

**PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA OBITELJSKIH
DOKTORA, DRUŠTVA NASTAVNIKA OPĆE/OBITELJSKE
MEDICINE, KORDINACIJE HRVATSKE OBITELJSKE
MEDICINE I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA
GASTROINTESTINALNU ENDOSKOPIJU ZA
RACIONALNU DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU
GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI**



Autori:

doc. dr.sc. Jasna Vučak, ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja Zadar

dr.sc. Agata Ladić, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

dr. Jelena Rakić Matić, ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja istok, Zagreb

doc.dr. sc. Jadranka Karuza, ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja Rijeka

dr.sc. Radovan Prijić, Odjel interne medicine, Spital Affoltern, Švicarska

dr. Ivan Vulić, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
dr. Diana Tot, Odjel za gastroenterologiju, hematologiju i onkologiju, Opća bolnica „dr Tomislav Bardek“, Koprivnica

dr. Dragan Soldo, ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja centar, Zagreb
prim.dr.sc. Hrvoje Iveković, Centar za ekspertnu medicinu, Zagreb

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) predstavlja najčešći gastroenterološki poremećaj s kojim se susreću liječnici obiteljske medicine i gastroenterolozi. Recentno publicirana epidemiološka ispitivanja upućuju na to da je GERB globalni fenomen s procijenjenom ukupnom prevalencijom od 14%. **(1)** Pored toga, u protekla dva desetljeća, registrirano je povećanje prevalencije od 18% kao posljedica rasta i starenja populacije. **(2)** Stoga se GERB može smatrati javnozdravstvenim problemom, jer s jedne strane postoje značajna financijska izdvajanja u zdravstvenim sustavima zbog primjene dijagnostičkih testova i korištenja inhibitora protonske pumpe (IPP) u terapiji, kao i zbog narušene kvalitete života ovih bolesnika s druge strane.

U proteklih par desetljeća, učinjeni su značajni iskoraci u dijagnostici GERB-a, kao i u terapijskim postupcima poput antirefluksnih endoskopskih i kirurških postupaka. S druge strane, iako IPP predstavljaju i dalje temeljni farmakološki modalitet liječenja, pažnju stručne javnosti zaokupila su brojna izvješća o njihovim neželjenim učincima, što je izazvalo zabrinutost u pogledu sigurnosti njihove dugotrajne primjene.

Imajući sve navedeno u vidu, predstavnici stručnih društava koji se bave gastroenterologijom i obiteljskom medicinom u našoj zemlji, formirali su radnu skupinu – članovi koje su autori ovog teksta - s idejom formuliranja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa u našoj populaciji bolesnika s GERB-om. Tijekom 2022 godine, članovi radne grupe održali su seriju virtualnih sastanaka posvećenih dijagnostici i terapiji tipičnih i atipičnih simptoma GERB-a, te pristupu u liječenju bolesnika s refraktornim GERB-om i kod trudnica. Zaključci ovih

sastanaka pretočeni su u tekst koji čitatelj ima u rukama, a sažeci su sročeni u **Tablici 1**.

Tablica 1. Preporuke za dijagnostiku i terapiju gastoezofagealne refluksne bolesti. (kratice su objašnjene u tekstu)

DIJAGNOSTIKA GERBA:

1. Pacijentima s klasičnim simptomima GERB-a žgaravice i regurgitacije, a koji nemaju alarmantne simptome, preporučamo 8-tjedni empirijski pokušaj IPP-a jednom dnevno prije obroka.
2. Bolesnicima koji su dobro odgovorili na 8-tjedno empirijsko liječenje IPP-ovima preporučamo ukidanje terapije.
3. Bolesnicima kojima je adekvatnom evaluacijom isključena srčana bolest, a imaju bol u prsima, preporučamo objektivno testiranje GERB-a (endoskopija i/ili monitoriranje refluksa).
4. Ne preporučamo akt gutanja kao jedini dijagnostički test za GERB.
5. Bolesnicima koji se prezentiraju disfagijom ili drugim alarmantnim simptomima (gubitak tjelesne težine i krvarenje iz GI trakta), te bolesnicima s multiplim rizičnim čimbenicima za Barrettov jednjak, preporučamo endoskopski pregled kao prvi test u evaluaciji.
6. Bolesnicima kojima dijagnoza GERB-a nije sigurna, a endoskopija ne pokazuje objektivne znakove GERB-a, preporučujemo monitoriranje refluksa bez terapije – kako bi se postavila dijagnoza.
7. Bolesnicima koji imaju endoskopski dokaz ezofagitisa stupnja LA-C ili LA-D, kao i onima koji imaju dugački segment Barrettovog jednjak, ne preporučujemo monitoriranje refluksa kao jedinu dijagnostičku metodu za dokaz GERB-a

TERAPIJA GERBA:

NEFARMAKOLOŠKE MJERE:

1. Preporučujemo gubitak tjelesne težine u debelih i pretilih bolesnika, kako bi se oporavili od simptoma GERB-a
2. Preporučujemo izbjegavanje obroka 2-3h prije spavanja
3. Preporučujemo izbjegavanje duhanskih proizvoda/pušenja bolesnicima sa simptomima GERB-a
4. Preporučujemo izbjegavanje hrane koja „okida“ simptome GERB-a.
5. Preporučujemo podizanje uzglavlja kod osoba koje imaju noćne simptome GERB-a

FARMAKOLOŠKE MJERE:

1. Iako su IPP su superiorniji u kontroli simptoma GERB-a u odnosu na H2RA, postoje moguće terapijske indikacije za primjenu H2RA (blagi i povremeni simptomi bolesti, kod bolesnika s noćim siptomima, u slučaju alergije na IPP, te kod kombinirano liječenja s IPP-ovima, odnosno pri de-eskalacijske primjene IPP-a)
2. Preporučujemo liječenje IPP-ovima umjesto H2RA u liječenju EE.
3. Preporučujemo liječenje IPP-ovima umjesto H2RA za održanje cijeljenja EE.
4. U kontroli simptoma GERB-a preporučujemo terapiju IPP-ovima 30-60 minuta prije obroka, radije nego prije spavanja.
5. Bolesnicima koji imaju GERB, ali nemaju EE ili Barrettov jednjak, te ukoliko su im simptomi nestali uz terapiju IPP-ovima, trebalo bi pokušati ukinuti IPP.
6. Bolesnicima koji imaju GERB i kojima je potrebna terapija održavanja IPP-ovima, IPP-ovi bi se trebali davati u najmanjoj dozi koja efektivno kontrolira simptome GERB-a i podržava cijeljenje refluksnog ezofagitisa.
7. Ne preporučujemo rutinsko dodavanje terapije u bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje IPP-ovima
8. Preporučujemo terapiju održavanja IPP-ovima tijekom neodređenog vremena, ili pak anti-refluksnu kiruršku terapiju bolesnicima koji imaju ezofagitis gradusa LA-C ili D.
9. Ne preporučujemo baklofen u odsutnosti objektivnog dokaza GERB-a.
10. Ne preporučujemo liječenje bilo kojom vrstom prokinetika u liječenju GERB-a, osim ukoliko ne postoji objektivni dokaz gastropareze.
11. Ne preporučujemo sukralfat u liječenju GERB-a, osim u vrijeme trudnoće.
12. Bolesnicima s GERB-om koji imaju žgaravicu, preporučujemo terapiju IPP-om na zahtjev ili intermitentno

EKSTRAEZOFAGEALNI GERB:

1. Bolesnicima koji imaju moguće ekstraefozofagealne manifestacije GERB-a, preporučujemo evaluaciju na druge uzroke – prije nego simptome pripišemo GERB-u.

2. Bolesnicima koji imaju ekstraesofagealne manifestacije GERB-a bez tipičnih simptoma GERB-a (npr. žgaravica i regurgitacija) prije uvođenja terapije IPP-ovima, preporučujemo refluksno testiranje.
3. Bolesnicima koji imaju i ekstraesofagealne manifestacije i tipične simptome GERB-a, preporučujemo pokušaj liječenja IPP-ovima 8-12 tjedana prije dodatnog testiranja.
4. Gornja endoskopija ne treba biti metoda postavljanja dijagnoze GERB-u povezane astme, kroničnog kašlja ili LPR-a.
5. Bolesnicima s dijagnozom LPR-a baziranoj samo na laringoskopiji preporučujemo dodatno testiranje.
6. Bolesnicima koji se liječe od ekstraesofagealne refluksne bolesti, kirurško ili endoskopsko antirefluksno liječenje se preporučuje samo u slučajevima objektivnog dokaza refluksa

REFRAKTORNI GERB:

1. Preporučujemo optimizaciju terapije IPP-ovima kao prvi korak u liječenju refrakternog GERB-a
2. Preporučujemo pH-monitoriranje jednjaka (Bravo, kateter, ili kombinirano pH-impedancijsko monitoriranje) BEZ terapije IPP-ovima ukoliko dijagnoza GERB-a nije već ranije postavljena pH studijom ili endoskopijom koja pokazuje dugačak segment Barrettovog jednjaka ili teški EE (LA stupanj C ili D)
3. Preporučujemo pH-impedancijsko testiranje jednjaka UZ terapiju IPP-ovima bolesnicima kod kojih je postavljena dijagnoza GERB-a, a nema adekvatnog odgovora na dvostruku dnevnu dozu terapije IPP-ovima.
4. Bolesnicima kojima je primarni IPP-refrakterni simptom regurgitacija i koji su imali patološki gastroesofagealni refluks dokumentiran objektivnim testiranjem, preporučujemo razmatranje antirefluksni kirurških postupaka.

GERB I TRUDNOĆA:

1. Ne preporučamo izvođenje invazivnih dijagnostičkih endoskopija kod trudnica
2. Modificiranje životnih navika predstavlja prvu liniju u liječenju GERB-a kod trudnica

3. U slučaju neuspjeha u kontroli simptoma modificiranjem životnih navika, sulkrifat, alignati i antacidi predstavljaju farmakološke mjere liječenja.

DEFINICIJA, PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA GERB-a

Načelno se GERB opisuje kao stanje kada povrat želučanog sadržaja, uzrokuje simptome i komplikacije. **(3)** Ipak, jedini objektivni dokaz GERB-a predstavljaju karakteristične ozljede sluznice jednjaka vidljive tijekom endoskopije i/ili patološki nalaz refluksnog monitoringa u smislu abnormalne izloženosti jednjaka kiseline. Ovako postavljena definicija - koja stavlja simptome bolesti u prvi plan - obuhvatila je veliku populaciju bolesnika, u rasponu od onih s refluksnim ezofagitisom (RE), sa ili bez simptoma, do onih bez objektivnih dokaza bolesti, ali koji imaju simptome. Ovo je omogućilo okvir za široku primjenu lijekova za suzbijanje lučenja kiseline, u svrhu kontrole simptoma bolesti i bez potrebe za odugovlačenjem dijagnostičkog procesa. Drugi bitan moment u definiciji GERB-a, uključuje spoznaju da povrat i ne-kiselog sadržaja ima ulogu u razvoju simptoma, što je bitno znati kod pacijenata s bolesti refraktornom na primjenu IPP-a.

