortdauernde Beschwerden nach Anti-Reflux-Operation

Die sondenfreie ambulante Ösophagus-pH-Metrie ist geeignet für PatientInnen, die das Einführen der Kathetersonde durch die Nase nicht tolerieren.

5.5 Arbeitsgruppe für Speicheruntersuchungen und Österreichische Gesellschaft für Holter-Monitoring (Merio, König, Brunner) 2002³

Indikationen für die ambulante Langzeit-pH-Metrie im Ösophagus

- Bei allen Patienten mit GERD vor einer Fundoplikation
- Endoskopisch unauffällige Patienten mit Brustschmerzen unklarer Genese (sog. „Nicht-kardialer“ Brustschmerz), inkl. Differentialdiagnose bei therapieresistenter symptomatischer KHK
- Kontrolle des Therapieerfolges bei persistierenden Beschwerden unter PPI-Therapie und nach Fundoplikation, aber auch bei asymptomatischen Patienten mit Barrett-Ösophagus
- Endoskopisch unauffällige Patienten mit Verdacht auf GORD (Anmerkung der Autorin: = GERD) und sogenannten atypischen oder extraösophagealen Symptomen wie intrinsisches Asthma, rezidivierende Bronchopneumonien, chronischer Husten, Dysphonie/Heiserkeit/Laryngitis posterior, Stimmbandpolypen und –granulome, trockener Pharynx, häufiger Räusperzwang, Globusgefühl im Hals
- Erfassung des Schweregrades und des Musters des sauren gastroösophagealen Refluxes
- Endoskopisch unauffällige Patienten mit Nausea unklarer Genese
- Endoskopisch unauffällige Patienten mit therapierefraktären brennenden Oberbauchschmerzen/Dyspepsie unklarer Genese

Tabelle 1: evidenzbasierte Empfehlungen im Überblick

	AHRQ 2007-2012	British Society of Gastroenterology (Bogder/ Trudgil, 2006)	AWMF 2005	DeVault, Castell 2005
Verdacht auf GERD, normaler Endoskopiebefund (NERD), kein Ansprechen auf 2x/d PPI	24-h-ph-Metrie : laut UMHS 2012 Diagnostik erster Wahl, laut AGA 2008 zuerst Manometrie, wenn hier keine Auffälligkeiten weiter mit Impedanz-pH- Messung	24h-pH-Metrie	24h-pH-Metrie	24h-pH-Metrie (Bei typischen und atypischen Symptomen)
Refluxsymptome vor Anti-Reflux-Chirurgie		24h-pH-Metrie, Manometrie		Manometrie
Refluxsymptome nach Anti-Reflux-Chirurgie		24h-pH-Metrie, Manometrie	24h-pH-Metrie	
Fortdauernde Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie, Dosisfindung säuresuppressiver Therapie		24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie
Spezielle klinische Fragen wie Bolustransport, nichtsaurer Reflux, Reflux bei Kindern			Impedanzmessung	
Primäre und sekundäre Ösophagus-motilitätsstörung		Manometrie		
Exakte Sondenanlage für 24h-pH-Metrie		Manometrie		Manometrie

Tabelle 2: nicht evidenzbasierte Empfehlungen im Überblick

	Dt. Gesellsch. für Neurogastroenterologie und Motilität, Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellsch. für Verdauungs- und Stoffw.erkr. 2012	ACG 2007	Praxis der Viszeralchirurgie 2006	NICE 2006	AG für Speicheruntersuchungen und österr. Gesellsch. für Holter-Monitoring 2002
Verdacht auf GERD/ NERD, normaler Endoskopiebefund, kein Ansprechen auf PPI 2x/d	24h-pH-Metrie, evtl. längerer Zeitraum (kabellos) oder Kombination mit Impedanzmessung, ggf. Bilirubin-Bestimmung	24h-pH-Metrie (PPI-Therapie off), Symptomkorrelationsmessungen empfohlen, evtl. auch bei atypischen Refluxsymptomen	24h-pH-Metrie, Manometrie (bei typischen und atypischen Refluxsymptomen)	24h-pH-Metrie	
Refluxsymptome vor Anti-Reflux-Chirurgie	Gastroskopie und/oder 24h-pH-Metrie. bei unklarer Symptomatik oder fehlendem Ansprechen auf PPI kombinierte Impedanz-pH-Metrie.			24h-pH-Metrie	24h-pH-Metrie
Refluxsymptome nach Anti-Reflux-Chirurgie	24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie	24h-pH-Metrie	24h-pH-Metrie
Fortdauernde Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie, Dosisfindung säuresuppressiver Therapie	24h-pH-Metrie (mind. 7 Tage vorher Absetzen der PPI-Therapie), noch besser kombinierte Impedanz-pH-Metrie (PPI-Therapie on oder off)		24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie
Herzschmerzen oder Regurgitation trotz Anti-Reflux-Therapie, ggf. Therapieänderung bei nicht-saurem Reflux	Evtl. kombinierte Impedanz-pH-Metrie	Evtl. kombinierte Impedanz-pH-Metrie			
Nicht kardial bedingte Thoraxschmerzen	Kombinierte Impedanz-pH-Metrie möglicherweise aussagekräftiger. Untersuchung möglichst bald nach dem Herzkatheter	Evtl. 24h-pH-Metrie mit Symptomkorrelationsmessungen	24h-pH-Metrie, Manometrie		24h-pH-Metrie (inkl. Differentialdiagnose bei therapieresistenter symptomatischer KHK)
Barrett-Ösophagus	Evtl. 24h-pH-Metrie zur Kontrolle einer suffizienten med. Säuresuppression.	Evtl. 24h-pH-Metrie zur Kontrolle einer suffizienten med. Säuresuppression.			24h-pH-Metrie (Kontrolle des Therapierfolges)
Epigastrische Schmerzen und andere dyspeptische Beschwerden	Evtl. 24h-pH-Metrie oder kombinierte Impedanz-pH-Metrie				24h-pH-Metrie

