

Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte

Oktober 2010

Dr. R.C.H. Scheffer¹
Dr. A.J. Bredenoord²
Prof. Dr. A.J.P.M. Smout³

¹Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

²Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

³Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Inhoud

1. Inleiding

2. Definitie van GORZ

- 2.1 Definitie en prevalentie
- 2.2 Pathofysiologie van GORZ
- 2.3 Symptomen
 - 2.3.1 Oesofageale symptomen
 - 2.3.2 'Non-cardiac chest pain'
 - 2.3.3 Extra-oesofageale symptomen
- 2.4 Kwaliteit van leven

3. Diagnose van GORZ

- 3.1 Vragenlijsten
- 3.2 PPI-test
- 3.3 Endoscopie
- 3.4 Ambulante refluxmeting
 - 3.4.1 Oesofageale pH-metrie
 - 3.4.2 Oesofageale impedantiemeting
 - 3.4.3 Draadloze pH-meting
- 3.5 Manometrie
- 3.6 Histologie

4. Differentiaal diagnose

5. Behandeling van GORZ

- 5.1 Leefregels
- 5.2 Medicamenteuze behandeling
 - 5.2.1 Antacida en alginaten
 - 5.2.2 Histamine-2-receptor-antagonisten
 - 5.2.3 Protonpompremmers
 - 5.2.4 Overige medicamenteuze behandelingen
- 5.3 Therapie van supra-oesofageale refluxziekte
- 5.4 Therapie van GORZ tijdens zwangerschap
- 5.5 Endoscopische anti-refluxtherapie
- 5.6 Anti-refluxchirurgie

6. Conclusies en aanbevelingen

7. Prestatie-indicatoren

1. Inleiding

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) is een zeer frequent voorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van symptomen van gastro-oesofageale reflux en/of de aanwezigheid van mucosale schade in de distale slokdarm. De diagnostiek en behandeling van GORZ spelen zich voor het grootste deel af in de eerstelijns gezondheidszorg. De ter beschikking staande therapie in de vorm van H₂-receptor-antagonisten en protonpompremmers is zo effectief en kent zo weinig bijwerkingen dat slechts in een klein deel van de gevallen tot verwijzing naar een MDL-arts behoeft te worden besloten. Wanneer een patiënt met (vermoede) GORZ naar een MDL-arts wordt verwezen is dit meestal omdat het resultaat van de medicamenteuze therapie als teleurstellend wordt ervaren. Op de geraadpleegde MDL-arts rust de taak vast stellen of de diagnose GORZ juist is, te analyseren waarom het effect van de behandeling teleurstellend was en, indien mogelijk, een meer effectieve behandeling in te stellen (1).

Deze richtlijn beoogt een leidraad te verschaffen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met (vermoede) GORZ in de praktijk van de MDL-arts. Het beleid bij Barrett-metaplasie zal buiten beschouwing worden gelaten.

2. Definitie van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

2.1 Definitie en prevalentie

Gastro-oesofageale reflux, ofwel het terugstromen van maaginhoud in de slokdarm, is een fysiologisch verschijnsel. Volgens de Montreal definitie (Tabel 1) is er sprake van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) indien gastro-oesofageale reflux hinderlijke symptomen en/of mucosale schade veroorzaakt (2). GORZ komt wereldwijd veel voor, met name in de Westerse wereld. Een overzicht van 31 artikelen over 77671 patiënten laat zien dat 25% van de bevolking maandelijks zuurbranden ervaart, 12% wekelijks, en 5% dagelijks (Figuur 1)(3). Maar liefst 25% van de zwangere vrouwen heeft klachten van zuurbranden (4). Hoewel er geen relatie bestaat tussen de prevalentie van GORZ en geslacht, worden refluxsymptomen vaker door vrouwen gerapporteerd en komen reflux-gerelateerde endoscopische afwijkingen zoals oesofagitis, Barrett-epitheel en slokdarmcarcinoom vaker voor bij mannen (5; 6). Ook asymptomatische oesofagitis komt frequent voor. Een Zweeds cohortonderzoek toont dat 37% van de patiënten met oesofagitis geen refluxsymptomen heeft (7).

2.2 Pathofysiologie van GORZ

De oorzaak van GORZ is multifactorieel. Er is enerzijds een toegenomen hoeveelheid gastro-oesofageale reflux en anderzijds vaak een afgenomen verdediging tegen reflux. Verder speelt overgevoeligheid met een verhoogde perceptie van gastro-oesofageale reflux een belangrijke rol.

Het belangrijkste verdedigingsmechanisme tegen gastro-oesofageale reflux is het sfincter-complex ter hoogte van de slokdarm-maag-overgang. De onderste slokdarmsfincter en het rechter crus van het diafragma vormen respectievelijk het intrinsieke en extrinsieke deel van de anti-refluxbarrière. De tonische druk in dit gebied wordt met name veroorzaakt door de intrinsieke onderste slokdarmsfincter (lower oesophageal sphincter; LOS) en drukstijging tijdens inspiratie en tijdens intra-abdominale drukverhogende momenten wordt veroorzaakt door contracties van het diafragma. Een tonische druk is nodig omdat de druk in de maag hoger is dan de druk in de slokdarm (8; 9). Een hiatus-hernia (hernia hiatus oesophagei) komt voor bij 50-90% van de patiënten met GORZ (10-13). Hierbij bestaat er een verwijding van de hiatus oesophageus in het diafragma en een versoepeling van het freno-oesofageale ligament waardoor een deel van de maag in de thorax hernieert. Dientengevolge zijn de intrinsieke en extrinsieke sfincter van elkaar gescheiden met een verlaging van de druk ter hoogte van de anti-refluxbarrière als gevolg. Deze axiale scheiding van de LOS en het diafragma leidt tot een verdubbeling van het aantal refluxepisoden (14).

Behalve door een lage basale LOS-druk kan reflux ook ontstaan tijdens transiënte relaxatie van de onderste slokdarmsfincter (TLOS), tijdens een slik-geïnduceerde daling

van de LOS-druk, of tijdens een verhoging van de druk in het abdomen. Een TLOSR is een vagaal gemedieerde reflex aangestuurd vanuit de hersenstam. Na distensie van de maag, meestal ten gevolge van de inname van een maaltijd, stijgt het aantal TLOSRS significant (15; 16). Zowel bij GORZ-patiënten als bij gezonden gaat het merendeel van de TLOSRS gepaard met reflux die gasvormig, gemengd gasvormig-vloeibaar of vloeibaar is (17). TLOSRS zijn een fysiologisch verschijnsel, met als doel de maag te ontluchten. Dit mechanisme kan ook bij gezonde personen leiden tot kleine hoeveelheden reflux, met name postprandiaal. Het aantal TLOSRS is niet verhoogd bij patiënten met GORZ, het percentage TLOSRS dat is geassocieerd met zure reflux echter wel (17). Hierdoor is de zuurexpositie bij patiënten met GORZ groter. Bij gezonde vrijwilligers en GORZ-patiënten zonder hiatus-hernia wordt 70-90% van de refluxepisoden veroorzaakt door een TLOSR (18-21). Bij patiënten met een hernia kan reflux ook ontstaan tijdens normale slik-gerelateerde sfincterrelaxaties.

Andere factoren die een rol spelen bij het ontstaan van GORZ zijn een verminderde klaring van de slokdarm door ineffectieve slokdarmperistaltiek, verminderde buffering van maagzuur door afgenomen speekselproductie, verhoogde permeabiliteit van de slokdarmmucosa en een toegenomen productie van maagzuur (5; 22-24). De mate van schade aan het slokdarmepitheel is groter indien het refluxaat naast maagzuur ook pepsine of gal bevat (25). Ook externe factoren zoals dieet, roken en medicamenten met een effect op maaglediging en LOS-druk kunnen bijdragen aan het ontstaan van reflux (26). Patiënten met GORZ hebben naast een toegenomen hoeveelheid reflux vaak ook een overgevoeligheid voor reflux (27; 28). Deze toegenomen perceptie van gastro-oesofageale refluxepisoden wordt vooral gevonden bij patiënten bij wie geen afwijkingen worden gevonden tijdens endoscopie (niet-erosieve refluxziekte: NERD). Sommige patiënten zijn zo overgevoelig voor reflux dat zij hevige symptomen ervaren terwijl de zuurexpositie van de slokdarm normaal is (29).

