

Supplementary material

Świdnicka-Siergiejko AK, Marek T, Waśko-Czopnik D, et al. Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. Pol Arch Intern Med. 2022; 132: 16196. doi:10.20452/pamw.16196

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Supplementary material, Part 1

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku - konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Autorzy: Agnieszka Świdnicka-Siergiejko¹, Tomasz Marek², Dorota Waśko-Czopnik³, Anita Gąsiorowska⁴, Barbara Skrzydło-Radomańska⁵, Maria Janiak⁶, Jarosław Reguła⁷, Grażyna Rydzewska⁸, Grzegorz Wallner⁹, Andrzej Dąbrowski¹.

¹ Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴ Klinika Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi

⁵ Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶ Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

⁸ Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA; Warszawa

⁹ Grzegorz Wallner; II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

WSTĘP

Znacząca częstość występowania choroby refluksowej przełyku (ChRP) i jej powikłań na świecie pociągają za sobą istotne konsekwencje zdrowotne, ekonomiczne i społeczne: m.in. zwiększenie kosztów opieki zdrowotnej, negatywny wpływ na produktywność i jakość życia chorych [1-4].

ChRP i zapalenie przełyku są drugą, po bólu brzucha, najczęstszą przyczyną wizyt ambulatoryjnych. Roczne bezpośrednie i pośrednie koszty związane z chorobą szacowane są 15-20 miliardów dolarów w Stanach Zjednoczonych Ameryki, z czego około 60% przeznaczana jest na leczenie. Koszty związane ze stosowaniem z różnych wskazań leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w ciągu ostatnich 5 lat oszacowano na około 60 miliardów dolarów [5, 6].

ChRP charakteryzuje się szerokim spektrum objawów i powikłań, które mogą występować oddzielnie lub w połączeniu. Złoty standard w rozpoznawaniu ChRP nadal nie istnieje, a leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP) jest często nadużywane. W jednym z badań wykazano, iż ponad jedna trzecia chorych otrzymujących IPP nie miała udokumentowanych wskazań do ich przewlekłego stosowania [7].

Celem tej pracy jest uaktualnienie i usystematyzowanie wiedzy na temat możliwości i ograniczeń dostępnych metod diagnostycznych oraz terapii ze szczególnym uwzględnieniem różnorodności objawów ChRP. Opracowany przez grupę ekspertów powołaną przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii konsensus, dotyczący diagnostyki i leczenia choroby refluksowej przełyku, uwzględnia opublikowane w ostatnich latach wytyczne międzynarodowych towarzystw, konsensusy i opinie ekspertów oraz wyniki najnowszych badań.

Metodologia

Na podstawie dotychczas opublikowanych wytycznych towarzystw międzynarodowych i konsensusów ekspertów sformułowano główne stwierdzenia dotyczące definicji, rozpoznania, diagnostyki i leczenia ChRP, które następnie poddano ocenie przez grupę ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. Poziom akceptacji stwierdzeń i wiarygodność danych określono wykorzystując odpowiednie skale oceny (Tabele 1 i 2). Omówiono w szczególności zagadnienia istotne w praktyce klinicznej.

EPIDEMIOLOGIA ChRP

STWIERDZENIE 1. Choroba refluksowa przełyku wywiera negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy może być przyczyną zapalenia przełyku, przełyku Barretta i gruczolakoraka przełyku.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (100%)

W krajach rozwiniętych gospodarczo częstość ChRP, w oparciu o występowanie zgagi lub/i regurgitacji 1-2 razy w tygodniu szacuje się na około 20% [8, 9]. Częstość ChRP szacuje się na 8,8-25,9% w Europie; 2,5-7,8% w Azji; 8,7-33,1% na Środkowym Wschodzie; 11,6% w Australii i 23% w Południowej Afryce [10]. Zgagę co najmniej raz w miesiącu zgłasza około 25-40% dorosłych Amerykanów, a u około 7-10% pacjentów występuje ona codziennie [11, 12]. W Polsce, w grupie 850 osób w wieku 21-76 lat objawy ChRP zgłaszało 36% badanych [13].