U podlozi nastanka GERB-a je slabo funkcioniranje ezofagogastričnog spoja kojeg čine: antirefluksna barijera (donji sfinkter jednjaka i krura dijafragme), oštećeni klirens jednjaka te alteracija integriteta sluznice jednjaka. Refluksni se ezofagitis razvija kada povrat želučanog sadržaja (refluksat) pokrene otpuštanje citokina i kemokina koji privlače upalne stanice i doprinose razvoju simptoma. Drugi potencijalni čimbenici koji doprinose razvoju simptoma GERB-a mogu uključivati smanjeno stvaranje sline, usporeno pražnjenje želuca i hipersenzitivnost jednjaka. Kao takav, GERB se ne može smatrati jedinstvenom bolešću, nego više kao bolest s multiplim fenotipskim prezentacijama koje zahtijevaju brojne dijagnostičke testove. **(3)**

Prema dogovoru iz Montreala, simptomi GERB-a dijele u tipične (ezofagealne) i atipične (ekstraefozofagealne). (4) Tipični simptomi GERB-a su žgaravica, i regurgitacija. Žgaravica predstavlja najčešći simptom GERB-a, i označava žarenje koje kreće iz epigastrija i usmjereno je prema prsištu i vratu. Regurgitacija označava povratak želučanog sadržaja u usnu šupljinu, kojeg često prati kiseli ili gorki okus, a odvija se bez ikakvog napora. Iako su i žgaravica i regurgitacija glavni simptomi GERB-a, geneza ovih problema nije ista, stoga dijagnostičko-terapijski pristup varira ovisno o tome koji simptom dominira. Bol u prsima, koja se ne može razlučiti od srčane boli, može se pojaviti zajedno sa žgaravicom i regurgitacijom, ili se pak može javiti kao jedini simptom GERB-a. Simptomi GERB-a su nespecifični i mogu se preklapati ili zamijeniti za druge poremećaje kao što su ruminacija, ahalazija, eozinofilni ezofagitis (EoE), refluksna hipersenzitivnost, funkcijska bolest, kardijalna ili plućna bolest i paraefozofagealna hernija. (5)

Ekstraefozofagealne manifestacije GERB-a mogu uključivati laringealne i plućne simptome kao što su: promuklost, čišćenje grla, kronični kašalj, kao i stanja kao što su laringitis, faringitis i plućna fibroza. Smatra se i da GERB može uvjetovati egzacerbaciju astme. Ove su ekstraefozofagealne manifestacije izazov i za pacijente i za liječnike jer mogu nastati iz GERB-a, ali i iz drugih patoloških stanja. Čak i u bolesnika s etabliranim GERB-om ponekad može biti teško povezati ekstraefozofagealne manifestacije s GERB-om.

DIJAGNOSTICIRANJE GERB-a

U postavljanju dijagnoze GERB-a ne postoji metoda koja bi predstavljala zlatni standard. U rutinskoj kliničkoj praksi, dijagnoza se postavlja pragmatički: kombinacijom simptoma, na temelju endoskopskog pregleda sluznice jednjaka, monitoriranju refluksa, i prema odgovoru na terapijske intervencije.

Iako nisu toliko pouzdani koliko se smatra, žgaravica i regurgitacija ostaju najosjetljivi i

najspecifičniji simptomi GERB-a. Dobro provedeno, ali starije sistematsko istraživanje je pokazalo da je osjetljivost žgaravice i regurgitacije kod refluksnog ezofagitisa (RE) iznosila 30-76%, sa specifičnošću koja varira od 62 do 96%. (6) Većina konsenzusa i smjernica predlaže pokušaj terapije IPP-ovima kao dijagnostički test kod bolesnika s tipičnim simptomima žgaravice i regurgitacije, pod pretpostavkom da odgovor na IPP-ove etablira dijagnozu GERB-a. Iako je ovo doima kao praktični i efikasni postupak, treba znati da je ovaj pristup ograničen ukupnom osjetljivošću od 78% i specifičnošću od tek 54%, u usporedbi s gornjom endoskopijom i pH-monitoriranjem kao referentnim standardima. (7,8)

Jedan od uobičajenih simptoma GERB-a je i bol u prsima. Slično žgaravici, u postavljanju dijagnoze boli u prsima povezane s GERB-om, koristio se pokušaj liječenja IPP-ovima. Ipak, istraživanje koje je proučavalo liječenje nekardijalne boli u prsima IPP-ovima, pokazalo je da se simptomi efikasno popravljaju samo u onih bolesnika koji imaju RE ili patološki nalaz refluksnog monitoriranja. (8) U slučajevima u kojima su endoskopija i pH-metrija bili uredni, nije bilo značajnog odgovora na IPP u usporedbi s placebo, te u ovim slučajevima bol u prsima i žgaravica nisu vjerodostojno predvidjeli odgovor na IPP. (8)

Atipični ekstrapozofagealni simptomi i stanja kao što su kronični kašalj, disfonija, astma, sinusitis, laringitis i dentalne erozije imaju slabu osjetljivost i specifičnost u postavljanju dijagnoze GERB-a. Stoga se oni i ne preporučuju u postavljanju dijagnoze GERB-a (detaljnije u poglavlju „Ekstrapozofagealni GERB“). (3)

Radiografija barijem

Radiografija barijem ne bi trebala biti jedina dijagnostička metoda za postavljanje dijagnoze GERB-a. U usporedbi s pH-metrijom, prisutnost refluksa na barijevom ezofogramu, odnosno pasaži gornje probavne cijevi, ima slabu osjetljivost i specifičnost za GERB. Prema recentno provedenom prospektivnom ispitivanju, patološki nalaz pH-metrije bio je detektiran u približno polovice bolesnika s patološkim refluksom na barijevoj pretrazi. (9) Nalaz

radiološkog refluksa iznad torakalnog izlaza, sa ili bez provokativnih manevara donekle povećava osjetljivost za refluks, ali ne dovoljno da bi se barijev ezofagogram preporučio kao dijagnostički test kod GERB-a. **(9)**

Endoskopija

Gornja je endoskopija najčešće korištena objektivni test u evaluaciji sluznice jednjaka. Kod bolesnika sa simptomima GERB-a, koji ujedno imaju i alarmantne simptome kao što su disfagija, gubitak na tjelesnoj težini, krvarenje, povraćanje, i/ili anemija, endoskopiju treba učiniti što je prije moguće. Endoskopski nalaz RE i Barrettovog jednjaka su specifični za dijagnozu GERB-a. Pri tome je klasifikacija iz Los Angelesa (LA) za RE najčešće korištena i validirani bodovni sustav. **(10)** Recentno je donesen ekspertni zaključak da LA - stupanj A RE-a nije dovoljan za definitivnu dijagnozu GERB-a, s obzirom da se ne može pouzdano diferencirati od normalnog nalaza. **(11)** LA stupanj B RE-a može biti od dijagnostičke važnosti, posebice ukoliko su prisutni tipični simptomi GERB-a i postoji dobar odgovor na terapiju IPP-ovima. LA stupanj C je uvijek dijagnostički. Kod ambulantnih bolesnika LA-gradus D RE-a može predstavljati manifestaciju teškog GERB-a, međutim kod hospitaliziranih bolesnika ovaj stupanj ne može biti pouzdani indeks težine GERB-a. Nalaz bilo kojeg Barrettovog jednjaka duljine veće od 3 cm, s dokazanom intestinalnom metaplazijom, predstavlja dijagnozu GERB-a i potencira potrebu za pH-testiranjem samo kako bi se potvrdila dijagnoza.

Kod bolesnika s LA stupnjevima C i D, uputno je učiniti kontrolnu gornju endoskopiju nakon liječenja IPP-ovima - kako bi se primarno osiguralo cijeljenje i evaluirao Barrettov jednjak, a koji može biti teško detektirati kad je prisutan teški RE.

Kod bolesnika kojima se izvodi endoskopija radi tipičnih simptoma GERB-a, najčešće se nalazi normalna sluznica. Postoje ograničeni podatci o frekvenciji RE-a u bolesnika kojima je učinjena endoskopija za vrijeme terapije IPP-ovima, no s obzirom da su IPP-ovi visoko djelotvorni u cijeljenju ezofagitisa, u ovim je slučajevima moguće previdjeti dijagnozu RE.

Shodno tome, dijagnoza ne-erozivne refluksne bolesti (NERB) se može postaviti samo ako se endoskopija izvodi u trenutku u kojem bolesnik ne uzima terapiju IPP-ovima. Kako bi se maksimiziralo postavljanje dijagnoze GERB-a i procijenila prisutnost RE, idealno bi bilo da se dijagnostička endoskopija izvodi minimalno 2 tjedna nakon što je ukinuta terapija IPP-ovima, a najbolje ukoliko se radi nakon 4 tjedna od ukidanja. **(10)**

Iako biopsije jednjaka imaju malu dijagnostičku vrijednost za GERB, treba ih učiniti kako bi se otklonila ili dokazala dijagnoza eozinofilnog ezofagitisa (EoE). S obzirom da IPP-ovi mogu eliminirati endoskopsku i histološku sliku EoE, dijagnoza EoE se ne može isključiti ukoliko je endoskopija učinjena za vrijeme terapije IPP-ovima. **(12)** Bolesnicima se mora reći da mogu uzimati antacide za ublažavanje simptoma tijekom ovog perioda od 2-4 tjedana dok ne uzimaju terapiju IPP-ovima. Neki bolesnici neće tolerirati prekid terapije IPP-ovima, ali je ipak značajna dijagnostička prednost ukoliko bolesnici ukinu terapiju IPP-ovima prije izvođenja dijagnostičke endoskopije.

Manometrija jednjaka

Manometrija visoke razlučivosti (*engl. High Resolution Manometry, HRM*) može se koristiti u ocjeni poremećaja motiliteta povezanih s GERB-om, ali sama HRM nije suficijentan dijagnostički test za GERB. Slabi tlak donjeg sfinktera jednjaka (LES) i neadekvatan motilitet jednjaka često prate teške oblike GERB-a, međutim ne postoje specifične manometrijske abnormalnosti kod GERB-a. **(13)** Međutim, HRM ima ulogu u evaluaciji bolesnika kod kojih se razmišlja o kirurškoj ili endoskopskoj antirefluksnoj proceduri - primarno kako bi se isključila ahalazija. Bolesnici s ahalazijom mogu imati žgaravicu i regurgitaciju koje se onda zamijene za simptome GERB-a, a antirefluksna procedura koja se izvodi za tako pogrešno postavljenu dijagnozu GERB-a može rezultirati devastirajućom disfagijom. Stoga bi se HRM idealno trebao izvoditi u svih bolesnika prije moguće antirefluksne procedure. Također, HRM

je dio dijagnostičkog algoritma za bolesnike koji nemaju dobar odgovor na terapiju IPP-ovima, ili kad se etiologija simptoma ne može demonstrirati pH-impedancijom, te u bolesnika s ne-kardijalnom boli - posebno kod onih koji nisu odgovorili na pokušaj liječenja IPP-ovima. **(13)**

Monitoriranje refluksa

Ambulantno monitoriranje refluksa (pH-metrija i pH-impedancija) dopušta procjenu izloženosti jednjaka kiselini, kako bi se etablirala ili odbacila dijagnoza GERB-a i odredila korelacija simptoma s refluksnim epizodama koristeći indeks simptoma (engl. *Symptom Index*, SI) ili vjerojatnost povezanosti simptoma (SAP) (engl. *Symptom Associated Probability*, SAP). **(13)** Glavne metode testiranja refluksa uključuju bežičnu telemetrijsku kapsulu koja se postavi na sluznicu jednjaka tijekom endoskopskog pregleda i transnazalno postavljeni kateter. Objе vrste testiranja imaju i prednosti i mane. Kod transnazalno pozicioniranog katetera, monitoriranje je uobičajeno ograničeno na 24h, dok kod bežičnog monitoriranja pregled može trajati od 48 do 96 sati. Dodatno, kapsula isključuje fizičku i socijalnu nelagodu povezanu s nošenjem trans-nazalnog katetera. **(13)** Također, dostupni su i dualni pH-senzorni trans-nazalni kateteri i hipofaringealna pH proba. Oni monitoriraju kiseli refluks u proksimalnom jednjaku i orofarinksu, ali je korist ovih tehnika upitna, obzirom da ispitivanja pokazuju nekonzistentne rezultate. Tijekom testiranja refluksa procjenjuje se nekoliko čimbenika: vrijeme izloženosti jednjaka kiselini, broj refluksnih događaja i korelacija refluksa i simptoma. pH-impedancijsko testiranje omogućuje i mjerenje slabo kiselog i ne-kiselog refluksa, procjenu klirensa bolusa te proksimalnu ekstenziju refluksa. Povezanost refluksa i simptoma može pomoći u procjeni odgovora na terapiju te dijagnosticiranju hipersenzitivnog refluksa. **(13)** Najpouzdanije varijable kod obje vrste testiranja su vrijeme izloženosti jednjaka kiselini, te složeni DeMeester score. **(13)**

Senzitivnost i specifičnost monitoriranja refluksa su visoke u osoba s GERB-om i RE.