2.3 Symptomen

2.3.1 Oesofageale symptomen

De meest voorkomende symptomen van GORZ zijn zuurbranden (pyrosis), regurgitatie en dysfagie. Pyrosis wordt gekenmerkt door een pijnlijk of brandend gevoel retrosternaal dat kan ontstaan in epigastrio en dat kan uitstralen tussen de schouderbladen. Pyrosis treedt met name op na de maaltijd, tijdens inspanning, en in liggende positie. Het drinken van water of het nemen van antacida kan het symptoom vaak tijdelijk verlichten. Pyrosis kan interfereren met de dagelijkse activiteiten en indien het symptoom vaker dan drie keer per week optreedt, kan het de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden (30). Hoewel er een relatie is aangetoond tussen de frequentie waarmee pyrosis optreedt en de mate van oesofagitis en van zuurexpositie, is deze relatie bij patiënten met Barrett-epitheel en ernstige oesofagitis vaak afwezig (31-33).

Regurgitatie is het terugstromen van zure maaginhoud tot in de farynx zonder dat een patiënt daarbij misselijk is of kokhalst. Voorover bukken of opboeren kan regurgitatie uitlokken.

Dysfagie wordt, in mindere of meerdere mate, door 30% van de GORZ-patiënten ervaren (34). Dysfagie bij GORZ kan veroorzaakt worden door een peptische stenose, een Schatzki-ring, oesofagitis of peristaltische dysfunctie. Minder vaak treden globus, odynofagie en speekselvloed op.

Globus is de sensatie dat er 'een brok in de keel' zit. Odynofagie is pijn tijdens het passeren van voedsel. Dit wordt vaker gezien bij een infectieuze oesofagitis (candida, CMV, herpes) of een notenkrakerslokdarm dan bij GORZ. Speekselvloed ('hartwater') is een vagale reflex die uitgelokt kan worden door de aanwezigheid van zuur.

2.3.2 'Non-cardiac chest pain' (NCCP)

Patiënten met pijn op de borst zonder tekenen van cardiale ischemie hebben 'non-cardiac chest pain' (NCCP). Onderliggende oorzaken voor NCCP kunnen GORZ, een abnormale slokdarmmotoriek of viscerale hypersensitiviteit zijn (35). Het merendeel van de NCCP-patiënten heeft een normale slokdarmmotoriek en indien de slokdarmmotoriek abnormaal is, zoals bij slokdarmspasmen of een notenkrakerslokdarm, is de correlatie met symptomen slecht (36). Pathologische reflux komt daarentegen wel veel voor bij patiënten met NCCP en in een aantal studies is een goede associatie tussen NCCP en het voorkomen van pathologische reflux aangetoond (37; 38). In een meta-analyse van placebo-gecontroleerde studies waarin patiënten met NCCP gerandomiseerd werden voor behandeling met een PPI ofwel placebo werd een significant betere klachtenreductie gevonden bij gebruik van PPI dan bij gebruik van placebo (39).

2.3.3 Extra-oesofageale symptomen

Diverse andere klachten en afwijkingen zoals chronische heesheid, larynxoedeem en erytheem, ulceratie van de stembanden, en stembandgranulomata zijn in verband gebracht met GORZ. Een causaal verband met reflux is bij deze aandoening echter zelden met zekerheid vast te stellen. Weliswaar is aangetoond dat patiënten met refluxoesofagitis twee maal zo vaak laryngitis hebben als patiënten zonder oesofagitis, maar meerkanaals pH-studies leveren geen bewijs dat laryngeale manifestaties van GORZ worden veroorzaakt door gastro-hypofaryngeale reflux (40-43).

Ook de associatie tussen het optreden van astma en GORZ is omstrepen. In een grote case-control studie is aangetoond dat pyrosis en regurgitatie significant vaker voorkomen bij astmapatiënten dan bij gezonde vrijwilligers en 24-uurs pH-studies hebben laten zien dat pathologische zuurblootstelling van de distale oesofagus vaak voorkomt bij astmatici (44-46). Een duidelijke relatie tussen oesofageale zuurblootstelling en longfunctie werd echter niet gevonden (47; 48). Wel is aangetoond dat respiratoire symptomen van astmatici afnemen wanneer GORZ, indien aanwezig, wordt behandeld (49; 50). Een groot recent onderzoek toonde aan dat er geen effect op astmaklachten is bij patiënten die nauwelijks tot geen refluxklachten hebben (51).

De prevalentie van chronisch hoesten bij patiënten met GORZ varieert tussen de 10% en 40%. Het merendeel van deze patiënten heeft geen typische refluxklachten. Hoesten als uiting van GORZ kan veroorzaakt worden door microaspiratie of door stimulatie van zenuwuiteinden in de slokdarm door zure reflux die vervolgens het hoestcentrum stimuleren. Verschillende pH-metrie-studies hebben een relatie tussen gastro-oesofageale reflux en hoesten aangetoond (52; 53).

Ook niet-zure reflux kan hoesten induceren.

2.4 Kwaliteit van leven

GORZ heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Patiënten met GORZ ondervinden significant vaker onderbrekingen van de nachtrust, van het werk en van sociale activiteiten. In een onderzoek bij patiënten met langer bestaande refluxklachten (> 3 maanden), werden een lagere kwaliteit van leven, een verminderd algeheel welbevinden, een lagere vitaliteit en een frequenter voorkomen van depressie gevonden (54). Patiënten met refluxsymptomen hebben een lager algeheel welbevinden dan patiënten met diabetes mellitus of hypertensie (55). De kwaliteit van leven verbetert aanzienlijk na succesvolle anti-refluxtherapie (54; 55).

3. Diagnose van GORZ

Volgens de Montreal definitie is er sprake van GORZ wanneer er sprake is van hinderlijke symptomen en/of mucosale schade welke veroorzaakt is door gastro-oesofageale reflux (2). Er is echter niet één enkele test waarmee men beide aspecten kan evalueren. Hieronder worden de meest gebruikte diagnostische testen voor refluxziekte besproken.

3.1 Vragenlijsten

In de loop van de jaren zijn verschillende vragenlijsten ontwikkeld met als doel meer zekerheid te bieden bij het stellen van de diagnose GORZ. Doorgaans bevatten deze vragenlijsten vragen over de aard van de klachten (brandend, aanvalsgewijs), lokalisatie (retrosternaal, in epigastrio) en uitlokkende momenten (bukken, postprandiaal). Hoewel deze vragenlijsten goed gevalideerd zijn, reproduceerbare resultaten opleveren en goed correleren met kwaliteit van leven, resulteren ze niet in verbetering van de diagnostiek van refluxziekte (56-58).

3.2 PPI-test

Bij een PPI-test krijgt de patiënt gedurende een korte periode een behandeling met een PPI. Wanneer tijdens deze periode een afname van de klachten van tenminste 50% optreedt, is de test positief. Een symptomatische respons op zuurremming komt echter niet alleen voor bij refluxziekte maar ook bij ulcuslijden en functionele dyspepsie. Ook kan het placebo-effect in belangrijke mate meespelen in de gerapporteerde vermindering van klachten. De positief voorspellende waarde van de PPI-test is dan ook niet erg hoog voor de aanwezigheid van oesofagitis (0.29-0.86) of voor de aanwezigheid van een positieve relatie tussen symptomen en refluxepisodes (0.75-0.78) (59-61). Daarnaast kan de test vals-negatief zijn vanwege een te korte behandelingsduur, een gebrek aan therapietrouw of symptomen die veroorzaakt worden door niet-zure reflux.

De PPI-test is met name populair in de eerste lijn. Voor gebruik in de tweede lijn wordt de PPI-test vaak minder geschikt geacht, vanwege haar lage specificiteit en vanwege het feit dat de meeste patiënten al een behandeling met een PPI achter de rug hebben, met onvoldoende resultaat.