ChRP wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Zmniejszenie produktywności i aktywności fizycznej dotyczy szczególnie chorych z częstymi objawami [14]. ChRP występuje równie często u mężczyzn i kobiet, natomiast powikłania obserwuje się częściej u mężczyzn: nadżerkowe zapalenie przełyku (około 2-krotnie), przełyk Barretta (około 10-krotnie) oraz gruczolakorak przełyku (około 8 razy częściej) [15-17]. W badaniach populacyjnych w grupie osób, u których wykonano endoskopię niezależnie od zgłaszanych objawów, nadżerkowe zapalenie przełyku stwierdzono u 6,4% pacjentów w Chinach i 15,5% pacjentów w Szwecji [18, 19]. W badaniu prospektywnym u 26% chorych z nienadżerkową postacią choroby refluksowej (non-erosive reflux disease, NERD) po 2 latach stwierdzono nadżerki w przełyku [20], natomiast w innym badaniu nadżerkowe zapalenie przełyku wykazano w kontrolnej gastrokopii po 5 latach u 10% badanych [21]. Choroba refluksowa przełyku jest czynnikiem ryzyka przełyku Barretta (PB), który stwierdza się u około 2% populacji i może ulec progresji do gruczolakoraka przełyku [22-24]. ChRP zwiększa ryzyko raka gruczołowego przełyku (OR: 7,7% ; 95% CI 5,3-11,4), zwłaszcza u chorych z długoletnią ChRP, nasilonymi lub występującymi codziennie objawami; jednak ryzyko to jest niskie i wynosi mniej niż 0,001% rocznie [25, 26]. Ryzyko gruczolakoraka przełyku u

chorych z PB jest wyraźnie większe u osób, u których stwierdzono dysplazję nabłonkową przynajmniej małego stopnia [27- 29].

Wśród potencjalnych czynników patofizjologicznych, zwiększających ryzyko ChRP wymieniane są m.in.: zaburzenie funkcji dolnego zwieracza przełyku (lower esophageal sphincter, LES), opóźnione opróżnianie żołądkowe, upośledzony klirens przełykowy, zaburzenia motoryki przełyku, otyłość, przepuklina rozworu przełykowego [17, 30]. Szereg badań wykazało związek pomiędzy zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI), obwodem talii, przyrostem masy ciała a obecnością objawów i powikłań ChRP [31-36].

DEFINICJA I KLASYFIKACJA ChRP

STWIERDZENIE 2. Choroba refluksowa przełyku to stan, który powstaje gdy patologiczny refluks treści żołądkowej do przełyku powoduje dokuczliwe objawy i/lub powikłania.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Refluks kwaśnej treści z żołądka do przełyku, zwłaszcza po posiłku, jest zjawiskiem fizjologicznym. Z tego względu występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego lub sporadycznych objawów nie może być definiowane jako choroba. W 2006 roku grupa 44 ekspertów z 18 krajów podała definicję i klasyfikację ChRP [9]. Według Konsensusu z Montrealu, choroba refluksowa przełyku to stan, który rozwija się, gdy refluks treści żołądkowej do przełyku powoduje dokuczliwe objawy i/lub powikłania. Zatem rozpoznanie ChRP może być postawione na podstawie występowania dokuczliwej zgagi i/lub regurgitacji lub powikłań ChRP jako konsekwencji patologicznego refluksu. Za dokuczliwe objawy uznaje się objawy negatywnie wpływające na jakość życia pacjenta. Najczęściej są to objawy

o łagodnym nasileniu zgłaszane co najmniej 2 razy w tygodniu lub cięższe występujące co najmniej raz w tygodniu [9].