Monitoriranje impedancije omogućuje detekciju slabo kiselog i nekiselog refluksa je postala korisna metoda u identifikaciji bolesnika s reflukšnom hipersenzitivnošću, a koji bi mogli imati dobar odgovor na antirefluksnu kirurgiju. **(14)**

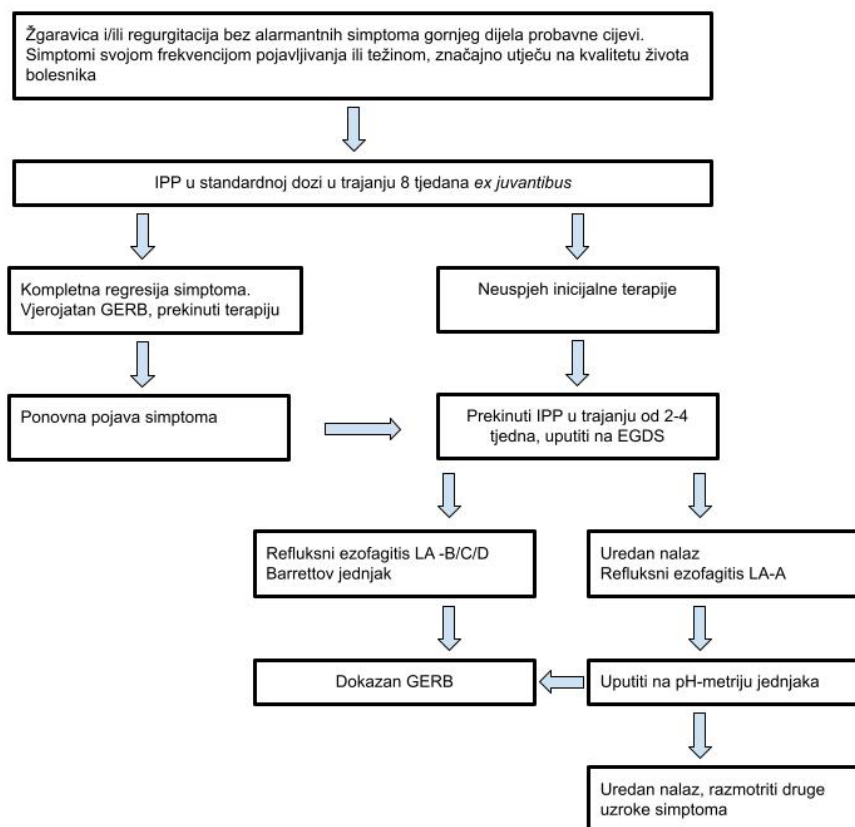
Često se postavlja pitanje treba li pH monitoriranje jednjaka izvoditi sa ili bez terapije IPP-om. Preporuka je da se pretraga učini nakon 7-dnevne pauze od uzimanja IPP-a– ukoliko dijagnoza GERB-a nije sigurna, kao i prije antirefluksnog kirurškog zahvata ili endoskopske terapije GERB-a. **(13)** Testiranje uz terapiju IPP-om se sugerira kod bolesnika koji su ranije imali postavljenu dijagnozu GERB-a objektivnim mjerenjima (npr. RE, Barrettov jednjak, ranije pH testiranje bez IPP-a), ali nisu odgovorili na IPP i dalje imaju simptome potencijalno povezane uz refluks. Ovim se bolesnicima preporuča testiranje pH i impedancije kako bi se dokumentirala reflukšna hipersenzitivnost za slabo kiseli ili nekiseli refluks te za kiseli refluks.

Slika 1 prikazuje sumarni pristup dijagnosticiranju GERB-a.

Dijagnoza GERB-a u trudnoći

Otpriblike dvije-trećine trudnica osjeća žgaravicu - koja može započeti u bilo kojem trimestru trudnoće. **(15)** Većina od navedenog broja trudnica nema ranije postavljenu dijagnozu GERB-a, iako anamneza GERB-a može povećati vjerojatnost pojave GERB-a u trudnoći. Unatoč čestoj pojavi tijekom trudnoće, žgaravica često nestaje nakon poroda. **(16)** Trudnoća i porast tjelesne težine tijekom trudnoće su rizični čimbenici za učestale simptome GERB-a godinu dana nakon poroda. **(16)** Žgaravica je jedini simptom GERB-a koji se istraživao u trudnoći i dijagnoza GERB-a je gotovo uvijek bila bazirana na simptomima. Rijetko postoji potreba za endoskopijom i monitoriranjem pH kod ove skupine pacijenata.

Slika 1. Dijagnostički pristup kod bolesnika s GERB-om (kratice su objašnjene u tekstu).



LIJEČENJE GERB-a

Liječenje GERB-a zahtijeva višeznačan pristup, uzevši u obzir simptome bolesti, endoskopski nalaz, kao i moguće fiziološke poremećaje. Odluke o liječenju mogu se razlikovati ovisno o tipu i veličini prisutne hijatalne hernije, prisutnosti RE ili Barrettovog jednjaka, indeksu tjelesne mase (ITM) i pridruženim fiziološkim poremećajima, poput gastropareze ili neučinkovitog motiliteta s nedostatkom kontraktilne rezerve. **(3)** Konzervativno liječenje uključuje modifikaciju životnih navika i farmakološko liječenje, u prvom redu s lijekovima koji smanjuju sekreciju želučane kiseline. Kirurške i endoskopske mogućnosti liječenja su opisane u drugim dijelovima preporuka. Nefarmakološka modifikacija životnih navika uključuje preporuke o modifikaciji dijete (sadržaj i vrijeme prehrane), položaju tijela tijekom jela i spavanja, kao i o regulaciji tjelesne mase. Pregled nefarmakoloških mjera, zajedno s jačinama dokaza temeljenima na rezultatima preglednih ispitivanja, zajedno s patofiziološkom

uvjerljivosti i preporukama prikazan je na **Tablici 2**.

Dijeta i promjene životnih navika

Uobičajene preporuke uključuju mršavljenje za pacijente s prekomjernom tjelesnom masom, podizanje uzglavlja kreveta, prestanak pušenja i konzumacije alkohola, izbjegavanje noćnih obroka i obroka prije spavanja, uspravan položaj tijekom i nakon jela, kao i prestanak konzumacije namirnica koje potencijalno pogoršavaju refluksne simptome, poput kave, čokolade, gaziranih pića, začinjene hrane, namirnica bogatih kiselinama poput citrusa i rajčica, kao i namirnica s visokim udjelom masti. **(17)** Treba napomenuti da su znanstveni podaci koji podupiru ove preporuke ograničeni i varijabilni, često uključuju mala, nekontrolirana istraživanja, a rijetko je riječ o jedinoj intervenciji koja je istraživana, što otežava tumačenje rezultata i donošenje preporuka. Međutim, postoji više istraživanja, uključivo i nekoliko randomiziranih kontroliranih, koja su pokazala da podizanje uzglavlja kreveta ili spavanje pod kutem dovode do poboljšanja noćnih simptoma GERB-a i noćnog izlaganja jednjaka kiselini. **(18,19)** Također, u usporedbi s položajem na lijevom boku, ležanje na desnom boku povećava noćni refluks i refluks nakon jela, vjerojatno uslijed pozicioniranja ezofagogastričnog prijelaza u ovisni položaj u odnosu na želučani sadržaj, što doprinosi refluksu. **(20)**

Tablica 2: preporuke temeljene na rezultatima pregleda istraživanja koja su uključivala modifikacije životnih navika (modificirano prema referenci br. 3)

Modifikacija životnih navika	Jačina znanstvenih dokaza	Patofiziološki uvjerljivo?	Preporučljivo?
Izbjegavati masne obroke	dvosmisljena	dvosmisleno	da
Izbjegavati gazirana pića	umjerena	da	da

Birati bezkofeinske napitke	dvosmisljena	dvosmisleno	ne općenito
Izbjegavati citrusne	slaba	da	da, ukoliko izazivaju simptome
Konzumirati manje obroke	slaba	da	da
Smršaviti	dvosmisljena	dvosmisleno	da ^a
Izbjegavati alkoholna pića	slaba	nejasni mehanizmi; alkoholna pića imaju različit efekt	ne općenito
Prestati pušiti	slaba	da	da ^a
Izbjegavati pretjerano vježbanje	slaba	da	da
Spavati s povišenim uzglavljem	dvosmisljena	dvosmisleno	da
Spavati na lijevoj strani	nedvosmisljena	da	da

^a pretilost i pušenje su rizični faktori za karcinom distalnog jednjaka

Prema tomu, ove bolesnike trebalo bi savjetovati da izbjegavaju spavanje u položaju na desnom boku. Nekoliko je istraživanja proučavalo utjecaj različitih vrsta hrane na tlak u donjem ezofagealnom sfinkteru, kako bi se ustanovilo koji sastojci dovode do GERB-a. U laboratorijskim istraživanjima kava, kofein, citrusi i začinjena hrana nisu imali veći utjecaj na tlak u donjem ezofagealnom sfinkteru. **(21)** Međutim, neki od ovih sastojaka mogu imati iritirajući učinak što bi moglo dovesti do simptoma GERB-a bez utjecaja na refluks. Konzumacija alkohola, pušenje, čokolada, pepermint i hrana s visokim udjelom masti dovode

do sniženja tlaka u donjem ezofagealnom sfinkteru, ali malo istraživanja potvrđuje korist kod izbjegavanja tih navika i namirnica. Prema rezultatima ispitivanja na velikoj kohorti ispitanika, prestanak pušenja dovodi do poboljšanja simptoma GERB-a. **(22)** Prema rezultatima drugog ispitivanja, prestanak pušenja ima i dugoročni učinak na poboljšanje simptoma GERB-a, naime u 44% ispitanika koji su uspješno prestali pušiti kroz godinu dana došlo do poboljšanja simptoma u odnosu na 18% u skupini pacijenata koji su nastavili pušiti. **(23)**

U recentnom istraživanju, koje je koristilo podatke iz prospektivnog istraživanja o zdravlju medicinskih sestara, ocjenjivao se utjecaj kave, čaja, mlijeka, vode i soka na simptome refluksa u žena bez poznate refluksne bolesti. Šest porcija kave, čaja i gaziranog soka pokazalo se povezanim s izraženijim refluksnim simptomima, u usporedbi s ispitanicima koji uopće nisu konzumirali navedena pića. **(24)** S druge strane, mlijeko i sok od naranče nisu bili povezani s izraženijim refluksnim simptomima, unatoč tome što su neka od ovih pića kisela. **(24)** Zamjena dvije dnevne porcije kave, čaja i gaziranog soka za vodu je bila povezana s poboljšanjem simptoma GERB-a, što upućuje na činjenicu kako bi uporaba vode umjesto ovih pića mogla biti korisna u liječenju GERB-a. **(24)**

Vrijeme konzumacije hrane isto može utjecati na simptome GERB-a. Kratak period (<3 sata) između jela i spavanja ili ležanja u supinaciji se povezuje s izraženijim simptomima GERB-a te potrebom za uzimanjem lijekova. **(25)** Porast tjelesne mase povezuje se s novonastalim simptomima GERB-a, čak i u onih pacijenata s normalnim ITM na početku. Pretilost povećava rizik GERB-a, vjerojatno posljedično kombinaciji konzumiranja hrane s visokim udjelom masti i drugih namirnica koje izazivaju refluks, povišenog intraabdominalnog tlaka koji izaziva refluks uslijed povišene intraabdominalne masti, kao i fizioloških promjena izazvanih metabolitima visceralne masti. **(26)** Meta-analizom je ustanovljeno kako su mršavljenje, izbjegavanje jela prije spavanja i prestanaka pušenja učinkoviti u olakšanju simptoma GERB-a. **(27)**

Farmakoterapija

Okosnicu farmakološke terapije GERB-a čine lijekovi usmjereni prema neutralizaciji ili redukciji želučane kiseline. U ovu skupinu spadaju antacidi, H2RA i IPP. Antacidi se koriste isključivo prema potrebi za tretiranje simptoma. Malo je dokaza koji daju prednost jednoj vrsti antacida u odnosu na druge. **(3)**

Antagonisti H2 receptora (H2RA)

Antagonisti histaminskih receptora (H2RA) inhibiraju lučenje histamina iz parijetalnih stanica želuca, čime se postiže smanjenje sekrecije želučane kiseline i povoljan terapijski učinak ove skupine lijekova kod pacijenata s bolestima gornjeg dijela probavne cijevi izazvanih prekomjernim lučenjem želučane kiseline, poput peptičke bolesti želuca i/ili dvanaesnika, gastritisa, duodenitisa, funkcijske dispepsije i dr.