3.3 Endoscopie

Endoscopie is in de tweede lijn de meest gebruikte diagnostische test om refluxziekte vast te stellen en andere oorzaken van de symptomen uit te sluiten. Wanneer typische refluxgeïnduceerde laesies in de slokdarm worden aangetroffen, worden deze bewijzend geacht voor GORZ. Tevens kan de ernst van de mucosale schade in een graad worden uitgedrukt. Dit gebeurt tegenwoordig bij voorkeur met behulp van de Los Angeles Classificatie (Tabel 2) (62). Voorts kunnen complicaties van refluxziekte, zoals een peptische stenose, een Schatzki-ring en Barrett-epitheel, worden vastgesteld. De aanwezigheid van een hiatus-hernia is wel predisponerend voor refluxziekte maar niet bewijzend. Een irregulaire z-lijn en een erythemateuze mucosa suggereren een hoge zuur-expositie van het slijmvlies maar zijn niet specifiek, zijn onderhevig aan een hoge interobservervariabiliteit en bewijzen niet dat de symptomen van patiënt door reflux worden veroorzaakt (63; 64). De mate van endoscopisch vastgestelde cardia-insufficiëntie correleert met het voorkomen van gastro-oesofageale reflux maar kan niet worden gebruikt om de diagnose GORZ te stellen (65). Wanneer tot endoscopie wordt besloten, verdient het aanbeveling om deze te verrichten na het gedurende enkele weken gestaakt zijn van zuursecretieremmende therapie, omdat dan de ernst van de oesofagitis mede van invloed kan zijn op het verdere beleid.

De resultaten van geavanceerde endoscopische technieken zoals magnificatie-endoscopie en chromoendoscopie zijn tot dusver teleurstellend omdat geen verbetering ten opzichte van conventionele endoscopische technieken kon worden aangetoond (66-68).

Bij de meerderheid van patiënten met refluxziekte worden geen afwijkingen gevonden tijdens endoscopie, mede dankzij het feit dat voorafgaand aan de gastroscopie reeds is gestart met zuurremmende medicatie. De afwezigheid van mucosale laesies sluit refluxziekte dan ook zeker niet uit.

3.4 Ambulante refluxmetingen

3.4.1. Oesofageale pH-metrie

Een ambulante 24-uurs refluxmeting wordt gewoonlijk uitgevoerd met een katheter met pH-gevoelige sensor die in de slokdarm wordt geplaatst en een recorder waarin de gegevens in gedigitaliseerde vorm worden opgeslagen. De katheter wordt transnasaal ingebracht en de sensor wordt 5 cm proximaal van de onderste slokdarmsfincter geplaatst. De meest nauwkeurige manier om de lokalisatie van de onderste slokdarmsfincter vast te stellen is met behulp van een slokdarmmanometrie. Doorgaans staakt de patiënt zijn zuurremmende medicatie tenminste 5 dagen tevoren zodat de meting de situatie zonder medicatie weergeeft. Verder moet duidelijk worden gemaakt dat de patiënt alle symptoomepisoden moet aangeven door op de hiervoor bestemde knop te drukken en/of de aard en het tijdstip van de klacht moet noteren in een symptomen-dagboekje.

Met behulp van een ambulante refluxmeting kan de frequentie en de duur van de refluxepisoden worden gemeten. Het belangrijkste aspect is echter te analyseren of er een temporele relatie bestaat tussen het vóórkomen van episoden van gastro-oesofageale reflux en symptomen, waarbij een venster van 2 minuten wordt gehanteerd (Figuur 2)(69). Om de relatie tussen de symptomen en refluxepisoden numeriek uit te drukken werden symptoomassociatie-indices ontwikkeld. De Symptoom Index (SI) is het percentage van het totale aantal symptomen dat gerelateerd is aan refluxepisoden (70). De SI is positief wanneer zij groter is dan 50%. De Symptom Association Probability (SAP) drukt op statistische wijze de relatie uit tussen het voorkomen van symptomen en refluxepisoden (71). De SAP is positief wanneer zij groter is dan 95%. Een positieve relatie tussen refluxepisoden en klachten, uitgedrukt door een positieve SI en SAP, is reproduceerbaar en voorspelt een gunstige reactie op zuurremmende medicatie (61; 72-74).

3.4.2. Oesofageale impedantiemeting

Met een pH-meting kunnen uitsluitend zure refluxepisodes worden gedetecteerd (nadir pH < 4). Echter, refluxepisodes met een nadir pH boven de 4 kunnen ook symptomen veroorzaken zoals oprispingen en brandend maagzuur (75; 76). Deze niet-zure reflux-episodes worden doorgaans opgedeeld in zwak-zure reflux (pH tussen 4 en 7) en zwak-alkalische reflux (pH boven de 7) (77). Tijdens behandeling met een PPI vermindert het totaal aantal refluxepisoden niet maar worden de refluxepisoden minder zuur. Tijdens behandeling met een PPI is tweederde van de refluxepisoden zwak zuur (Figuur 3)(78). Een pH-impedantiemeting geeft een hogere diagnostische opbrengst vergeleken met een meting van alleen de pH, maar de toegevoegde waarde van impedantiemeting bij patiënten die geen zuurremmende medicatie gebruiken is beperkt (79; 80).

3.4.3 Draadloze pH-metingen

Recentelijk is een techniek ontwikkeld waarmee de pH in de slokdarm langdurig kan worden gemeten zonder dat er een katheter in de slokdarm moet blijven tijdens de meting (Bravo®). Een capsule wordt endoscopisch aangebracht op de slokdarmmucosa en deze zendt signalen naar een draagbare datarecorder (81). Deze techniek heeft niet het ongemak van een transnasale katheter en daarom kan de meting worden verlengd tot meerdere dagen. Dit leidt tot een hogere diagnostische opbrengst vergeleken met de 24-uurs pH-meting met katheter, voornamelijk omdat de kans groter is dat de patiënt zijn typische symptomen ervaart tijdens de meting (82). Het gebruik van draadloze pH-meting wordt beperkt door de aanzienlijk hogere kosten van deze techniek.

3.5 Manometrie

Een lage rustdruk van de onderste slokdarmsfincter en een verminderde slokdarm-peristaltiek worden frequent gevonden bij patiënten met GORZ maar hebben geen diagnostische waarde. Slokdarmmanometrie kan dus niet worden gebruikt om de diagnose GORZ te stellen maar is wel geïndiceerd wanneer er differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan slokdarmmotiliteitstoornissen en indien een 24-uurs pH-metrie wordt verricht om betrouwbaar de bovengrens van de onderste slokdarmsfincter vast te stellen.

Een manometrie is ook nuttig om ernstige motiliteitsstoornissen uit te sluiten wanneer men anti-refluxchirurgie overweegt.

3.6 Histologie

Histologische bevindingen bij refluxziekte zijn geëlongeerde papillen, meestal langer dan 2/3^e lengte van basaalmembraan tot lumen, en een hyperplasie van de basale cellaag (83; 84). Ook werden verwijde intercellulaire ruimten tussen de epitheelcellen beschreven en deze bevinding is gerelateerd aan toegenomen mucosale permeabiliteit (85). Bovengenoemde veranderingen worden niet alleen aangetroffen in biopten uit evidente macroscopische laesies maar kunnen ook gezien worden in biopten uit macroscopisch normaal weefsel.

Een grote variatie tussen verschillende beoordelaars, een lage sensitiviteit en een lage specificiteit beperken de waarde van histologie als diagnostisch hulpmiddel bij refluxziekte in hoge mate. Er is dan ook geen plaats voor het nemen van slokdarmbiopten bij de diagnostiek van refluxziekte. Biopten is wel geïndiceerd wanneer er twijfel is over de etiologie van de oesofagitis en/of wanneer een infectieuze oorzaak dient te worden uitgesloten.

4. Differentiaal diagnose

Een aanzienlijk deel van de patiënten die zich presenteert bij de MDL-arts vanwege veronderstelde refluxziekte blijkt de ziekte uiteindelijk niet te hebben. Wanneer typisch zuurbranden aanwezig is en er geen aanwijzingen worden gevonden dat gastro-oesofageale reflux de oorzaak is van de klachten, kan de patiënt voldoen aan de Rome III criteria voor functioneel zuurbranden (86). Er moet worden gedacht aan functionele dyspepsie wanneer klachten als een vol gevoel, misselijkheid en een vervelend gevoel in epigastrio overheersen.