Konsensus z Montrealu wyróżnia zespoły przełykowe i pozaprzełykowe ChRP (Rycina 1). Zespoły przełykowe zostały podzielone na zespoły objawowe i zespoły z uszkodzeniem przełyku. Do objawowych zespołów przełykowych zalicza się typowy zespół refluksowy z dokuczliwą zgagą i/lub regurgitacjami. W zespole tym może występować również ból w nadbrzuszu i zaburzenia snu. W przypadku objawowego zespołu bólu w klatce piersiowej, ból jest jedynym lub dominującym objawem choroby. Zespoły przełykowe z uszkodzeniem przełyku to: refluksowe zapalenie przełyku, refluksowe zwężenie przełyku, przełyk Barretta, gruczolakorak przełyku. W grupie zespołów pozaprzełykowych wyodrębnione zostały zespoły o udokumentowanym związku z refluksom obejmujące kaszel, zapalenie krtani, astmę i nadżerki szkliwa zębów oraz zespoły o związku z ChRP nie do końca potwierdzonym t.j. zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie ucha środkowego i idiopatyczne zapalenie płuc [9]. Od opublikowania definicji z Montrealu upłynęło już ponad kilkanaście lat. Badania opublikowane w tym czasie potwierdziły związek przyczynowy ChRP z zespołem kaszlu refluksowego i nadżerek szkliwa. Brak jest natomiast jednoznacznych dowodów na temat związku przyczynowego ChRP z zapaleniem krtani i astmą. Nie potwierdzono związku ChRP z zapaleniem gardła, zapaleniem zatok przynosowych, zapaleniem ucha środkowego i idiopatycznym zapaleniem płuc. Podział ChRP na zespoły przełykowe i pozaprzełykowe warunkuje dalsze, omówione poniżej, postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w ChRP.

DIAGNOSTYKA CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZĘŁYKU

Choć dostępnych jest kilka metod ułatwiających diagnostykę ChRP, dyskusyjne jest czy istnieje tzw. „złoty standard” rozpoznania ChRP. W ostatnio opublikowanym Konsensusie z Lyonu sugeruje się, że wewnątrzprzełykowe monitorowanie impedancji i pH można uznać za „złoty standard” wykrywania i charakteryzowania epizodów refluksowych [37]. W zależności od sytuacji klinicznej, każda z omówionych poniżej metod może okazać się pomocna jeśli zostanie zastosowana i zinterpretowana właściwie. Kluczowe jest również zrozumienie ograniczeń poszczególnych metod (Tabele 3 i 4).

Rozpoznanie ChRP na podstawie objawów

STWIERDZENIE 3. Ocena objawów klinicznych jest pierwszym krokiem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ChRP.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 4. Rozpoznanie ChRP może być ustalone na podstawie obecności dokuczliwej zgagi i/lub regurgitacji (typowe objawy).

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (10%), III (10%)

STWIERDZENIE 5. Czulość i swoistość objawów nietypowych w rozpoznawaniu ChRP jest mniejsza niż w przypadku objawów typowych. Etiologia objawów pozaprzełykowych jest wieloczynnikowa, a prawdopodobieństwo ChRP jest małe jeśli nie współwystępują objawy typowe-

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (20%), III (10%)

STWIERDZENIE 6. Obecność objawów alarmowych nakazuje przeprowadzenie w pierwszej kolejności diagnostyki obrazowej celem wykluczenia choroby organicznej.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Zgodnie z Konsensusem z Montrealu, występowanie dokuczliwych typowych objawów t.j. zgaga i/lub regurgitacje wystarczy, by rozpoznać ChRP i włączyć leczenie empiryczne [9, 17]. Niestety, w porównaniu do obiektywnych metod diagnostycznych (pH-metria i endoskopia), czułość i swoistość objawów typowych dla ChRP jest suboptymalna [17, 37-39]. Natomiast, w porównaniu do objawów typowych, czułość i swoistość objawów nietypowych w diagnostyce ChRP jest niższa.

Zgaga i regurgitacje mają czułość około 30-76% i swoistość 62-96%, przy czym swoistość regurgitacji kwaśnych jest większa niż zgagi [40-42]. Innymi przyczynami zgagi mogą być zaburzenia czynnościowe (tzw. zgaga czynnościowa), eozynofilowe zapalenie przełyku lub zaburzenia motoryki przełyku. Z drugiej strony, nie wszyscy chorzy z ChRP zgłaszają zgagę. Sugeruje się, że nawet 50% chorych z ciężkim zapaleniem przełyku nie zgłasza objawów [43]. Podobne ograniczenia dotyczą użyteczności kwestionariuszy w rozpoznaniu ChRP [37]. Należy ponadto zaznaczyć, że tzw. typowe objawy refluksowe nie są *sensu stricto* charakterystyczne wyłącznie dla ChRP. Mogą występować również w innych jednostkach chorobowych, m.in. w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, w zapaleniach błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz w raku żołądka. Oznacza to, że każdy przypadek sugerujący wstępne rozpoznanie ChRP wymaga indywidualnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