Prema tome, ovi lijekovi bili su okosnica farmakološkog liječenja bolesnika s GERB-om, do pojave inhibitora protonske pumpe u zadnjim desetljećima 20. stoljeća.

Superiornost inhibitora protonske pumpe u kontroli tipičnih simptoma GERB-a u odnosu na H2RA dokazana je u brojnim meta-analizama (vidi dalje u tekstu), pa je njihova pojava u kliničkoj praksi temeljito promijenila terapijski pristup kod ovih bolesnika, kao i kod ranije spomenutih bolesti i stanja povezanih s prekomjernim lučenjem želučane kiseline.

Međutim, masovna i često nekritička primjena IPP-a, dovela je do zabrinutosti u pogledu sigurnosnog profila ove skupine lijekova, odnosno mogućih nuspojava kod njihove dugotrajne primjene. **(3)**

U ovom kontekstu, terapijske indikacije za primjenu H2RA, kod bolesnika s GERB-om,

uključuju njihovu primjenu kod: bolesnika s blagim do umjerenim simptomima ezofagitisa, u slučaju preosjetljivosti (alergije) na neke od IPP-a, te u slučaju da je liječenje s IPP-ovima potrebno prekinuti zbog nuspojava tijekom njihove primjene (npr. kod bolesnika sa sindromom bakterijskog prerastanja u tankom crijevu, pojave proljeva zbog kolitisa uzrokovanog klostridijumom difficile, ili srčanih aritmija radi serumske hipomagnezije).

Pored ovih kliničkih scenarija, dodatak H2RA prije spavanja predložen je za pacijente na terapiji IPP-om s perzistentnim noćnim simptomima. **(28)** Međutim, dobro izvedeno istraživanje pokazalo je gubitak pH kontrole (tahifilaksija) nakon mjesec dana terapije s H2RA prije spavanja. **(29)** Temeljem navedenih podataka, uporaba H2RA prije spavanja može biti korisna, ako se dozira prema potrebi u pacijenata s noćnim simptomima, kao i u pacijenata s objektivnim dokazom noćnog kiselog refluksa tijekom pH-metrije unatoč terapiji IPP-om. **(3)**

Inhibitori protonske pumpe

Uvođenje IPP-a u kliničku praksu koncem prošlog stoljeća, značajno je promijenilo terapijski pristup u liječenju bolesnika s GERB-om. U odnosu na H2RA, ovi lijekovi imaju superioran učinak na olakšanje žgaravice i regurgitacije, kao i poboljšano cijeljenje erozivnog ezofagitisa u usporedbi s H2RA. **(30,31)** IPP-ovi su pokazali značajno brže cijeljenje (12%/tjedno) naspram H2RA (6%/tjedno), kao i brže, potpunije olakšanje simptoma žgaravice (11.5%/tjedno) naspram H2RA (6.4%/tjedno). **(30,31)**

Istraživanja liječenja GERB-a tipično traju 8-12 tjedana, dijelom zbog toga što u tom vremenskom okviru dolazi do vrhunca učinka na olakšanje simptoma i na cijeljenje sluznice. **(31)** Ovdje treba napomenuti, da brzina cijeljenja erozivnog ezofagitisa (EE) nije linearna, pa kliničari, jednako kao i pacijenti trebaju razumjeti da olakšanje simptoma i cijeljenje ne moraju biti brzi.

IPP su povezani s većom stopom potpunog olakšanja simptoma (obično se procjenjuje nakon

4 tjedna) kod pacijenata s EE (70-80%) u usporedbi s pacijentima kod kojih nisu endoskopski detektirana oštećenja sluznice („ne-endoskopska refluksna“ bolest, NERB), kod kojih je olakšanje simptoma približno u 50-60% slučajeva. **(32)** Istraživanja pacijenata s NERB-om bazirana su na simptomima učestale žgaravice i endoskopskom nalazu bez erozija na početnoj endoskopiji, i bez objektiviziranja GERB-a monitoriranjem refluksa. Vjerojatno je mnogo pacijenata uključenih u skupinu s NERB-om koji imaju funkcionalnu žgaravicu te imaju nisku vjerojatnost odgovora na IPP terapiju.

Ne postoje značajne razlike između postojećih IPP-ova u cijeljenju EE. Meta-analiza koja je proučavala učinkovitost različitih IPP u cijeljenju EE, uključivala je 10 istraživanja (15316 pacijenata) **(33)**. Nakon 8 tjedana uočen je relativan porast vjerojatnosti cijeljenja EE kodesomeprazola od 5% (relativni rizik [RR], 1.05; 95% interval pouzdanosti [CI], 1.02-1.08), što označava smanjenje apsolutnog rizika od 4% te broj potreban za liječenje (NNT) od 25, što vjerojatno klinički nije značajno. **(33)** Iako su svi IPP učinkoviti u cijeljenju refluksnog ezofagitisa u standardnim dozama, postoje značajne varijacije u snazi supresije kiseline između različitih IPP preparata. **(34)**

IPP-ovi se mogu vezati samo za protonske pumpe koje aktivno secerniraju kiselinu S obzirom da jelo stimulira aktivnost protonske pumpe, IPP s enteričkom ovojnicom kontroliraju intragastrični pH najbolje kada se uzmu prije jela (30-60 minuta prije doručka kod doziranja jednom dnevno i prije doručka i večere kod doziranja dvaput dnevno. **(35)** Uzimanje lijeka prije spavanja se ne preporuča jer je manje učinkovito u kontroli kiseline. **(35)**

Terapija održavanja IPP trebala bi se razmotriti u pacijenata s komplikacijom GERB-a, uključujući teški EE (LA stupnja C ili D) i Barrettov jednjak. **(3)** U pacijenata bez EE ili Barrettovog jednjaka, koji imaju simptome nakon prekida IPP terapije, treba razmotriti terapiju prema potrebi, kada se IPP uzimaju samo pri pojavi simptoma, a terapija se prekida kada

simptomi regrediraju. (36) Dvije trećine pacijenata s NERB-om koji odgovaraju na IPP terapiju, imat će simptomatski relaps bolesti pri prekidu terapije IPP. U slučaju LA stupnja C ezofagitisa, gotovo 100% će imati relaps unutar 6 mjeseci. (37) Povrat EE nakon prekida terapije može se pojaviti već nakon 1-2 tjedna, posebice u pacijenata s prethodno verificiranim EE LA stupnja C. (37) Pacijenti s EE LA stupnja C ili D trebali bi biti liječeni dugotrajnom IPP terapijom kako bi se održalo cijeljenje sluznice. (38)

U određenim slučajevima, pacijenti s NERB-om ili nekompliranim GERB-om mogu se uspješno liječiti s terapijom IPP prema potrebi ili intermitentno. U jednom randomiziranom kontroliranom istraživanju 83% pacijenata s NERB-om randomiziranih na terapiju s 20 mg omeprazola po potrebi bili su u remisiji nakon 6 mjeseci, u usporedbi s 56% pacijenata u placebo skupini. (39) U sustavnom pregledu randomiziranih istraživanja usporedbe terapije IPP prema potrebi i placeba, udio dana bez simptoma u pacijenata s NERB-om u skupini s terapijom prema potrebi bio je isti kao i kod pacijenata u skupini s kontinuiranom terapijom. (40) Obje skupine pacijenata s kontinuiranom terapijom i terapijom prema potrebi bile su superiorne prema placebo. Terapija IPP prema potrebi (eng. *on demand*) nije bila bolja od kontinuirane terapije za pacijente s EE. Deeskalacija terapije u H2RA je također prihvatljiva opcija za liječenje, posebice u pacijenata s NERB-om. (40)

Uporaba najniže učinkovite doze je preporučljiva i logična, ali pristup mora biti individualiziran. Područje kontroverze se odnosi na nagli prekid terapije IPP i potencijalnu povratnu hipersekreciju kiseline, što rezultira pogoršanjem simptoma refluksa. Iako je povratna hipersekrecija kiseline utvrđena u zdravih ispitanika, nedostaju čvrsti dokazi koji bi govorili u prilog pogoršanja simptoma nakon naglog prekida terapije s IPP. (41,42)

Prokinetici

Postoje ograničeni podaci o uporabi prokinetika u pacijenata s GERB-om. (43) Pokazalo se da

metoklopramid povisuje tlak u donjem ezofagealnom sfinkteru, poboljšava ezofagealnu peristaltiku i pojačava pražnjenje želuca. Međutim podaci o njegovom učinku u GERB-u su oskudni te su opisane značajne nuspojave kod dugotrajne primjene i primjene lijeka u visokim dozama. Nuspojave uključuju one vezane uz središnji živčani sustav, kao što su pospanost, uznemirenost, razdražljivost, depresija, distonične reakcije i tardivna diskinezija. (43) Stoga se ne preporučuje uporaba metoklopramida isključivo u liječenju GERB-a. Prukaloprid, agonist serotoninskih (5HT) receptora, pokazao je poboljšanje želučanog pražnjenja i smanjenje izloženosti jednjaka kiselinu u pacijenata s GERB-om. U budućnosti bi se lijek mogao upotrebljavati kao dodatna terapija u pacijenata s GERB-om na terapiji IPP, koji imaju usporeno želučano pražnjenje. (44)

Baklofen

Baklofen, agonist GABA_B receptora, smanjuje prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera, koje omogućuju epizode refluksa. Baklofen smanjuje broj postprandijalnih kiselih i ne-kiselih refluksnih događaja, noćnu refluksnu aktivnosti i epizode eruktacije. (45) Probno liječenje baklofenom u dozi 5-20 mg 3 puta dnevno može se razmotriti u pacijenata s objektivno dokumentiranim kontinuiranim simptomatskim refluksom unatoč optimalnoj terapiji IPP. (45) Uporaba lijeka ograničena je nuspojavama kao što su vrtoglavica, somnolentnost i konstipacija.

Sukralfat

Sukralfat je mukozno zaštitno sredstvo, no malo podataka podupire njegovu djelotvornost u GERB-u. Ograničen broj istraživanja je sugerirao sličnu učinkovitost kao i H2RA, no nema usporednih podataka s IPP, niti istraživanja koja su istraživala kombinacije ovih lijekova.