Het ruminatie-syndroom wordt gekenmerkt door het spontaan omhoogkomen van maaginhoud, waarbij geen sprake is van overgeven. Rumineren gebeurt meestal tijdens of direct na de maaltijd, in tegenstelling tot reflux en is een gedragsstoornis.

Aerofagie of overmatig boeren is ook een gedragsstoornis die niet met refluxziekte dient te worden verward (87). Hierbij zuigen of duwen patiënten lucht in de slokdarm die zij direct weer opboeren, soms in zeer hoge frequenties.

Bij oesofagitis meer proximaal in de slokdarm dienen infectieuze oorzaken zoals CMV, candida en herpes in overweging te worden genomen, vooral bij de immuungecompromiteerde patiënt. Eosinofiele oesofagitis is een vermoedelijk allergische ontsteking van de slokdarm die zich ook mid-oesofageaal en proximaal bevindt. Bij twijfel over de oorzaak van de oesofagitis dienen biopten mid-oesofageaal te worden genomen. Een solitair ulcus in de slokdarm kan worden veroorzaakt door stase van een tablet (pil-oesofagitis).

Een ulcererend slokdarmcarcinoom kan ook retrosternale brandende pijn veroorzaken. Deze afwijking zal vrijwel altijd tijdens endoscopie worden herkend.

Tenslotte worden motiliteitsstoornissen van de slokdarm soms aangezien voor GORZ. Diffuse slokdarmspasmen, een notenkrakerslokdarm en achalasie kunnen behalve pijn en dysfagie ook zuurbranden veroorzaken. Wanneer men slokdarmmotiliteitsstoornissen overweegt dient een slokdarmmanometrie te worden verricht.

5. Behandeling van GORZ

5.1 Leefregels

De eerste stap in de behandeling van refluxziekte is dikwijls het geven van leefadviezen, zoals gewichtsreductie, het stoppen met roken en het ophogen van het hoofdeinde van het bed. Het vermijden van koffie, sinasappelsap, alcohol, zoutrijke voeding en volumineuze maaltijden voor het gaan liggen wordt ook frequent geadviseerd (88; 89). Echter, het effect van deze maatregelen is nooit systematisch onderzocht en bij de meerderheid van de patiënten die de tweede lijn consulteert zijn deze maatregelen niet afdoende en is medicamenteuze behandeling aangewezen.

5.2 Medicamenteuze behandeling

5.2.1 Antacida en alginaten

Antacida worden in de eerste lijn nog steeds veel gebruikt bij de behandeling van refluxziekte. Deze medicijnen werken door directe neutralisatie van maagzuur. Het nadeel van deze middelen is de korte werkingsduur waardoor frequente inname nodig is. Door de aanwezigheid van magnesium in sommige van deze producten kan diarree ontstaan en obstipatie door de aanwezigheid van aluminium in andere.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient men alert te zijn op het gebruik van deze middelen in verband met aluminium- en magnesiumstapeling. Alginaten vormen een viskeuze laag op de maaginhoud en zouden zo het aantal refluxepisoden verminderen.

5.2.2 Histamine-2-receptor-antagonisten

Histamine-2-receptor-antagonisten (H_2RA 's) zijn redelijk effectief voor de behandeling van refluxsymptomen maar weinig effectief voor de behandeling van erosieve refluxziekte en worden tegenwoordig nauwelijks meer voorgeschreven voor deze indicatie. H_2RA 's zouden kunnen worden gebruikt als 'on demand' behandeling van milde refluxsymptomen. Gezien het optreden van tachyfyxie zijn H_2RA 's niet geschikt voor onderhoudsbehandeling van refluxziekte. H_2RA 's zijn veilig maar er dient rekening te worden gehouden met de inhibitie van het cytochroom P_{450} systeem door cimetidine waardoor er interacties ontstaan met het metabolisme van andere farmaca. Toevoeging van een H_2RA voor de nacht in aanvulling op PPI-therapie kan leiden tot een kortdurende afname van nachtelijke refluxklachten maar wordt vanwege het kortdurende effect niet geadviseerd.

5.2.3 Protonpompremmers

Protonpompremmers (PPI) zijn momenteel de hoeksteen van de behandeling van refluxziekte (Tabel 3). PPI's zijn veel effectiever dan H_2RA 's in het bereiken van symptomatische remissie en eenmaal daagse toediening van een PPI resulteert in mucosale genezing bij 85-95% van de patiënten na 8 weken behandeling (90; 91). Gebruik van PPI's is veilig, ook op de lange termijn en tijdens de zwangerschap. De medicamenteuze achloorhydrie kan wel leiden tot verminderde effectiviteit van ijzertherapie. Discussabel is een mogelijk verhoogd risico op osteoporose, luchtweginfecties en bacteriële gastro-enteritis (92). Bij *Helicobacter pylori*-positieve patiënten is langdurig PPI-gebruik geassocieerd met een langdurige pangastritis en atrofische gastritis welke mogelijk een verhoogd risico zou geven op het ontwikkelen van dysplasie en maagcarcinoom (93; 94). Om deze reden adviseren sommigen *Helicobacter*-eradicatie wanneer langdurige PPI-therapie geïndiceerd is (95). De angst op een verhoogde kans op slokdarmkanker bij langdurig gebruik van PPI-therapie is ongegrond.

Bij de ruime meerderheid van de patiënten die een hoge dosis PPI gebruiken voor refluxziekte is het mogelijk om de dosis terug te brengen naar éénmaal daags standaarddosering (96). Volledig stoppen met PPI's lukt meestal niet, omdat 80% van de patiënten opnieuw klachten en/of oesofagitis ontwikkelen binnen 6 tot 12 maanden (97). Recente gegevens ondersteunen de toepassing van het zogenaamde "on-demand" gebruik van PPI's bij patiënten met niet-erosieve refluxziekte (98). On-demand gebruik van PPI's is niet geschikt voor patiënten met ernstigere oesofagitis (LA graad C en D) omdat dit beleid bij deze patiënten vaak leidt tot recidieven. Continue onderhoudsbehandeling is ook aange-

wezen bij patiënten met Barrett-metaplasie waarbij het doel is om de kans op ontwikkeling van dysplasie en kanker te verlagen. Het effect op zuurremming is groter bij het gebruik van twee maal daags een lage dosis PPI dan bij eenmaal daags een hoge dosering (99; 100).

In de meeste gevallen zal een gangbare generieke PPI voldoen, maar in individuele gevallen kunnen er moverende redenen zijn om te kiezen voor een specifieke PPI.

5.2.4 Overige medicamenteuze behandelingen

In theorie zou een prokineticum een goede behandeling kunnen zijn voor refluxziekte, door versnelde maaglediging en een verbeterde klaring van refluxaat in de slokdarm. Van de huidige prokinetica, domperidon en metoclopramide, is echter nooit aangetoond dat zij werkzaam zijn voor de behandeling van refluxziekte (101). Cisapride was dit wel, maar dit medicijn is niet meer beschikbaar (102).

Omdat refluxziekte niet ontstaat door overmatige zuurproductie in de maag maar het resultaat is van het overmatig terugstromen van maaginhoud naar de slokdarm en/of overgevoeligheid van de slokdarm lijkt het zinvol medicijnen te ontwikkelen die hierop ingrijpen. De meeste reflux ontstaat tijdens de transiënte onderste slokdarmsfincterrelaxatie (TLOS_R). Deze via de nervus vagus verlopende reflex kan farmacologisch worden geremd, onder andere met de GABA_B-receptor-agonist baclofen. Onderzoeken met baclofen laten zien dat remming van TLOS_Rs ook leidt tot een afname van refluxepisoden, maar dit medicijn is door de bijwerkingen niet geschikt voor de behandeling van refluxziekte (103-105). Momenteel zijn moleculen in ontwikkeling die de TLOS_Rs remmen maar minder bijwerkingen hebben.

Het verminderen van de overgevoeligheid van de slokdarm lijkt vooral zinvol bij patiënten met een lage zuurexpositie zonder endoscopische mucosale schade. Beperkte pogingen de overgevoeligheid te verminderen zijn gedaan met tricyclische antidepressiva in lage dosering en met serotonine-heropnameremmers (106; 107).