Ból w klatce piersiowej może współwystępować z innymi objawami lub być jedynym objawem ChRP, jednak należy pamiętać, że najczęstszą jego przyczyną są choroby układu krążenia [9, 17]. ChRP może odpowiadać za około 21-41% przypadków przewlekłego kaszlu o niewyjaśnionej etiologii [44]. Wytyczne z 2016 roku dotyczące postępowania w przewlekłym kaszlu wymieniły zespół cech sugerujących, iż przewlekły kaszel (utrzymujący się powyżej 8 tygodni) może mieć związek z ChRP. Są to m.in.: brak ekspozycji na palenie i inne zanieczyszczenia środowiskowe, nie przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, prawidłowy wynik RTG klatki piersiowej, wykluczona astma, choroby zatok i oskrzeli [45]. Jedynie połowa chorych z objawami pozaprzętkowymi zgłasza jednocześnie objawy typowe dla ChRP. Prawdopodobieństwo związku objawów pozaprzętkowych z ChRP jest małe, gdy nie współwystępują objawy typowe. W przypadku występowania objawów pozaprzętkowych należy zatem pamiętać o ich wieloczynnikowej etiologii. Refluks żołądkowo-przełykowy może mieć udział w patogenezie tych objawów jedynie u części chorych. Szacuje się, że u zaledwie 4-10% pacjentów zgłaszających się do laryngologa z powodu chrypki, nadmiernej produkcji śluzu, bólu gardła czy uczucia ciała obcego, przyczyną tych dolegliwości jest ChRP [9, 17, 46].

Pacjenci z ChRP mogą zgłaszać szereg innych objawów nietypowych t.j. nudności, odbijanie, dyspepsja. Dolegliwości te mogą również wynikać z współwystępowania innych chorób, np. dyspepsji czynnościowej czy zespołu jelita nadwrażliwego [9, 17]. Poza tym objawy te mogą być zgłaszane przez pacjentów z szeregiem innych chorób t.j. choroby żołądka, dwunastnicy, pęcherzyka żółciowego, trzustki i jelit. Dysfagię mogą zgłaszać pacjenci z zapaleniem przełyku (około 37%) i przełykiem Barretta, ale może ona być objawem pozapalnego i nowotworowego zwężenia przełyku, wynikać z obecności pierścienia Schatzkiego lub eozynofilowego zapalenia przełyku, a także może być konsekwencją zaburzeń motoryki przełyku [9, 17, 47].

Obecność objawów alarmowych nakazuje diagnostykę obrazową przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia powikłań ChRP i innych możliwych przyczyn dolegliwości, w tym choroby nowotworowej. Do objawów alarmowych zalicza się m.in. spadek masy ciała, dysfagię, ból brzucha w nocy (budzący chorego ze snu), utrzymujące się wymioty, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego i niedokrwistość [17, 37, 48].

Test z inhibitorem pompy protonowej

STWIERDZENIE 7. Czternastodniowy test z inhibitorem pompy protonowej nie powinien być stosowany rutynowo jako metoda rozpoznania ChRP.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (50%), II (50%)

Próba leczenia inhibitorem pompy protonowej (IPP) w dawce standardowej 2 razy na dobę przez 14 dni nie powinna być stosowana rutynowo jak metoda rozpoznania ChRP [37, 49]. Po zastosowaniu IPP, złagodzenie objawów zgłasza średnio 69% pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku, 49% pacjentów z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii oraz 35% osób z prawidłowym wynikiem endoskopii i pH-metrii [50]. Wśród pacjentów zgłaszających zgagę, test z IPP ma czułość około 71-78% i swoistość 44-54%, w porównaniu do wzorca jakim jest kombinacja endoskopii i pH-metrii [37, 51-53]. W przypadku objawów nietypowych, jak wspomniano wcześniej, odpowiedź na leczenie IPP jest niższa, co dodatkowo zmniejsza przydatność tego testu w diagnostyce ChRP [37, 53]. Wśród ograniczeń tego testu wymienia się również: znaczną rolę nadwrażliwości trzewnej w modulowaniu objawów, różnice w dawkach leków i czasie trwania testu [37, 54-56]. Powszechne stosowanie testu z IPP prowadzi do nadrozpoznowalności ChRP i nadużywania IPP [37].