	Dt. Gesellsch. für Neurogastroenterologie und Motilität, Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellsch. für Verdauungs- und Stoffw.erkr. 2012	ACG 2007	Praxis der Viszeralchirurgie 2006	NICE 2006	AG für Speicheruntersuchungen und österr. Gesellsch. für Holter-Monitoring 2002
Supraösophageale Symptome	Evtl. kombinierte Impedanz-pH-Metrie		24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie
Unklare Symptome nach Magenresektion			24h-pH-Metrie		
Bei vermutetem Zusammenhang von chronischem Husten und Reflux	kombinierte Impedanz-pH-Metrie. Manometrie zur Objektivierung von Hustenattacken.		24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie
Asthma: Bei vermutetem Zusammenhang von bronchialen Symptomen und Reflux	24h-pH-Metrie, noch besser kombinierte Impedanz-pH-Metrie		24h-pH-Metrie		24h-pH-Metrie
Dysphagie			Manometrie		
Primäre und sekundäre Ösophagusmotilitätsstörung			Manometrie		
Erfassen des Schweregrades und des Musters des sauren gastroösophagealen Refluxes					24h-pH-Metrie
Endoskopisch unauffällige PatientInnen mit Nausea unklarer Genese					24h-pH-Metrie

6 Zusammenfassung

Da evidenzbasierte und nicht evidenzbasierte Empfehlungen unterschiedlich zu gewichten sind, und auch unter den evidenzbasierten Empfehlungen die unterschiedlichen Evidenzgrade zu berücksichtigen sind, ist die folgende Zusammenfassung als sehr vereinfachte Darstellung zu verstehen. Präzise Formulierungen bzw. Abwägungen/ Einschränkungen der Fachgesellschaften sind in den oberen Abschnitten bzw. im Volltext (Originalsprache) nachzulesen.

Aus den evidenzbasierten Empfehlungen lassen sich 7 Indikationen für Manometrie, 24-h-Metrie oder (kombinierter) Impedanzmessung filtern, aus den nicht evidenzbasierten Empfehlungen 15 Indikationen, wobei die Dt. Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankung 2012 auffallend häufiger (auch) Indikationen für eine kombinierte Impedanz-pH-Metrie sieht.

24h-pH-Metrie

Unter allen vorgeschlagenen Indikationen findet sich die größte Übereinstimmung für eine Langzeit-pH-Messung bei PatientInnen mit **Verdacht auf gastroösophageale Refluxerkrankung, normalem Endoskopiebefund und keinem Ansprechen auf 2x/ Tag PPI-Therapie** (8 von 9 Referenzen), wobei einzig die American Gastroenterological Association (AGA) in erster Linie hier zur Manometrie rät, und erst bei unauffälligem Manometriebefund zu einer 24h-pH-Metrie oder kombinierte Impedanz-pH-Metrie.

Ebenfalls große Einigkeit gibt es bei **Refluxsymptomen nach Fundoplikation** (6 von 9 Referenzen). Einzig die British Society of Gastroenterology sieht hierbei zusätzlich die Indikation für eine Manometrie.

Bei **Refluxsymptomen vor geplanter Fundoplikation** gibt es 5 Empfehlungen (von 9 Referenzen) zu 24-pH-Metrie und/ oder Manometrie. Die Dt. Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankung 2012 rät bei unklarer Symptomatik oder fehlendem Ansprechen auf PPI eine kombinierte Impedanz-pH-Metrie.

Wenn die **Beschwerden trotz Anti-Reflux-Therapie weiter bestehen oder zur Dosisfindung säuresuppressiver Therapie** gibt es ebenfalls 5 Empfehlungen (von 9 Referenzen) zur Durchführung einer 24h-pH-Metrie.