Tenslotte is het van belang te informeren naar therapietrouw indien er onvoldoende resultaat is van medicamenteuze behandeling van refluxziekte. Een slechte tot matige therapietrouw (<80% inname) werd gezien bij 25-47% van de patiënten met symptomen of tekenen van refluxziekte (108).

5.3 Therapie van supra-oesofageale refluxziekte

De rol van PPI's in de behandeling van laryngitis, heesheid, astma, hoest en tanderosies is controversieel. Allereerst is het meestal onduidelijk of reflux de oorzaak is van de gevonden symptomen en/of afwijkingen. Daarnaast is het niet bewezen dat behandeling met zuurremming beter is dan placebo (109; 110). Gesteld wordt dat voor de behandeling van supra-oesofageale refluxziekte een hogere dosis en langere behandelingsduur vereist is. Het advies is om bij een verdenking op supra-oesofageale refluxziekte 3 maanden te behandelen met dubbele dosis PPI en daarna het resultaat te beoordelen. Indien er geen verbetering is opgetreden moet men de behandeling staken en de diagnose heroverwegen.

5.4 Therapie van GORZ tijdens zwangerschap

De prevalentie van gastro-oesofageale refluxklachten is in de zwangerschap sterk verhoogd: tot 80% van de zwangeren wordt erdoor geplaagd (4; 111). De pathofysiologie van GORZ tijdens de zwangerschap is multifactorieel. Progesteron zorgt voor relaxatie van glad spierweefsel waardoor de LOS-druk daalt, de maaglediging vertraagt en obstipatie kan ontstaan. Verder faciliteert de toename van de intra-abdominale druk gastro-oesofageale reflux.

Het verrichten van een gastroscopie is voor de diagnose meestal overbodig maar kan, indien gewenst, veilig worden uitgevoerd. Naast dieet- en houdingsadviezen kunnen antacida en mucosaprotectiva veilig worden voorgeschreven. Bij persisterende of ernstige refluxklachten kan een PPI worden voorgeschreven waarbij omeprazol de voorkeur heeft omdat hierover veruit de meeste gegevens beschikbaar zijn (112). Indien mogelijk moet het gebruik hiervan worden uitgesteld tot na het eerste trimester.

5.5 Endoscopische anti-refluxtherapie

In het afgelopen decennium zijn er verschillende endoscopische behandelingen ontwikkeld als minimaal invasief alternatief voor PPI gebruik of anti-refluxchirurgie. De technieken gingen uit van endoscopische gastroplicatie, injectie van een biopolymeer of hydrogelprotheses in de LOS en het gebruik van radiofrequente ablatie ter hoogte van het sfinctercomplex. De meeste van deze technieken zijn inmiddels teruggetrokken van de markt vanwege ernstige bijwerkingen of een gebrek aan effect van de behandeling. Vooralsnog zijn endoluminale anti-refluxtherapieën dan ook geen goed alternatief voor PPI-gebruik of anti-refluxchirurgie (113).

5.6 Anti-refluxchirurgie

De meest toegepaste anti-refluxoperatie is de laparoscopische funduplicatie. Hierbij wordt de gehernieerde maag in de buikholte gereponeerd, wordt het grootste deel van de diafragmatische hiatus gesloten en wordt de fundus om de distale slokdarm gedraaid als een manchet en vastgehecht. De fundus kan 360 (Nissen) of 270 graden (Toupet) om de slokdarm worden gedraaid. Een belangrijk effect van funduplicatie is dat het aantal TLOSRS daalt (114; 115). Zowel de repositie van de hernia, de verhoging van de onderste slokdarmsfincterdruk als de vermindering van TLOSRS frequentie draagt bij aan de vermindering van refluxepisoden.

Anti-refluxchirurgie verlaagt de zuurexpositie bij 90% van de geopereerde GORZ-patiënten. Echter, 5 jaar na anti-refluxoperatie gebruikt 11%-32% opnieuw anti-refluxmedicatie, en dit loopt op tot 60% na 10 jaar (116). Patiënten met refractaire GORZ komen in aanmerking voor anti-refluxchirurgie indien GORZ is bewezen door de aanwezigheid van oesofagitis en/of pathologische reflux tijdens 24-uurs ambulante pH-metrie met een positieve temporele associatie tussen reflux en symptomen (SAP > 95%). Er is sprake van refractaire GORZ indien medicamenteuze therapie met dubbele dosis PPI faalt. Andere indicaties voor anti-refluxtherapie zijn frequente regurgitatie, eventueel met respiratoire complicaties, recidiverende complicaties zoals peptische stricturen en onwil van de, meestal jonge, patiënt om levenslang medicatie te gebruiken.

In handen van ervaren chirurgen is het mortaliteitspercentage van anti-refluxchirurgie zeer laag, 0,2%, maar dus niet nul (117). Daarnaast kan de operatie leiden tot ongewenste nieuwe klachten zoals dysfagie, een vol of opgeblazen gevoel na de maaltijd, en toegenomen winderigheid. Het percentage van deze bijwerkingen varieert sterk per studie maar wordt geschat op 5%-10%, waarbij dysfagie het meest voorkomt (118).

6. Conclusies en aanbevelingen

Bij een patiënt met therapie-resistente refluxklachten zal de MDL-arts meestal moeten besluiten tot het verrichten van een oesofagogastroduodenoscopie. Wanneer echter uit het recente verleden endoscopische gegevens beschikbaar zijn, kan de endoscopie achterwege worden gelaten. Wanneer tot endoscopie wordt besloten, verdient het aanbeveling om deze te verrichten na het gedurende 1 tot 2 weken gestaakt zijn van zuursecretieremmende therapie omdat de ernst van de oesofagitis dan van invloed kan zijn op het beleid.

Indien bij scopie geen oesofagitis wordt aangetroffen wordt protonpompremming in een standaarddosis (Zie Tabel 3) gedurende 8 weken geadviseerd. Wanneer na deze termijn alsnog hinderlijke symptomen worden gerapporteerd, wordt aanbevolen een 24-uurs slokdarm-pH- en/of -impedantiemeting uit te voeren. Indien bij scopie een reflux-oesofagitis graad A of B wordt aangetroffen, wordt eveneens 8 weken protonpompremming in standaarddosis geadviseerd. Indien de symptomen hiermee onvoldoende onder controle zijn is een verdubbeling van de dosis gedurende 8 weken aangewezen. Indien desondanks de symptomen aanhouden is de aanbeveling om bij deze groep patiënten een 24-uurs-slokdarm-pH- en/of -impedantiemeting te verrichten. Zijn de klachten echter na een standaarddosis PPI gedurende 8 weken wel onder controle dan kan hierna de protonpompremmer 'on demand' worden gebruikt.

Indien bij endoscopie LA graad C of D oesofagitis wordt aangetroffen, is levenslange behandeling met een protonpompremmer in een standaarddosis geïndiceerd. Als hiermee de klachten onvoldoende onder controle zijn, wordt geadviseerd de dosis gedurende 8

weken te verdubbelen. Bij aanhoudende symptomen ondanks dubbele dosis is een 24-uurs slokdarm-pH en/of -impedantiemeting geïndiceerd.

Een 24-uurs refluxmeting kan drie verschillende uitkomsten hebben.

- Het kan zijn dat de zuurexpositie fysiologisch is en de symptoom-associatie negatief. In dat geval is er geen enkele aanwijzing dat de persisterende symptomen op reflux berusten, zelfs indien aanvankelijk een oesofagitis aanwezig was. Er moeten dan een andere diagnose worden overwogen zoals functionele dyspepsie of functioneel zuurbranden.
- Wanneer bij 24-uurs pH-meting zowel pathologische reflux als een positieve symptoom-associatie worden aangetroffen, is de refluxogene aard van de symptomen bewezen. Bij een patiënt met PPI-resistente klachten kan dan anti-refluxoperatie worden overwogen.
- In het geval de zuurexpositie fysiologisch is maar de symptoom-associatie positief, is er naar alle waarschijnlijkheid wel sprake van refluxziekte, maar bij een patiënt met een hypersensitieve slokdarm. In een dergelijk geval zal naast de zuursecretieremmende therapie toepassing van een tricyclisch antidepressivum of een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) kunnen worden overwogen om de viscerale hyperperceptie te reduceren.
Endoscopische anti-refluxprocedures zijn vooralsnog experimenteel en dienen uitsluitend in onderzoeksverband te worden uitgevoerd.