Endoskopia

STWIERDZENIE 8. Nie ma konieczności wykonywania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), jeśli występują wyłącznie objawy typowe.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (30%), IV (10%)

STWIERDZENIE 9. U pacjentów zgłaszających objawy alarmowe konieczne jest wykonanie endoskopii GOPP.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Endoskopia GOPP nie jest wymagana, gdy występują typowe objawy ChRP. Wskazaniem do wykonania endoskopii jest brak odpowiedzi na leczenie empiryczne IPP – w celu oceny nie tylko możliwych powikłań ChRP, ale również wykluczenia innych przyczyn dolegliwości. Należy pamiętać, że leczenie nie powinno opóźniać diagnostyki górnego odcinka przewodu pokarmowego w przypadku występowania objawów alarmowych (spadek masy ciała, dysfagia, ból brzucha budzący chorego ze snu, utrzymujące się wymioty, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, niedokrwistość); diagnostyka ta powinna być wykonana niezwłocznie [17, 48].

W badaniu endoskopowym, potwierdzeniem ChRP jest obecność powikłań choroby: nadżerek w przełyku – tzw. postaci nadżerkowej ChRP (refluksowego zapalenia przełyku), pozapalnego zwężenia przełyku lub przełyku Barretta [48, 57]. Prawidłowy wynik endoskopii nie wyklucza ChRP. Nadżerki w przełyku stwierdza się jedynie u około 30-40% pacjentów ze

zgałą nie otrzymujących leczenia hamującego wydzielanie kwasu i u mniej niż 10% chorych przyjmujących IPP [58, 59]. Ciężkość refluksowego zapalenia przełyku oceniana jest z użyciem klasyfikacji Los Angeles (Tabela 5). Należy mieć na uwadze, iż zapalenie przełyku niskiego stopnia, a więc stopnia A wg. klasyfikacji Los Angeles jest mało swoiste dla ChRP i występuje u 5-7,5% osób bez objawów [60- 62]. Ponadto, istnieją trudności w jego endoskopowym rozpoznawaniu, a niektórzy autorzy uważają, że może występować również zróżnicowanie w ocenie przez różnych endoskopistów nie tylko zapalenia przełyku stopnia A, ale i stopnia B. Z tego względu, część ekspertów uważa, że o ChRP świadczy stwierdzenie zapalenia przełyku co najmniej stopnia B [37]. Wytyczne American College of Gastroenterology z 2013 roku zalecają pogłębienie diagnostyki ChRP w przypadku stwierdzenia zapalenia przełyku stopnia A [17].

STWIERDZENIE 10. Nie zaleca się rutynowego wykonywania endoskopii GOPP u wszystkich chorych z objawami ChRP jako badania przesiewowego w kierunku przełyku Barretta. Jednakże, badanie to należy wykonać u osób obciążonych licznymi (≥ 3) czynnikami ryzyka: czas trwania ChRP > 5 lat, wiek ≥ 50 r.ż., rasa biała, płeć męska, otyłość, przełyk Barretta i/lub gruczolakorak przełyku u krewnego 1. stopnia.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

Przełyk Barretta (PB) występuje u około 5-15% pacjentów z wieloletnią ChRP [63-65]. Nie ma wysokiej jakości dowodów naukowych uzasadniających prowadzenie badań przesiewowych w kierunku PB. Wydaje się jednak, że rozpoznanie PB poprzedzające rozpoznanie gruczolakoraka przełyku wiąże się z lepszą przeżywalnością [66]. Większość opublikowanych wytycznych zaleca lub dopuszcza wykonanie badania przesiewowego u osób

obciążonych mnogimi czynnikami ryzyka, wśród których najbardziej istotnym wydaje się być długi czas trwania choroby refluksowej [67-71].