Sukralfat se uglavnom ne apsorbira i nema sustavne toksičnosti. Malo je dokaza za preporučiti ovaj lijek u liječenju GERB-a, osim u kontekstu trudnoće. (46)

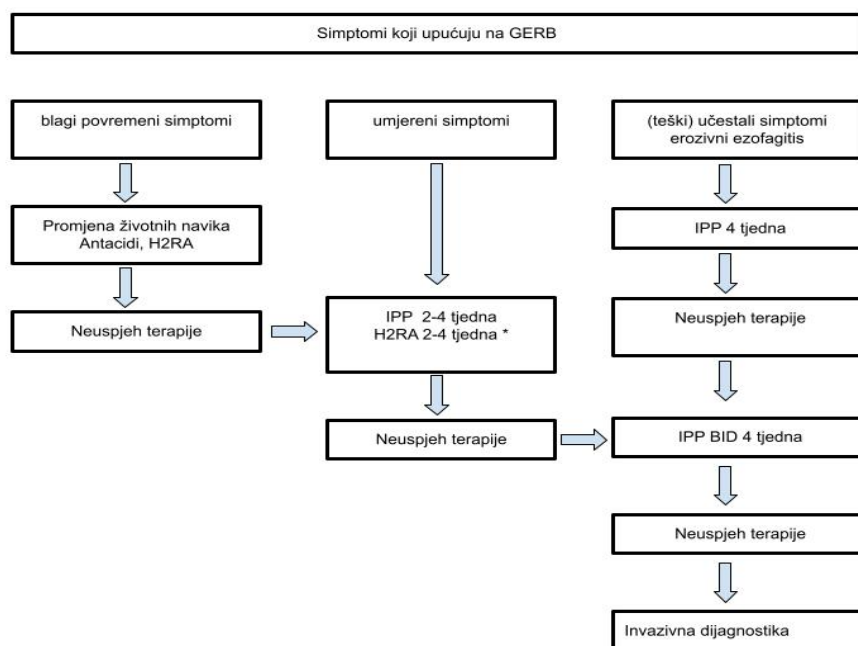
Pragmatični terapijski algoritam kod bolesnika s GERB-om prikazan je na Slici 2.

Liječenje GERB-a tijekom trudnoće

Malo randomizirano kontrolirano istraživanje ustanovilo je superiornost sukralfata naspram modifikacija životnog stila i dijete u olakšanju žgaravice i regurgitacije u trudnica. (46)

Otpriblike dvije trećine trudnica iskusi žgaravicu. Preporučuje se započeti liječenje GERB-a u trudnica modifikacijama životnog stila. Ako navedeno ne uspije, antacidi (koji sadržavaju aluminij, kalcij ili magnezij), alginati i sukralfat su lijekovi prvog izbora. (3) Svi antagonisti histaminskih-2 receptora su u FDA kategoriji rizika B, dok su svi IPP u FDA kategoriji B, osim omeprazola, koji je u FDA kategoriji rizika C.

Slika 2. Pragmatički terapijski algoritam kod bolesnika s GERB-om.



*primjena H2RA u trajanju od maksimalno 2-4 tjedna kod kombiniranog liječenja s IPP-ovima kod bolesnika s noćnim simptomima i neuspjehom monoterapije s IPP-ovima, odnosno prilikom deeskalacije doze IPP-ova

EKSTRAEZOFAGEALNI GERB

Brojni ekstrezofoagealni simptomi i stanja pripisuju se GERB-u, uključujući kronični kašalj, pročišćavanje grla, promuklost, globus, astmu i laringitis. **(3)** Ovi simptomi su vrlo neugodni za pacijente, kao i za liječnike jer su vrlo često nespecifični i mogu se preklapati sa drugim poremećajima. Savjetuje se uzeti u obzir pregled drugih specijalista, npr. otorinolaringologa, alergologa i pulmologa u pacijenata sa simptomima GERB-a, ovisno o prisutnosti simptoma. Trenutno dostupni dijagnostički alati za utvrđivanje GERB-a kao uzroka ekstrezofoagealnih simptoma imaju značajna ograničenja. Terapija IPP-om nam vrlo često služi i kao dijagnostički alat i kao tretman za ekstrezofoagealne simptome GERB-a, ali je često neučinkovita. Produljeno liječenje IPP terapijom može odgoditi konačnu dijagnozu i skrb pacijenata sa ne-refluksnim laringealnim i pulmonalnim poremećajima.

Simptomi

Povezanost GERB-a i ekstrezofoagealnih simptoma ispitivana je u više studija. U „case-control“ ispitivanju pacijenata s ezofagitisom ili strikturama jednjaka veća je vjerojatnost da će ti pacijenti imati dijagnozu laringitisa (omjer rizika [OR] 2,01), afonije (OR 1,81), astme (OR 1,51) i faringitisa (OR 1,48) u usporedbi s kontrolnim bolesnicima. **(47)** Postoje sugestije da kronični kašalj može biti posljedica GERB-a u 21% – 41% slučajeva. **(48)** Zbog širokog spektra uzroka kroničnog kašlja, smjernice American College of Chest Physicians sugeriraju traženje drugih uzroka kroničnog kašlja prije nego što se kronični kašalj pripiše GERB-u. **(49)**

GERB također može imati ulogu u astmi, to je dokazano s jednim sustavnim pregledom 28

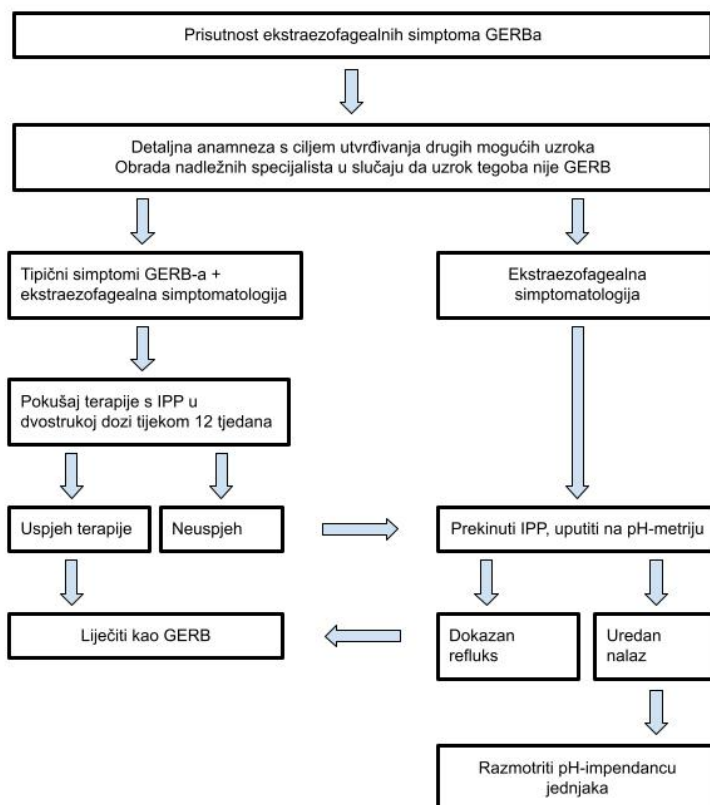
studija koje su identificirale simptome GERB-a u 59% pacijenata s astmom, te u 51% pacijenata sa abnormalnom pH-metrijom. (50) Međutim, podaci iz nekoliko randomiziranih ispitivanja sugeriraju da je liječenje IPP-om neučinkovito za mnoge pacijente s astmom, što dovodi u pitanje ulogu refluksa kiseline u simptomima astme. (51,52)

Dijagnostički pristup kod bolesnika sa sumnjom na ekstraesofagealne simptome GERB-a prikazan je na **Slici 3**.

Endoskopija

Endoskopija se često koristi za procjenu klasičnih simptoma GERB-a, kao što su žgaravica i regurgitacija, ali je njezina uloga u procjeni ekstraesofagealnih simptoma GERB-a manje jasna. Kod pacijenata s ekstraesofagealnim simptomima GERB-a, prijavljena učestalost erozivnog ezofagitisa se kreće od 18% do 52%. (54) Međutim, prisutnost erozivnog ezofagitisa ne potvrđuje GERB kao uzrok ekstraesofagealnih simptoma jer je erozivni gastritis pronađen u 16% bolesnika bez tipičnih ili ekstraesofagealnih simptoma GERB-a u općoj populaciji, a koji su bili na redovnom zdravstvenom pregledu. (55) Ipak, ako je po LA klasifikaciji gradus C ili D erozivnog ezofagitisa prisutan, to potvrđuje dijagnozu teškog GERD-a i opravdava liječenje IPP-om. (56)

Slika 3. Dijagnostički pristup kod bolesnika sa sumnjom na ekstraesofagealne simptome GERB-a.



Laringoskopija

Laringoskopija koju izvodi otorinolaringolog obično se koristi za procjenu znakova ekstreazofagealnog GERB-a, posebice laringofaringealnog refluksa (LPR). Nalazi na laringoskopiji koji su povezani s refluksom uključuju hipertrofiju stražnje komisure, upalu grkljana i aritenoidnih hrskavica, edem glasnica i prisustvo endolaringealne sluzi. Razvijeno je nekoliko sustava bodovanja za ocjenjivanje laringoskopskih nalaza, od kojih je najčešći „*the reflux finding score*“ (RFS). (57) Međutim, korelacija između simptoma, laringoskopskog nalaza i drugih objektivnih ispitivanja kao što je mjerenje pH vrijednosti često je vrlo niska. U sistematskom ispitivanju koje je ocjenjivalo različite znakove LPR-a i relevantne kliničke simptome, a uključivala je 29 različitih znakova LPR-a te razne sustave bodovanja, utvrđeno je da LPR znakovi na laringoskopiji imaju nisku specifičnost, a validacija je otežana nedostatkom zlatnog standarda za postavljanje dijagnoze. (57) U jednom ispitivanju pacijenata

za koje se izvorno vjerovalo da imaju LPR, pažljivim pregledom laringoskopskih nalaza od strane istraživača dijagnosticirani su drugi uzroci tegoba grkljana uključujući rak, disfoniju mišićne napetosti, parezu glasnica i benigne lezije sluznice. (58) Ovome treba dodati, da laringoskopski RFS nije bio u korelaciji s nalazima pH impedancije, prisutnošću erozivnog ezofagitisa ili kvalitetom života, odnosno postoji nedostatak korelacije između laringoskopskih nalaza i simptoma. U jednom ispitivanju provedenom na 105 normalnih, asimptomatskih dobrovoljaca, 86% je imalo nalaze povezane s refluksom, uz neke znakove LPR-a koji su primijećeni na 70% sudionika. (59) Drugo ispitivanje, provedeno na asimptomatskim dobrovoljcima pronašlo je barem jedan znak upale u 93% sudionika koji su bili podvrgnuti fleksibilnoj laringoskopiji. (60)

Zaključno može se istaći, da primjena laringoskopije za dijagnozu LPR-a ima značajna ograničenja, zbog toga što je upala uočena i u asimptomatskih dobrovoljaca, i zbog toga što nema značajne korelacije između laringoskopskih nalaza i simptoma. Iako otorinolaringolozi često liječe LPR na temelju nalaza laringoskopije, slab odgovor na terapiju ne bi trebao biti iznenađujući.