7. Prestatie-indicatoren

1. De mogelijkheid tot het uitvoeren van een ambulante refluxmeting (pH- en/of -impedantie-metrie) met analyse van de relatie tussen symptoomepisoden en refluxepisoden.
2. De mogelijkheid tot het uitvoeren van een stationaire manometrie van de slokdarm.
3. De mogelijkheid tot verwijzing voor laparoscopische anti-refluxchirurgie.

Tabellen**Tabel I****Montreal classificatie van gastro-oesofageale refluxziekte****Oesofageale syndromen**Symptomatische syndromen

1. typisch refluxsyndroom
2. niet-cardiale pijn op de borst

Syndromen met slokdarmschade

1. refluxoesofagitis
2. peptische strictuur
3. Barrett slokdarm
4. adenocarcinoom slokdarm

Extra-oesofageale syndromenVerband met reflux zeker

1. chronisch hoesten
2. reflux-laryngitis
3. reflux-asthma
4. tand-erosies

Verband met reflux vermoed

1. pharyngitis
2. sinusitis
3. idiopathische longfibrose
4. recidiverende otitis media

Tabel 2 Los Angeles Classificatie van refluxoesofagitis

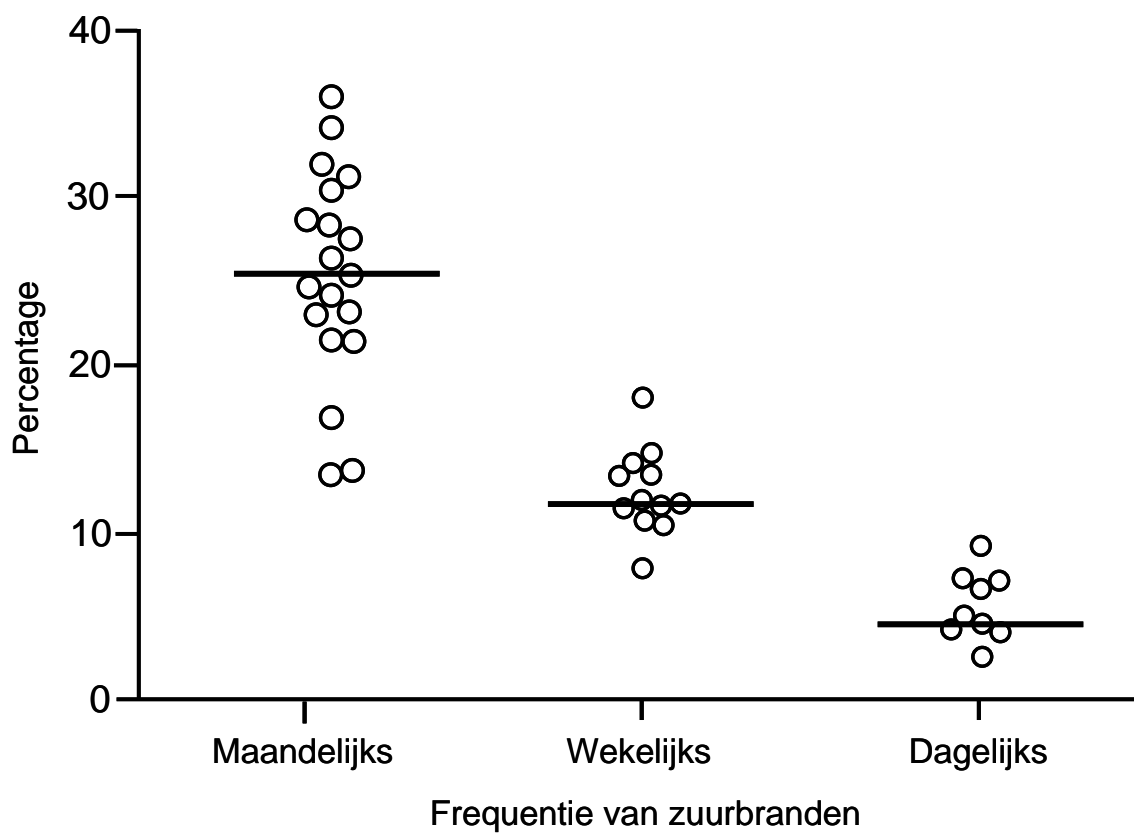
	Beschrijving mucosale schade
Graad A	Één (of meer) mucosale laesies niet langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien
Graad B	Één (of meer) mucosale laesies langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien
Graad C	Één (of meer) mucosale laesies die continu zijn tussen de toppen van 2 of meer mucosale plooien, maar waarbij minder dan 75% van de omtrek is betrokken
Graad D	Één (of meer) mucosale laesies waarbij tenminste 75% van de omtrek is betrokken

Tabel 3 Standaarddosering van de verschillende protonpompremmers (PPI's)

	Standaarddosering
Omeprazol	1 dd 40 mg
Pantoprazol	1 dd 40 mg
Lansoprazol	1 dd 30 mg
Rabeprazol	1 dd 20 mg
Esomeprazol	1 dd 40 mg

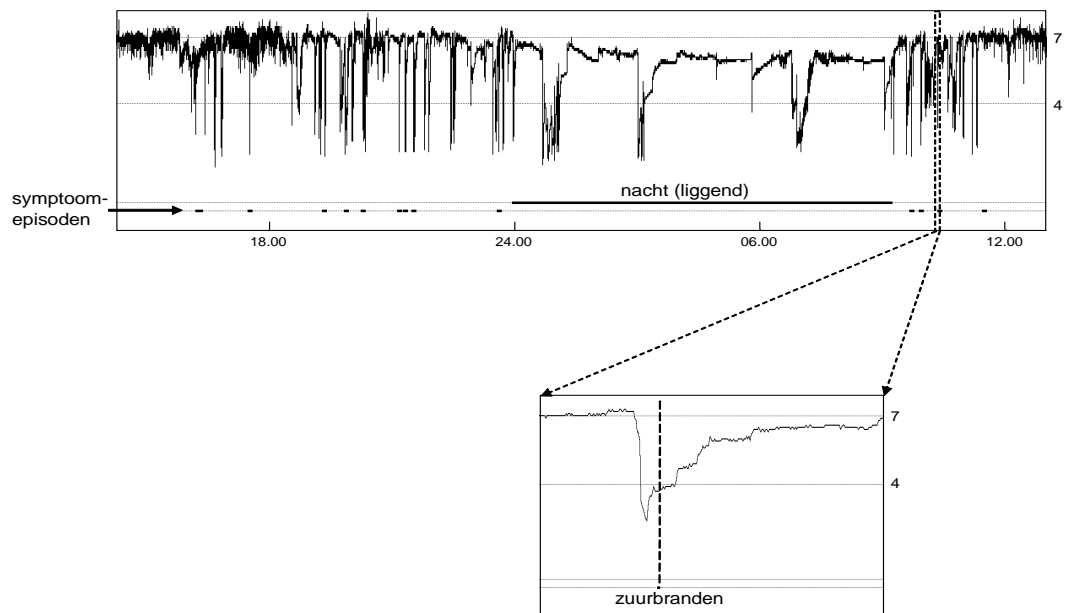
Legenda**Figuur 1**

Uitkomsten van observationele studies die de incidentie van zuurbranden in de Westerse samenleving hebben onderzocht.