Eine von 4 evidenzbasierten Leitlinien sieht bei speziellen klinischen Fragen wie Bolustransport, nichtsaurer Reflux oder Reflux bei Kindern Indikationen für eine Impedanzmessung.

Zusätzliche Indikationen aus den nicht evidenzbasierten Empfehlungen für eine 24h-ph-Metrie sind (Reihung nach Häufigkeit der Nennung):

- Nicht kardial bedingte Thoraxschmerzen (4 von 5)

- zur Kontrolle des Therapieerfolges bei Barrett-Ösophagus (3 von 5)
- Bei vermutetem Zusammenhang von chronischem Husten und Reflux (3 von 5)
- Asthma: bei vermutetem Zusammenhang von bronchialen Symptomen und Reflux (3 von 5)
- Epigastrische Schmerzen und andere dyspeptische Beschwerden (2 von 5)
- Supraösophageale Symptome (2 von 5)
- Herzschmerzen oder Regurgitation trotz Anti-Reflux-Therapie, mit der Aussicht auf Therapieänderung bei nicht-saurem Reflux
- Unklare Symptome nach Magenresektion (1 von 5)
- Erfassen des Schweregrades und des Musters des sauren gastroösophagealen Refluxes (1 von 5)
- Endoskopisch unauffällige PatientInnen mit Nausea unklarer Genese (1 von 5)

Manometrie

Weitere Indikationen aus den evidenzbasierten Empfehlungen für eine Manometrie sind:

- Primäre und sekundäre Ösophagusstörung (1 von 4 Referenzen)
- Für eine exakte Sondenanlage zur 24h-pH-Metrie (2 von 4 Referenzen)

Einzig die Praxis der Viszeralchirurgie (Lehrbuch Springer Verlag, nicht evidenzbasiert) rät bei Dysphagie zur Manometrie.

Keine Indikation

Die 24h-pH-Metrie ist nicht geeignet eine Refluxösophagitis zu diagnostizieren oder zu bestätigen^{1,8} und auch nicht geeignet zur Bestätigung eines Barrett-Ösophagus¹⁰.

Die Ösophagusmanometrie spielt bei der primären Diagnose, Klassifizierung und/oder Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle¹.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ AWMF, S3-Leitlinie Gastroenterologie: Gastroösophageale Refluxkrankheit, Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Z Gastroenterol 2005; 43: 163-164, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S3_Gastrooesophageale_Refluxkrankheit.pdf, abgerufen am 10.05.2013
- ² Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V: Praxis der Viszeralchirurgie, Kapitel 6: Motilitätstests des Gastrointestinaltraktes (inkl. Langzeit-pH-Metrie), 2006, Springer Verlag, 2. Auflage
- ³ Arbeitsgruppe für Speicheruntersuchungen und Österreichische Gesellschaft für Holter-Monitoring (Merio R., König K., Brunner H.): Richtlinien für die ambulante pH-Messung im Ösophagus bei Erwachsenen (24-Stunden-pH-Metrie), Mitt Österr Ges Kardiol 2002; 5 (1–2): 24–7
- ⁴ http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_ges/10315.html, abgerufen am 10.05.2013
- ⁵ American Society for Gastrointestinal Endoscopy: ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless esophageal pH monitoring system, Gastrointestinal Endoscopy 2005, Volume 62, No. 4: 485-487, <http://www.asge.org/assets/0/71312/71314/8990f6115c2648f78dbd15e4d754f760.pdf>, abgerufen am 14.05.2013
- ⁶ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): National Guidelines Clearinghouse, Diagnosis and Therapy Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), Guideline Synthesis 2007-2012, <http://guideline.gov/syntheses/synthesis.aspx?id=38635&search=gastroesophageal+reflux+disease>, abgerufen am 10.05.2013
- ⁷ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): National Guidelines Clearinghouse, Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), 2009, <http://guideline.gov/content.aspx?id=24538&search=gastroesophageal+reflux+disease>, abgerufen am 10.05.2013.
- ⁸ Bogder K, Trudgill N: Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. British society of Gastroenterology, 2006, http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/oesophageal/oesp_man.pdf, abgerufen am 13.05.2013
- ⁹ DeVault KR, Castell DO: Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200. <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/GERDTreatment.pdf>, abgerufen am 13.05.2013
- ¹⁰ Pehl C, Keller J, Allescher HD et al: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Arbeitsgruppe Neurogastroenterologie der Dt. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Z Gastroenterol 2012, 50: 1310-1332
- ¹¹ American College of Gastroenterology: ACG Practice Guidelines: Esophageal Reflux Testing, Am J Gastroenterol 2007;102:668–685
- ¹² NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): Catheterless oesophageal pH monitoring, 2006, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11218/31543/31543.pdf>, abgerufen am 10.05.2013