Testiranje refluksa

Praćenje pH-impedancije korišteno je u nekoliko ispitivanja kod bolesnika sa simptomima LPR-a, a za one s abnormalnim rezultatima pH-impedancije utvrđeno je da će vrlo vjerojatno prije odgovoriti na liječenje IPP-om nego pacijenti s normalnim testiranjem. (61) S druge strane, ispitivanja u kojima je praćenje pH-impedancije korišteno za dokazivanje odnosa između refluksnih epizoda i epizoda kašlja, pokazala su da kronični kašalj može biti povezan sa slabo kiselim i ne-kiselim refluksnim epizodama. (62) Sve navedeno, problematizira

vrijednost pH-impedancije u evaluaciji bolesnika s ekstraefagealnim oblikom GERB-a. (63,64)

Testiranje primjenom IPP-ova kod bolesnika s ekstraefagealnim simptomima GERB-a

Klinički odgovor na terapiju IPP-om predložen je kao metoda za dijagnosticiranje i liječenje ekstraefagealnog GERB-a. Ispitivanje s IPP-a može se koristiti kako bi se utvrdilo je li u jednaku prisutna patološka izloženost kiseline i to treba uzeti u obzir kada je vjerojatnost prije testiranja za GERB niska. (3) Testiranje IPP-om se može uzeti u obzir kod pacijenata za koje je već poznato da su izloženi patološkim razinama kiseline, kao što su oni s Barrettovim jednjakom ili s LA stupnjem C ili D erozivnog ezofagitisa. (65) Čimbenici rizika za abnormalnu izloženost ezofagealnoj kiseline u bolesnika sa sumnjom na ekstra efagealni refluks uključuju BMI >25, hiatalnu herniju i prisutnost žgaravice. (66) U bolesnika s ekstra efagealnim simptomima koji traju nakon 2 mjeseca pod IPP terapijom, preporuka je da se koristi izračun Heartburn, Asthma, and BMI Extraesophageal Reflux score-a. (66) Jedan bod se dodjeljuje u prisutnosti BMI >25, astme ili žgaravice, ali nema bodova za kašalj ili promuklost. Testiranje pH-impedancije na PPI preporučeno je za bolesnike s Heartburn, Asthma, and BMI Extraesophageal Reflux izračunom većim od 3.

Učinkovitost IPP-a u LPR-u ostaje nejasna jer 2 meta-analize nisu pronašle značajnu korist od IPP-a, dok su 2 pronašle tek djelomičnu korist. (67-70) U jednoj meta-analizi koja je objedinjavala rezultate deset nasumičnih kliničkih ispitivanja, u kojoj su korišteni IPP-ovi za liječenje LPR, skupni relativni rizik (RR) poboljšanja, nevezano za vrstu IPP-a bio je 1,31, s boljim učinkom u slučajevima u kojima je liječenje IPP-om isključivalo dijetalne mjere. (69) Druga meta-analiza pronašla je poboljšane simptome u pacijenata s LPR liječenim IPP terapijom u odnosu na placebo, ali je u istom ispitivanju dokazano da nije bilo značajnijeg

poboljšanja u nalazu laringoskopije. (70) Ove analize su pokazale da dijagnostički kriteriji LPR-a znatno variraju između ispitivanja, kao i klinički ishodi, režimi i trajanje liječenja, stoga se može zaključiti kako je vrlo teško dati adekvatne preporuke vezano za korištenje IPP terapije u liječenju LPR-a. Iako je empirijsko liječenje IPP terapijom često prvi korak u liječenju LPR-a, ovaj pristup bi se možda trebalo ponovno razmotriti. Naime, jedno ispitivanje koja je uspoređivalo testiranje refluksa za pacijente s LPR-om prije započinjanja empirijske IPP terapije, pokazala je da su ukupna procjena i troškovi liječenja bili niži s početno izmjerenom pH impedancijom i mjenom manometrijom jednjaka prije uvođenja IPP terapije. (71) Također, u ovom ispitivanju uspoređeno je nekoliko algoritama za upravljanje LPR-om i pokazalo se da su ukupni troškovi terapije bili niži u pacijenata s LPR-om koji su liječeni početnim doziranjem IPP-a dvaput dnevno, umjesto jednom dnevnom dozom. (71)

Nedavna ispitivanja dovele su u pitanje ulogu terapije IPP-om kod pacijenata s astmom. Dva nasumična klinička ispitivanja, jedno kod odraslih i jedno kod djece, pokazala su da nema značajnije koristi u kontroli simptoma astme kod pacijenata koji su uzimali IPP terapiju dva puta dnevno. (72,73) Kronični kašalj također se pripisuje GERB-u, ali nedavne studije i sustavni pregledi ukazuju na to da IPP nisu učinkoviti u liječenju kroničnog kašlja u većine pacijenata. (74,75)

Kirurgija

Antirefluksna kirurgija se koristila za liječenje bolesnika s ekstraesofagealnim simptomima GERB-a, ali su ishodi inferiorniji u odnosu na one kod antirefluksnih operacija za pacijente s tradicionalnim simptomima GERB-a. Dva sustavna pregleda (koji prvenstveno uključuju istraživanja koja su bila mala, retrospektivna i nekontrolirana) ispitala su odnos između simptoma ekstraesofagealnog GERB-a, izloženosti kiseline jednjaka i kirurških ishoda liječenja. (76,77) Raspon zabilježenog poboljšanja ekstraesofagealnih simptoma bio je širok,

u rasponu od 15% do 95%, pri čemu su ekstraesofagealni simptomi imali lošiji odgovor na kirurško liječenje od tipičnih simptoma GERB-a. (76,77)

Promatračka ispitivanja ukazuju da se operacijama protiv refluksa za pacijente s astmom sami simptomi astme mogu poboljšati, ali poboljšanje testova plućne funkcije i objektivnih parametara nisu dosljedni. (78-80) Međutim, heterogenost kriterija uključivanja i kirurških tehnika među ispitivanja otežava donošenje smislenih zaključaka o učinkovitosti antirefluksne kirurgije za liječenje astme. Stoga je neizvjesno predviđanje koji će se pacijenti s ekstraesofagealnim simptomima poboljšati nakon provedene antirefluksne kirurgije. Ponavljanje simptoma nakon operacije bilo je vjerojatnije u bolesnika s ekstraesofagealnim simptomima i onih koji su slabo odgovorili na preoperativnu terapiju IPP-om. (81) Kao zaključak se nameće da bolesnici s ekstraesofagealnim simptomima koji ne reagiraju na IPP terapiju, kao i bolesnici bez objektivnih dokaza refluksa trebaju izbjegavati kirurško ili endoskopsko liječenje GERB-a.

REFRAKTORNI GERB

Smatra se da do 40% pacijenata liječenih IPP-om će prijaviti trajne simptome žgaravice i regurgitacije, s negativnim učincima na kvalitetu života. (82) Jednim sustavnim pregledom utvrđeno je da su uporni simptomi GERB-a prisutni u 32% pacijenata koji su sudjelovali u primarnoj randomiziranoj „case-based“ studiji terapije GERB-a, s 45% bolesnika u opservacijskim studijama koje su imale trajne simptome. (83). Iako postoje ograničeni podaci koji procjenjuju dobrobit IPP-a primijenjenog dvaput dnevno za bolesnike sa simptomima GERB-a koji su otporni na primjenu IPP-a u jednoj dozi dnevno, GERB se općenito ne smatra “refraktornim na IPP” osim ako je pacijent bio na IPP-u dvaput dnevno. (84) Najprihvaćenija definicija refraktornog GERB-a je trajna žgaravica i/ili regurgitacija unatoč dvostrukoj dozi

PPI nakon 8 tjedana terapije, dok druga skupina ispitivača smatra da je refraktorni GERB prisustvo simptoma i nakon provedene dvostruke doze IPP kroz 12 tjedana. (85,86)

Ove definicije su široke, ali su i pragmatične, ako se uzme u obzir da je GERB bolest koja se prezentira s više simptoma koji različito reagiraju na IPP. Simptomi žgaravice će vjerojatno bolje odgovoriti na IPP nego regurgitacija ili ekstraesofagealni simptomi. Kao takvo, klinički je korisno odvojiti refraktornu žgaravicu, regurgitaciju i ekstraesofagealne simptome kada razmatramo te bolesnike. **Tablica 3** navodi 4 potencijalna mehanizma refraktornog GERB-a.

Postoje 2 široke skupine pacijenata sa simptomima unatoč IPP terapiji. Jedna skupina su pacijenti sa simptomima na koje se sumnja da mogu biti povezani s GERB-om koji su empirijski liječeni IPP-om (obično jednom dnevno, a zatim povećano na dva puta dnevno) i dalje ostaju simptomatski. Druga skupina bolesnika ima objektivni dokaz GERB-a, s endoskopskim nalazom EE ili Barrettovog jednjaka i/ili refluksa koji pokazuje abnormalni jednjak posljedično izloženosti kiselinu, koji imaju nepotpun ili nikakav odgovor na PPI. Kada se raspravlja o cjelokupnom pristupu bolesnicima s GERB-om simptome koje ne ublažavaju IPP, razborito je zasebno raspravljati o liječenju ove dvije skupine.

Tablica 3. Potencijalni uzroci simptoma suspektnih na GERB otpornih na terapiju IPP-om. (kratice su objašnjene u tekstu)

Abnormalni refluks kiseline perzistira i uzrokuje simptome, unatoč primjenjenoj terapiji s IPP-ovima
Postoji preosjetljivost na refluks, gdje su "fiziološke" epizode refluksa (kiseline ili nekiseline) snažno povezane sa simptomima i izazivaju ih, uprkos terapiji s IPP-ovima
Simptomi nisu uzrokovani GERB-om, već su uzrokovani drugim poremećajima jednjaka (npr. EoE i ahalazija)
Simptomi nisu uzrokovani GERB-om, već su uzrokovani poremećajima izvan jednjaka (npr.

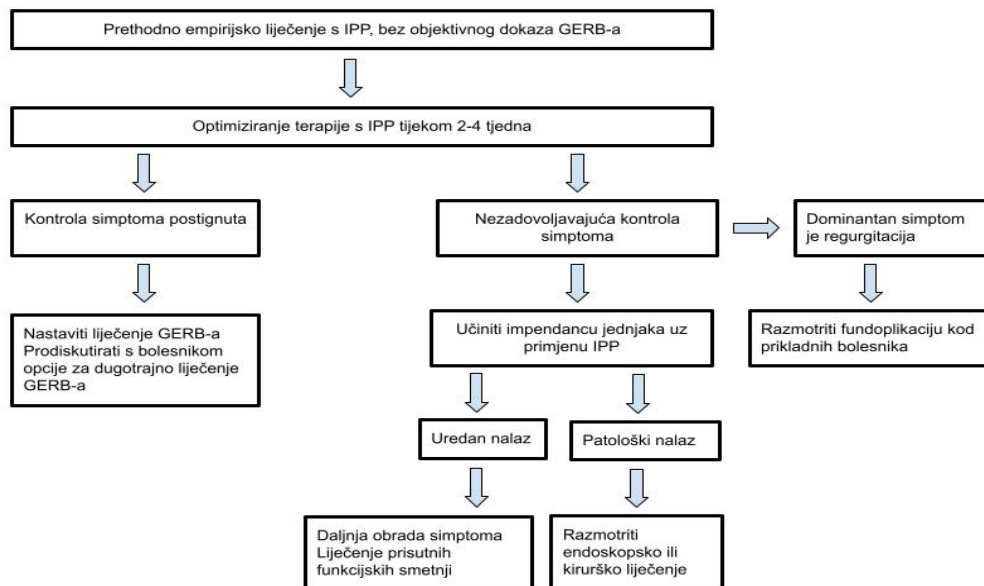
gastropareza, ruminacija i srčana bolest)
Simptomi su funkcionalni (tj. ne zbog GERB-a ili bilo koje druge prepoznatljive histopatološke, motilitetne ili strukturalne abnormalnosti)

Pristup bolesniku sa sumnjom na refraktorni GERB prikazan je na **Slici 4**.

Anamneza i fizikalni pregled

Procjenu refraktornog GERB-a treba započeti s pažljivom anamnezom i fizikalnim pregledom. To će liječniku omogućiti da napravi smislenu procjenu vjerojatnosti da je GERB uzročnik neugodnih simptoma i može dati tragove za prisutnost neezofagealnih poremećaja. Ako nema prisutnih očitih neezofagealnih poremećaja, tada se preporuča optimizacija terapije IPP-om. To je ključno za vođenje bolesnika s perzistentnim simptomima GERB-a, bez obzira na to je li pacijent empirijski liječen ili ima objektivnu dijagnozu GERB-a.