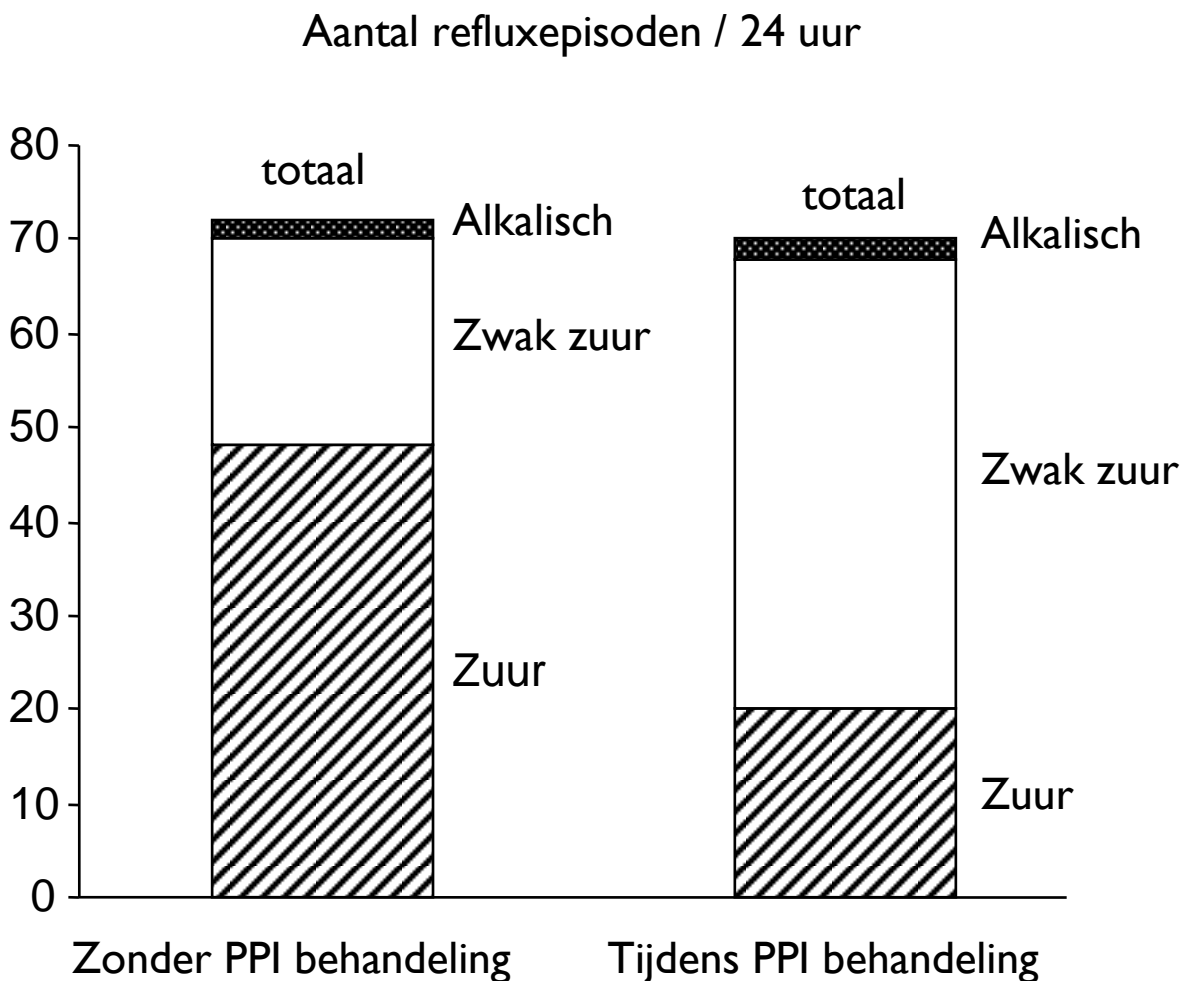
Figuur 2

Slokdam-pH-curve, gedurende 24 uur geregistreerd bij een ambulante patiënt met refluxklachten. Het onderste paneel is een uitvergroting van een deel van de 24-uurs curve. Hierin is een enkele refluxepisode zichtbaar die binnen twee minuten gevolgd wordt door het begin van een episode van zuurbranden.



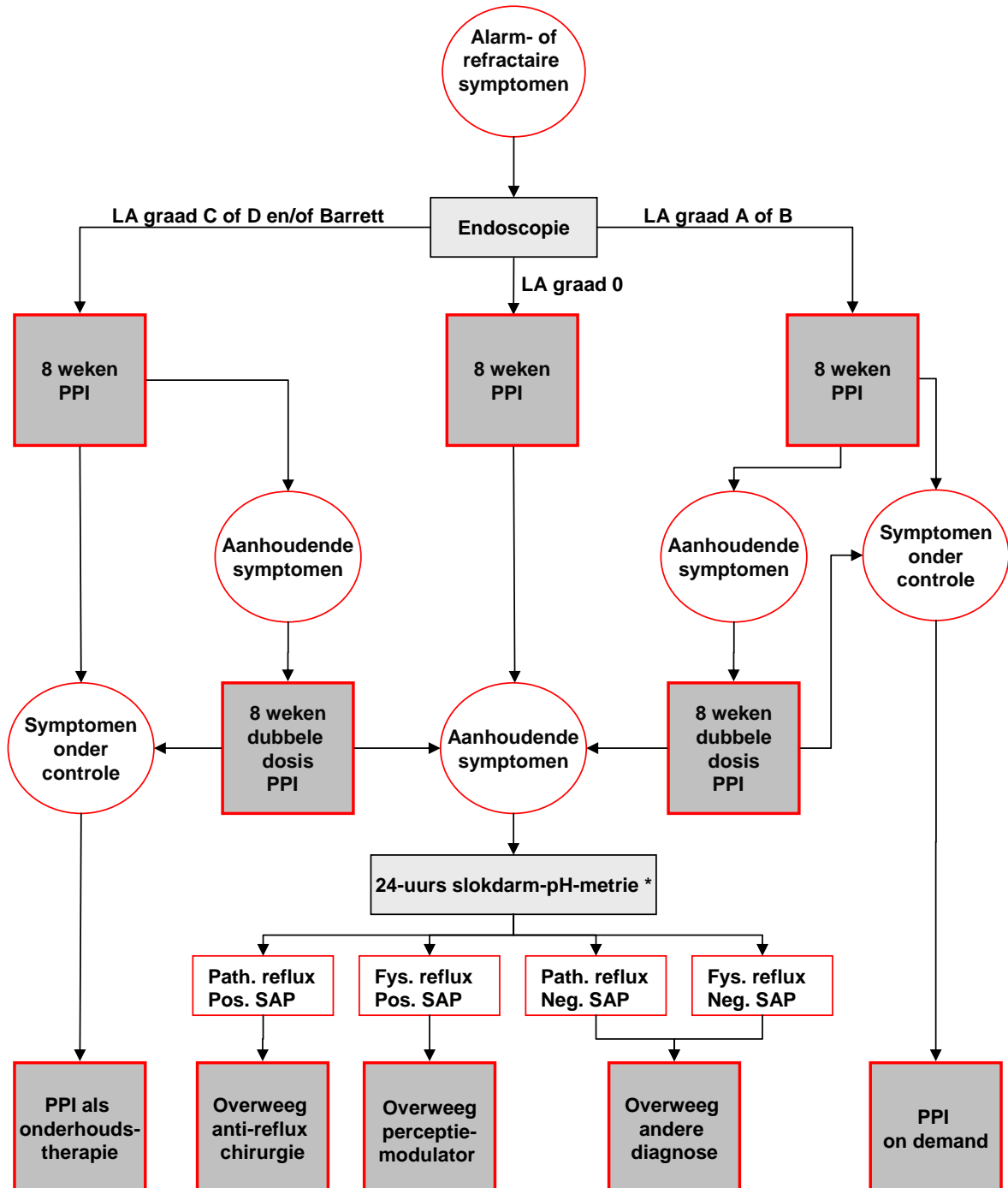
Figuur 3

Aantal refluxepisoden per etmaal zonder en tijdens behandeling met protonpompremming. Behandeling met zuurremmers veroorzaakt geen afname van het totaal aantal refluxepisoden. Zuurremming resulteert in een afname van het aantal zure refluxepisoden en een toename van het aantal zwak-zure refluxepisoden. Het aantal alkalische refluxepisoden is zeer laag en verandert niet tijdens behandeling met protonpompremming.



Figuur 3

Stroomdiagram voor de diagnostiek en behandeling van Refluxziekte.



* Indien mogelijk voorafgegaan door slokdarmmanometrie en te combineren met 24-uurs impedantiemeting.