STWIERDZENIE 11. Przelyk Barretta rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia w dystalnej części przelyku nabłonka gruczołowego o długości przynajmniej 1 cm, przy równoczesnym potwierdzeniu obecności metaplazji jelitowej w badaniu histopatologicznym.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (10%), III (10%)

W związku z przyjęciem takiej definicji, nie zaleca się ani wykonywania biopsji losowych z segmentów metaplastycznych o długości < 1 cm, ani prowadzenia nadzoru długoterminowego w tych przypadkach [70, 71]. Natomiast, w takiej sytuacji należy wykonać biopsje celowane w przypadku stwierdzenia zmian widocznych makroskopowo. Granicę 1 cm przyjęto ze względu na niski stopień zgodności rozpoznania PB w przypadku segmentów o długości < 1 cm oraz niskie ryzyko progresji do raka w takich przypadkach [72-74]. Większość towarzystw naukowych nie uznaje obecności metaplazji żołądkowej w przelyku jako podstawy rozpoznania PB.

STWIERDZENIE 12. Zmiany sugerujące przelyk Barretta w endoskopii należy ocenić wg kryteriów praskich C&M (Prague C&M Criteria) (podając długość części okrężnej i całkowitą długość segmentu metaplastycznego). W przypadku stwierdzenia zmian ogniskowych należy podać ich dokładną lokalizację, wielkość i wygląd makroskopowy wg klasyfikacji paryskiej. Dodatkowo należy opisać obecność lub brak zmian zapalnych.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 13. *W przypadku stwierdzenia w endoskopii zmian sugerujących przełyk Barretta należy pobrać wycinki do badania histopatologicznego wg następującego schematu:*

a) losowe wycinki z 4 kwadrantów segmentu metaplastycznego (1 zestaw wycinków na każde 2 cm segmentu, licząc od górnej granicy fałdów żołądkowych)

b) celowane wycinki ze stwierdzonych zmian makroskopowych.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Powszechna jest akceptacja dla standardu opisu PB wg kryteriów praskich C&M (Prague C&M Criteria), a zmian ogniskowych w klasyfikacji paryskiej [75-77]. Od wielu lat powszechnie uznaje się, że ze zmian ogniskowych w PB należy wykonywać biopsje celowane, a za optymalny sposób wykonywania biopsji losowych w PB uznaje się tzw. Protokół Seattle [78-80].

STWIERDZENIE 14. *U chorych z refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu C i D oraz w wątpliwych przypadkach stopnia B w klasyfikacji Los Angeles należy wykonać kontrolną endoskopię po 8 tygodniach leczenia IPP, w celu wykluczenia przełyku Barretta.*

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

STWIERDZENIE 15. *Nie należy pobierać wycinków do badania histopatologicznego w celu rozpoznania przełyku Barretta i podczas endoskopii nadzorczych w przypadku obecności aktywnych zmian zapalnych (refluksowego zapalenia przełyku).*

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Przełyk Barretta często współistnieje z refluksowym zapaleniem przełyku. Ma to dwie istotne implikacje. Po pierwsze, zmiany zapalne mogą maskować obecność segmentu metaplastycznego, zwłaszcza przy dużym nasileniu zmian zapalnych (stopnie C i D w klasyfikacji Los Angeles i w wątpliwych przypadkach stopnia B) oraz krótkim segmencie PB w postaci językowatej [81, 82]. Po drugie, ze względu na trudności w odróżnieniu dysplazji od zmian regeneracyjnych, nie należy pobierać wycinków do badania histopatologicznego w obecności zmian zapalnych, aby uniknąć fałszywie dodatniego rozpoznania dysplazji [70, 83-85].

STWIERDZENIE 16. Rozpoznanie dysplazji jakiegokolwiek stopnia (także dysplazji nieokreślonej) wymaga potwierdzenia przez drugiego patologa, najlepiej eksperta w dziedzinie patologii przewodu pokarmowego.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Rozpoznanie dysplazji w PB jest trudne, a stopień zgodności pomiędzy patologami jest niski [86-88]. Wydaje się, że dysplazja niskiego stopnia jest rozpoznawana nadmiernie często, głównie z powodu trudności w jej odróżnianiu od zmian regeneracyjnych [83]. Ponad 4/5 rozpoznań dysplazji niskiego stopnia może nie być potwierdzone przez ekspertów zajmujących się patologią PB. Z drugiej strony, w przypadku potwierdzenia rozpoznania (obecności lub braku dysplazji) przez drugiego patologa, jego skuteczność prognostyczna wyraźnie wzrasta [69, 84, 89, 90].