Slika 4. Pristup bolesniku sa sumnjom na refraktorni oblik GERB-a.



Optimizacija terapije s IPP-ovima

Optimizacija terapije IPP-om uključuje provjeru suradljivosti pacijenta, utvrđujući uzima li se IPP 30-60 minuta prije doručka za dnevno doziranje i prije doručka i večere kod doziranja terapije dva puta dnevno. (87). Studija koja analizira podatke iz randomiziranih ispitivanja u kojima je provedeno praćenje pH želuca kod pacijenata koji su primali različite formulacije IPP zaključila je da terapija IPP-om dva puta dnevno je bolja od dvostruke doze IPP primijenjene jednom dnevno u održavanju želučane vrijednosti pH iznad 4 tijekom 24 satnog razdoblja praćenja. (35)

Još jedno ispitivanje kod bolesnika s NERD-om s tipičnim simptomima GERB-a unatoč korištenju PPI, pokazala je da je 35% ispitanika odgovorilo na dnevnu dozuesomeprazole kada se pravilno dozira. (86). Druga ispitivanja otkrila su udvostručenje doze IPP-a ili doziranje dvaput dnevno može pomoći kod upornih tipičnih simptoma GERB-a, kao i prelazak na drugi IPP (88,89). Bez obzira na dozu, mali, ali klinički značajan broj pacijenata imati će poboljšanje

simptoma s jednostavnom, jeftinom intervencijom optimizacije terapije IPP-om.

Endoskopija

Endoskopija je sljedeći korak u obradi perzistentnih simptoma GERB-a i procijeni alternativne dijagnoze. Izvođenje endoskopije nakon prestanka uzimanja IPP-a moglo bi povećati šansu u identifikaciji EE ili utvrditi postojanje alternativne dijagnoze odgovorne za prisustvo simptoma. Primjerice, eozinofilni ezofagitis (EoE) viđen u 1% – 8% bolesnika s refraktornim GERB-om. (90,91) Privremeno ukidanje IPP-a prije endoskopije u ovih pacijenata može otkriti EoE histologiju, koja bi mogla biti prekrivena ako se endoskopija učiniti uz terapiju IPP-a, propuštajući priliku da se identificira uzrok neprekidnih simptoma GERB-a. U bolesnika s perzistentnim simptomima GERB-a na terapiji IPP-a, mala je vjerojatnost pronalaska refluksnog ezofagitisa ako se IPP ne prekine prije endoskopije. (92)

Refluksni monitoring

Bez obzira na prezentaciju simptoma, neophodno je dokumentirati prisutnost abnormalnog ili kontinuiranog refluksa u planiranju opcije liječenja za pacijente s upornim simptomima GERB-a. Praćenje refluksa može identificirati bolesnike s prisutnim refluksom kiseline, slabo kiselim, ne kiselim refluksom, adekvatnom kontrolom kiseline ali uz prisutne simptome i normalne parametre refluksa. Ovisno o kliničkoj situaciji može se uzeti u obzir izvođenje praćenja refluksa bez IPP-a tijekom 7 dana ili testiranje na kiseli, slabo kiseli i ne kiseli refluks za vrijeme trajanja terapije IPP-om.

Izbor testa i hoće li se testiranje provesti za vrijeme trajanja terapije IPP-om ili po isključenju IPP-a, ovisi o pitanju koje se postavlja. Ako je pacijent bio empirijski liječeni (nikada nije postojala objektivna dijagnoza GERB-a) ili kliničar vjeruje da je vjerojatnost da je refluks

uzrok simptoma nizak ili za pacijente koji razmišljaju o operaciji treba razmotriti ispitivanje bez terapije IPP-a. (13,93)

Praćenje tijekom terapije predlaže se prije operacije ili endoskopske intervencije u bolesnika s prethodnim objektivnim nalazima GERB-a (kao što je Barrettov jednjak ili LA stupnja C/D EE) koji imaju nastavak simptoma unatoč liječenju IPP-om. (13)

Nekoliko ispitivanja pokušalo se pozabaviti pitanjem testiranjem bolesnika sa ili bez terapije IPP-ovima kod perzistentnih simptoma GERB-a. Ukupan broj refluksnih epizoda otkrivenih impedancijom je sličan u obje skupine. (94-95) Druga ispitivanja koristila su testiranje refluksa za vođenje terapije kod pacijenata sa simptomima refraktornog GERB-a.

Prema nalazima jednog ispitivanja, testiranje refluksa u kombinaciji s drugim pretragama, kao što je manometrija jednjaka, pretraga pražnjenja želuca i endoskopija, potvrđuju dijagnozu GERB-a u samo 34,5% slučajeva. (96) U multicentričnom ispitivanju, samo kod 21% pacijenata s trajnom žgaravicom uz IPP utvrđeno je da imaju uistinu refraktorni GERB. (14)

Općenito, ravnoteža podataka sugerira da je malo pacijenata s refraktornim simptomima GERB-a na IPP-u imaju kontinuirani refluks kao uzrok simptoma, sugerirajući vrijednost za prilagođeni pristup praćenju pH impedancije prije intervencije. (14)

Manometrija jednjaka

Neki pacijenti s poremećajima motiliteta kao što su ahalazija ili spazam jednjaka prijavit će simptome žgaravice. Prema rezultatima ispitivanja provedenih kod pacijenata s refraktornim GERB-om utvrđeno je da 1%-3% bolesnika ima ahalaziju kada se radi manometrija. (14,97) Manometrijom je identificirano otprilike 3% pacijenata sa aperistaltičnim jednjakom u testovima provedenima za procjenu GERB-a. (97) Ovi pacijenti često prijavljuju simptome

žgaravice i imaju slab odgovor na antirefluksnu kirurgiju. Drugi poremećaji, kao što su ruminacija i supragastrično podrigivanje, također se mogu otkriti manometrijom jednjaka.

Kirurgija

Nedavno provedeno ispitivanje ilustrira izazov u kirurškoj terapiji refraktornog GERB-a. U ovom ispitivanju farmakološkog i kirurškog liječenja za 366 pacijenata sa žgaravicom koji nisu reagirali na IPP, opsežna evaluacija otkrila je da su simptomi žgaravice bili uistinu IPP refraktorni i povezani s refluksom u samo 78 pacijenata (21%). (14)

Stoga je nužno identificiranje pacijenata s pravim refraktornim GERB-om, jer bi operacija (ili endoskopsko liječenje) doista mogla biti najbolja opcija u ovom slučaju. Za bolesnike s regurgitacijom otpornom na terapiju IPP, treba paziti da se razluči regurgitacija od ruminacije, koja predstavlja funkcionalni poremećaj karakteriziran regurgitacijom hrane bez napora tijekom ili ubrzo nakon jela, obično uz žvakanje, ponovno gutanje, ili pljuvanje regurgitiranog sadržaja. Kirurško liječenje ne preporučuje se bolesnicima s ruminacijom. (98) Detaljna rasprava o kirurškom liječenju nalazi se u poglavlju „Kirurško liječenje GERB-a“, a liječenje funkcionalne žgaravice i drugih funkcionalnih simptoma gornjeg GI trakta premašuje opsege ove smjernice.

KIRURŠKO LIJEČENJE GERB-a

Kod većine bolesnika simptomi i endoskopski znakovi GERB-a lako se povlače uz liječenje, a pacijenti ne zahtijevaju niti žele invazivne antirefluksne postupke. Međutim, GERB je kronična bolest i pacijenti često zahtijevaju dugotrajno liječenje, što je neugodno i nosi određeni rizik, posebno u kontekstu zabrinutosti u vezi sa sigurnošću dugotrajne upotrebe IPP-a. Ovo naročito vrijedi da bolesnike s teškim oblicima EE-a (LA stupanj C i D), kojeg nije moguće liječiti

pouzdana niti uz jednu medicinsku terapiju osim IPP-a. Ovdje treba naglasiti da su istraživanja su pokazala da se teški EE brzo vraća kod većine bolesnika nakon prestanka uzimanja IPP-a. **(99,100)**

Iako antirefluksni postupci imaju svoje vlastite dobro utvrđene rizike, od kojih su neki ozbiljni, postoji niz pacijenata koji se radije odlučuju za takve, umjesto navodnih rizika i neugodnosti doživotne terapije PPI.

Detaljno razmatranje kirurških metoda liječenja GERB-a, nadmašuje opseg ovih smjernica. Ipak, za potrebe ovog teksta, potrebno je naglasiti da GERB koji ne reagira na medicinsku terapiju predstavlja valjanu indikaciju za kirurško liječenje. Ovdje je potrebna detaljna obrada prije zahvata kako bi se postigli dobri kirurški rezultati. Prije pojave IPP-a, izostanak odgovora na medicinsku terapiju bio je glavna indikacija za antirefluksnu operaciju. Međutim, danas je terapija PPI toliko učinkovita u liječenju tipičnih simptoma GERB-a kao što su žgaravica i regurgitacija, pa izostanak odgovora na IPP treba pobuditi pažnju da GERB možda nije temeljni uzrok.

Doista, pacijenti koji imaju najbolji odgovor na antirefluksnu operaciju su oni s tipičnim simptomima GERB-a koji dobro reagiraju na IPP, vjerojatno zato što ti pacijenti jasno imaju abnormalni gastroezofagealni refluks, a antirefluksna operacija je vrlo učinkovita u kontroli tog problema. **(99,100)**, Iako se tvrdi da 30%-40% pacijenata liječenih IPP-ima za GERB ima postojane "GERB simptome" u mnogim slučajevima se pogrešno pretpostavlja da su ti simptomi otporni na IPP uzrokovani refluksom. **(101,102)**

Simptomi koji nisu povezani s refluksom neće reagirati na antirefluksne postupke; ipak, ovi su postupci često korišteni (i neuspješni) kod pacijenata koji su imali malo ili nimalo objektivnih dokaza o GERB-u. Prije nego što se preporuči invazivno antirefluksno liječenje, važno je utvrditi da su "refraktorni simptomi GERB-a" doista povezani s refluksom. **(103)**

U nedavno provedenom ispitivanju farmakološkog naspram kirurškog liječenja žgaravice

otporne na IPP koja je uključivala 366 pacijenata, otkriveno je da je žgaravica uistinu bila otporna na PPI i povezana s refluksom u samo 78 pacijenata (21%). **(14)** Među ostalih 288 pacijenata, žgaravica je nestala u 42 (12%) kada su dobili dozu omeprazola dva puta dnevno s izričitim uputama kako pravilno uzimati lijek, 70 (19%) nije htjelo ili nije moglo završiti liječenje. **(14)** Također, prilikom rigorozne preoperativne obrade, koja je bila potrebna za ulazak u ispitivanje, 54 bolesnika (15%) isključeno je iz raznih razloga, 23 bolesnika (6%) imalo je ne-GERB poremećaje jednaka kao što su EoE i ahalazija, a njih 99 (27%) imalo je funkcionalnu žgaravicu. **(14)** Za 78 pacijenata kod kojih je rigoroznom obradom utvrđeno da je žgaravica otporna na PPI doista povezana s refluksom, uspjeh liječenja (poboljšanje od 50% u rezultatima simptoma kvalitete života povezanih sa zdravljem GERB-a nakon 1 godine) za laparoskopsku Nissenovu fundoplikaciju (18/27, 66,7%) bio je znatno bolji od aktivnog farmakološkog (7/25, 28,0%, P 5 0,007) i placebo farmakološkog (3/26, 11,5%, P 0,001) liječenja. **(14)**