Referentielijst

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391, 1391.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
3. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-2100.
4. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, Sanchez P, Alvarez-Sanchez A, Escudero M, Diaz-Rubio M. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2395-2400.
5. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Sleisenger MH, Scharschmidt B, Sleisenger MH, and Klein S, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6 ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1998:498-514.
6. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13.
7. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agreus L. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-285.
8. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, III, Castell JA, Castell DO. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987;32:583-592.
9. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:924-932.
10. Berstad A, Weberg R, Froyshov L, I, Hoel B, Hauer-Jensen M. Relationship of hiatal hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:55-58.
11. Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM, Wu WC, Munitz HA. Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985;10:317-320.
12. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Nemchausky B, Serlovsky R, O'Connell S, Chejfec G, Seidel UJ, Brand L. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:628-643.
13. Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979;24:311-313.
14. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology* 2006;130:334-340.
15. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985;89:779-784.
16. Scheffer RC, Akkermans LM, Bais JE, Roelofs JM, Smout AJ, Gooszen HG. Elicitation of transient lower oesophageal sphincter relaxations in response to gastric distension and meal ingestion. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:647-655.
17. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:647-655.
18. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980;65:256-267.
19. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-1552.
20. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-599.

21. Scheffer RC, Wassenaar EB, Herwaarden MA, Holloway RH, Samsom M, Smout AJ, Akkermans LM. Relationship between the mechanism of gastro-oesophageal reflux and oesophageal acid exposure in patients with reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:654-662.
22. Cohen S, Parkmen HP. Diseases of the esophagus. In: Cecil RL, Goldman L, and Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21 ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2000:658-668.
23. Katzka DA, Rustgi AK. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Med Clin North Am* 2000;84:1137-1161.
24. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73-80.
25. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* 2003;70 Suppl 5:S4-19.
26. Goyal RK. Diseases of the esophagus. In: Braunwald E, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1642-1649.
27. Orlando RC. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997;92:3S-5S.
28. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995;37:7-12.
29. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2470-2475.
30. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-1029.
31. Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:1-4.
32. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn--the acid test. *Gut* 1989;30:1523-1525.
33. Cooper BT, Barbezat GO. Barrett's oesophagus: a clinical study of 52 patients. *Q J Med* 1987;62:97-108.
34. Jacob P, Kahrilas PJ, Vanagunas A. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* 1990;35:939-942.
35. Fass R, Navarro-Rodriguez T. Noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:636-646.
36. Achem SR, Crittenden J, Kolts B, Burton L. Long-term clinical and manometric follow-up of patients with nonspecific esophageal motor disorders. *Am J Gastroenterol* 1992;87:825-830.
37. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196:488-498.
38. Hewson EG, Dalton CB, Richter JE. Comparison of esophageal manometry, provocative testing, and ambulatory monitoring in patients with unexplained chest pain. *Dig Dis Sci* 1990;35:302-309.
39. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226-1232.
40. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755-760.
41. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991;100:305-310.
42. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990;85:38-40.
43. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;109:1575-1582.

44. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.
45. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994;106:1793-1796.
46. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-659.
47. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999;115:848-856.
48. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995;50:201-204.
49. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
50. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999;116:766-774.
51. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-1499.
52. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:723-732.
53. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-454.
54. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of Quality of Life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;199:18-21.
55. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252-258.
56. Aanen MC, Numans ME, Weusten BL, Smout AJ. Diagnostic value of the Reflux Disease Questionnaire in general practice. *Digestion* 2006;74:162-168.
57. Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, Fendrick AM, Jones R, Dent J, Bytzer P. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:52-57.
58. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, Lind T, Meyer-Sabellek W, Malfertheiner P, Stolte M, Willich SN. 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.
59. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-527.
60. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJ. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1377-1384.
61. Taghavi SA, Ghasedi M, Saber-Firooz M, Alizadeh-Naeni M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ, Hamidpour L. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut* 2005;54:1067-1071.
62. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
63. Joh T, Miwa H, Higuchi K, Shimatani T, Manabe N, Adachi K, Wada T, Sasaki M, Fujiwara Y, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y. Validity of endoscopic classification of nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol* 2007;42:444-449.

64. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, Okita K, Masaharu M, Azumi T, Ose T, Koshino K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Interobserver agreement on classifying endoscopic diagnoses of nonerosive esophagitis. *Endoscopy* 2006;38:1032-1035.
65. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996;44:541-547.
66. Yoshikawa I, Yamasaki M, Yamasaki T, Kume K, Otsuki M. Lugol chromoendoscopy as a diagnostic tool in so-called endoscopy-negative GERD. *Gastrointest Endosc* 2005;62:698-703.
67. Meining A, Rosch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W. Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004;36:160-164.
68. Edebo A, Tam W, Bruno M, Van Berkel AM, Jonson C, Schoeman M, Tytgat G, Dent J, Lundell L. Magnification endoscopy for diagnosis of nonerosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy* 2007;39:195-201.
69. Watson DI, Pike GK, Baigrie RJ, Mathew G, Devitt PG, Britten-Jones R, Jamieson GG. Prospective double-blind randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with division and without division of short gastric vessels. *Ann Surg* 1997;226:642-652.
70. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988;83:358-361.
71. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-1745.
72. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Samsom M, Smout AJ. Effect of proton-pump inhibitor treatment on symptoms and quality of life in GERD patients depends on the symptom-reflux association. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:441-447.
73. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. 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.
74. Aanen MC, Bredenoord AJ, Numans ME, Samson M, Smout AJ. Reproducibility of symptom association analysis in ambulatory reflux monitoring. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2200-2208.
75. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-1606.
76. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2005;55:313-318.
77. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
78. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-Impedance Monitoring in Patients With Therapy-Resistant Reflux Symptoms: 'On' or 'Off' Proton Pump Inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008.
79. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, Mion F, Verin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: A study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1956-1963.
80. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:453-459.
81. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-749.
82. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:329-334.
83. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970;58:163-174.

84. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979;129:161-167.
85. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-1205.
86. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJ. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
87. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Vandevoorde RR, Smout AJ. Boeren (ructus). *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1385-1389.
88. El Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005;54:11-17.
89. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-1735.
90. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-665.
91. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3071-3080.
92. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
93. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, Lamers CB, Jansen JB, Dalenback J, Snel P, Nelis GF, Meuwissen SG. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
94. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
95. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
96. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: Is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1241-1251.
97. Sharma N, Donnellan C, Preston C, Delaney B, Duckett G, Moayyedi P. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials. *Gut* 2004;53 Suppl 4:iv58-iv65.
98. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407.
99. Adachi K, Komazawa Y, Fujishiro H, Mihara T, Ono M, Yuki M, Kawamura A, Karim Rumi MA, Amano Y, Kinoshita Y. Nocturnal gastric acid breakthrough during the administration of rabeprazole and ranitidine in *Helicobacter pylori*-negative subjects: effects of different regimens. *J Gastroenterol* 2003;38:830-835.
100. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6:592-599.
101. Grande L, Lacima G, Ros E, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1992;37:583-588.
102. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A, . A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-1110.
103. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243-251.

104. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003;52:464-470.
105. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-1402.
106. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:365-370.
107. Gorelick AB, Koshy SS, Hooper FG, Bennett TC, Chey WD, Hasler WL. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:G460-G466.
108. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:377-385.
109. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646-2654.
110. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): A critical assesment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:333-344.
111. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731-734.
112. Weusten BL, Exalto N, Otten MH. Medicamenteuze behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte bij zwangeren: consensusrichtlijn van gastro-enterologen en gynaecologen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2471-2474.
113. Draaisma WA, Fegrachi S, Simmermacher RK, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Therapieresistente gastro-oesofageale refluxziekte: endoluminale behandeling nog onvoldoende vergeleken met de gouden standaard, laparoscopische fundoplicatie volgens Nissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2553-2558.
114. Scheffer RC, Tatum RP, Shi G, Akkermans LM, Joehl RJ, Kahrilas PJ. Reduced tLESR elicitation in response to gastric distension in fundoplication patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G815-G820.
115. Scheffer RC, Gooszen HG, Hebbard GS, Samsom M. The role of transsphincteric pressure and proximal gastric volume in acid reflux before and after fundoplication. *Gastroenterology* 2005;129:1900-1909.
116. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-2338.
117. Perdakis G, Hinder RA, Lund RJ, Raiser F, Katada N. Laparoscopic Nissen fundoplication: where do we stand? *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:17-21.
118. Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, Cuesta MA, Go PM, Klinkenberg-Knol EC, van Lanschot JJ, Nadorp JH, Smout AJ, van der GY, Gooszen HG. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet* 2000;355:170-174.