Iako je žgaravica glavni simptom GERB-a, gore spomenuto ispitivanje pokazuje da je žgaravica otporna na PPI neuobičajeno uzrokovana GERB-om. Kao što je gore objašnjeno, uspostavljanje jasne uzročne veze s GERB-om može biti još teže za takozvane "ekstaezofagealne simptome GERB-a" kao što je grlo čišćenje, promuklost i kronični kašalj. Fundoplikacija, osobito Nissenova fundoplikacija, smatra se "zlatnim standardom" među antirefluksnim postupcima zbog svoje učinkovitosti u poboljšanju fizioloških parametara GERB-a kao što su LES tlak i vrijeme izloženosti ezofagealnoj kiselini. **(104)** Fundoplikacija stvara prepreku refluksu cjelokupnog želučanog materijala (kiseli i nekiseli) i stoga bi trebala biti učinkovit tretman za bilo koji simptom GERB-a koji je povezan s refluksom. Laparoskopaska antirefluksna kirurgija (LARS) uvedena je 1991. i od tada je postala standardni operativni pristup fundoplikaciji, zamjenjujući otvorenu antirefluksnu kirurgiju. Nekoliko randomiziranih ispitivanja LARS-a u usporedbi s farmakološkom terapijom, provedenih u

specijaliziranim centrima opisalo niže stope recidiva GERB-a u rasponu od 10%-27% tijekom praćenja razdoblja od 3–5 godina. (105,106)

Čini se da moderna medicinska antirefluksna terapija i laparoskopska fundoplikacija imaju sličnu učinkovitost u liječenju simptoma i endoskopskih znakova GERB-a. Nedavna zabrinutost oko sigurnost dugotrajne IPP terapije i poboljšanja kirurške tehnike koja su znatno smanjila morbiditet i mortalitet ponovno su potaknuli interes za fundoplikaciju. Jasno je da antirefluksna operacija nije trajni lijek za GERB kod svih pacijenata kao što se nekada hvalilo, a operacija povremeno može imati teške štetne učinke. Ipak, većina pacijenata ima dugoročnu korist od fundoplikacije, a čini se da je zadovoljstvo pacijenata uspješnom operacijom veće nego kod kronične medicinske terapije.

ZAKLJUČCI

Ove preporuke predstavljaju napor uložen u pregled literature i ocjenu učinkovitost pojedinih dijagnostičkih i terapijskih modaliteta vezanih za GERB. Svaki odjeljak pruža zaseban pregled dokaza na temelju postojeće literature, koji podupiru naše preporuke. Pored toga, predloženi su algoritmi nude cjelovit pristup dijagnozi i liječenju glavnih oblika bolesti i odražavaju našu raspravu u tijelu članka.

Ideja je da liječnicima, koliko je god to moguće, standardizirani pristup u dijagnostici i terapiji bolesnika s GERB-om utemeljen na dokazima i koji se može učinkovito koristiti u svakodnevnoj praksi. Naravno, razvojem medicinske znanosti, očekujemo da će se razviti novi dijagnostički alati i tretmani, te da će se oni koje imamo dodatno usavršavati, odnosno biti dostupniji. U ovom kontekstu, za očekivati je da će se i u našoj zemlji uvesti novi terapijski modaliteti u liječenju GERB-a, poput kalij-kompetitivnih blokatora kiseline, odnosno novih endoskopskih metoda poput transoralne fundoplikacije ili magnetskog pojačanja sfinktera. Ovo nameće potrebu za budućim istraživanja u našoj zemlji u širokom spektru: od pojavnosti

GERBa u našoj populaciji bolesnika, do učinkovitosti postojeće (i buduće) farmakološke terapije, pa do učinkovitosti naprednih endoskopskih odnosno kirurških intervencija.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Ova aktivnost omogućena a je neobvezujućom potporom tvrtke ALKALOID Hrvatska d.o.o.

Prim.dr.sc. Hrvoje Iveković, primao je honorare za stručna predavanja od KRKA-PHARMA d.o.o., BELUPO d.o.o, SANDOZ d.o.o.

REFERENCE

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814.
2. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):561-581.
3. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;1;117(1):27-56.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20.
5. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):414-421.
6. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, i sur. Short-term treatment with protonpump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A metaanalysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140(7):518–27.
7. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, i sur. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: A metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1226–32.

8. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2011;60(11):1473–8.
9. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, i sur. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1181–5.
10. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, i sur. Modern diagnosis of GERD: The Lyon consensus. *Gut* 2018;67(7):1351–62.
11. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, i sur. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA* 2016;315(19):2104–12.
12. Odiase E, Schwartz A, Souza RF, i sur. New eosinophilic esophagitis concepts call for change in proton pump inhibitor management before diagnostic endoscopy. *Gastroenterology* 2018;154(5):1217–21.
13. Gyawali CP, Carlson DA, Chen JW, i sur. ACG clinical guidelines: Clinical use of esophageal physiologic testing. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(9):1412–28.
14. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, i sur. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med* 2019; 381(16):1513–23.
15. Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(9):749–57.
16. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, i sur. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2395–400.
17. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006 8;166(9):965–71.
18. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, i sur. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(6):1078–82.
19. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2069–73.
20. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18(4):280–3.
21. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of

- gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis.* 2019 Aug;11(Suppl 12):S1594–601.
22. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):171–7.
 23. Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, Kobayashi M, Takemoto Y, Kamata N, et al. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PloS One.* 2016;11(2):e0147860.
 24. Mehta RS, Song M, Staller K, Chan AT. Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2226-2233.e4.
 25. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016;14(2):175-182.e1-3.
 26. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 1;354(22):2340–8.
 27. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005 2;143(3):199–211.
 28. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):763–7.
 29. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 2002;122(3):625–32.
 30. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244.
 31. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HHX, Wong WM, Lam SK i sur. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(26):4067–77.
 32. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, i sur. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of “on-demand” therapy for 6 months.

- Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(3):347–54.
33. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006;4(12):1452–8.
 34. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018 ;16(6):800-808.e7.
 35. Katz PO, Koch FK, Ballard ED, Bagin RG, Gautille TC, Checani GC, i sur. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 15;25(2):197–205.
 36. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, i sur. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 16;3:CD011969.
 37. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Müller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33(8):1016–9.
 38. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, i sur. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA.* 2016; 17;315(19):2104–12.
 39. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, i sur. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):907–14.
 40. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand.” *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):195–204.
 41. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(4):398–405.
 42. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis

- of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):1953–60.
43. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 7;20(9):2412–9.
 44. Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2014;26(8):1079–86.
 45. Grossi L, Spezzaferro M, Sacco LF, Marzio L. Effect of baclofen on oesophageal motility and transient lower oesophageal sphincter relaxations in GORD patients: a 48-h manometric study. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2008;20(7):760–6.
 46. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis. *G Ital Obstet Ginecol.* 1990(12):1–16.
 47. Connor NP, Palazzi-Churas KLP, Cohen SB, et al. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice* 2007;21(2):189–202.
 48. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):640–7.
 49. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;150(6):1341–60.
 50. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: A systematic review. *Gut* 2007;56(12):1654–64.
 51. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360(15):1487–99.
 52. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(4):373–81.
 53. Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1419–26.
 54. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish

- population: A Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(3):275–85.
55. Lei WY, Yu HC, Wen SH, et al. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis* 2015;47(1):24–9.
 56. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001;111(8):1313–7.
 57. Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, et al. Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review. *Laryngoscope* 2019;129(3):720–36.
 58. Raffi B, Taliercio S, Achlatis S, et al. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2014;124(6):1420–4.
 59. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, et al. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers Impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005;115(12):2256–61.
 60. de Bortoli N, Nacci A, Savarino E, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol* 2012;18(32):4363–70.
 61. Nennstiel S, Andrea M, Abdelhafez M, et al. pH/multichannel impedance monitoring in patients with laryngo-pharyngeal reflux symptoms—Prediction of therapy response in long-term follow-up. *Arab J Gastroenterol* 2016;17(3):113–6.
 62. Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, et al. Comparison of patients of chronic laryngitis with and without troublesome reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(3):579–85.
 63. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: State of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(5):762–82.
 64. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an International Consensus Group. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(10):1–15.
 65. Patel DA, Sharda R, Choksi YA, et al. Model to select on-therapy vs off-therapy tests for patients with refractory esophageal or extraesophageal symptoms. *Gastroenterology* 2018;155(6):1729–40.e1.
 66. Gupta N, Green RW, Megwalu UC. Evaluation of a laryngopharyngeal reflux

- management protocol. *Am J Otolaryngol* 2016;37(3):245–50.
67. Megwalu UC. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for aryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2013;92(8):364–71.
 68. Qadeer MA, Phillips CO, Phillips AR, i sur. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101(11):2646–54.
 69. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, i sur Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and metaanalysis. *Laryngoscope* 2019;129(5):1174–87.
 70. Guo H, Ma H, Wang J. Proton pump inhibitor therapy for the treatment of laryngopharyngeal reflux: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2016;50(4):295–300.
 71. Carroll TL, Werner A, Nahikian K, et al. Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: Evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2017;127(Suppl 6): S1–13.
 72. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, i sur. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171(7):620–9.
 73. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, i sur. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(1):CD004823.
 74. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, i sur Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605–12.
 75. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, i sur. Randomised clinical trial: High-dose acid suppression for chronic cough—A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):225–34.
 76. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, i sur. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: A systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2008;18(6):789–96..
 77. Sidwa F, Moore AL, Alligood E, i sur. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg* 2017;41(10):2566–71.
 78. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, i sur. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: A controlled study. *Clin*

Gastroenterol Hepatol 2006;4(4):433–41.

79. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, i sur. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5):987–99.
80. Kiljander T, Rantanen T, Kellokumpu I, et al. Comparison of the effects of esomeprazole and fundoplication on airway responsiveness in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Respir J* 2013;7(3): 281–7.
81. Krill JT, Naik RD, Higginbotham T, i sur. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5): 675–81.
82. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(3):401–14.
83. Becher A, El-Serag H. Systematic review: The association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(6):618–27.
84. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, i sur. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: Recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2018;113(7):980–6.
85. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012;61(9):1340–54.
86. Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, i sur. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1074–81.
87. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(10):1267–72.
88. Waghray A, Waghray N, Perzynski AT, i sur. Optimal omeprazole dosing and symptom control: A randomized controlled trial (OSCAR Ttrial). *Dig Dis Sci* 2019;64(1):158–66.
89. Fass R, Murthy U, Hayden CW, i sur Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—A prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(12): 1595–603.
90. Anis K, Chandnani A, Ahmed MU, i sur. Retrospective analysis of eosinophilic

- esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus* 2019;11(7):e5252.
91. García-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo García CA, i sur. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43(3):204–8.
 92. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, i sur. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71(1):28–34.
 93. Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, i sur. Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients with gastroesophageal reflux symptoms: A clinical trial. *Gastroenterology* 2021;160(1):174–82.e1
 94. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BLAM, i sur. Esophageal pHimpedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: “on” or “off” proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103(10):2446–53.
 95. Shi Y, Tan N, Zhang N, i sur. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(5):674–9.
 96. Xiao Y, Liang M, Peng S, et al. Tailored therapy for the refractory GERD patients by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(2):350–4.
 97. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011;25(9):2943–9.
 98. Murray HB, Juarascio AS, Di Lorenzo C, i sur. Diagnosis and treatment of rumination syndrome: A critical review. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(4):562–78.
 99. Hetzel DJ, Dent J, Reed W, i sur. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95(4):903–12.
 100. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, i sur. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103(2):280–7; quiz 288.
 101. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, et a. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(5):281–94.
 102. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58(2):295–309.187.
 103. Spechler SJ. Surgery for gastroesophageal reflux disease: Esophageal impedance to progress? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(12):1264–5.

104. Gee DW, Andreoli MT, Rattner DW. Measuring the effectiveness of laparoscopic antireflux surgery: Long-term results. *Arch Surg* 2008; 143(5):482–7.196.
105. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, i sur. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: Five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ* 2013;346:f1908.
106. Lundell L, Attwood S, Ell C, i sur. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: A 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57(9):1207–13.