STWIERDZENIE 17. U chorych z przełykiem Barretta zaleca się prowadzenie długoterminowego nadzoru endoskopowego.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

STWIERDZENIE 18. Chorzy z rozpoznaniem dysplazji oraz bardzo długim segmentem metaplastycznym (≥ 10 cm) powinni mieć prowadzony nadzór lub być leczeni w ośrodku specjalizującym się w leczeniu przełyku Barretta.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

STWIERDZENIE 19. Można zaprzestać prowadzenia nadzoru u chorych bez dysplazji, którzy w czasie ostatniej endoskopii nadzorczej przekroczyli 75-80 lat.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Prowadzenie długoterminowego nadzoru w PB prowadzi do rozpoznania gruczolaka przełyku we wcześniejszych stopniach zaawansowania i w konsekwencji do poprawy przeżycia chorych z gruczolakiem [66, 91, 92]. Dla zapewnienia najwyższego poziomu jakości postępowania w PB, American Gastroenterological Association (AGA) i European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) zaproponowały, aby diagnostyka i nadzór w przypadku dysplazji oraz leczenie PB były prowadzone w ośrodkach eksperckich, posiadających odpowiednio duże doświadczenie kliniczne, odpowiednie wykształcenie personelu i odpowiednie wyposażenie sprzętowe [71, 85]. Dla segmentów metaplastycznych o długości ≥ 10 cm ryzyko progresji do raka może być porównywalne do PB z dysplazją. Dlatego też, arbitralnie ustalono taki punkt odcięcia dla skierowania chorego do ośrodka

eksperckiego [71]. Proponowany czas zaprzestania prowadzenia nadzoru również ustalono arbitralnie, na podstawie przewidywanego czasu długości przeżycia [93].

STWIERDZENIE 20. Odstępy czasowe endoskopii nadzorczych w przelyku Barretta bez dysplazji powinny zależeć od całkowitej długości segmentu metaplastycznego:

- *od 1 do < 3 cm (segment krótki) – co 5 lat*
- *od 3 do < 10 cm (segment długi) – co 3 lata*

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

Ryzyko progresji do gruczolaka zwiększa się wraz zasięgiem segmentu metaplastycznego [73]. Powyższe odstępy czasowe zostały arbitralnie zaproponowane przez ESGE dla populacji europejskiej [71]. Warunkiem przyjęcia takich odstępów jest wykonanie endoskopii nadzorczej wysokiej jakości, tj. wykonania badania przez odpowiednio wyszkolonego lekarza, sprzętem wysokiej rozdzielczości i pobrania wycinków zgodnie z protokołem Seattle.

STWIERDZENIE 21. U chorych z rozpoznaniem dysplazji nieokreślonej w biopsjach losowych powinno się wykonać kontrolną endoskopię GOPP po 6 miesiącach. Jeżeli w badaniu tym nie potwierdzi się dysplazji, należy kontynuować nadzór jak w przelyku Barretta bez dysplazji.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

STWIERDZENIE 22. U chorych z rozpoznaniem dysplazji niskiego stopnia w biopsjach losowych powinno się wykonać kontrolną endoskopię GOPP po 6 miesiącach. Jeżeli w badaniu tym nie potwierdzi się dysplazji należy następane badanie wykonać po kolejnych 12

miesiącach. Jeżeli i w tym badaniu nie stwierdzi się dysplazji, należy kontynuować nadzór jak w przełyku Barretta bez dysplazji.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Nawet w przypadku potwierdzenia rozpoznania dysplazji przez drugiego histopatologa u ok. 30% chorych dochodzi do regresji zmian dysplastycznych. Z kolei, potwierdzenie rozpoznania dysplazji w kolejnym punkcie czasowym jest istotnym ryzykiem progresji do raka [84, 90, 94].

Biopsja w rozpoznaniu ChRP

STWIERDZENIE 23. Rutynowa biopsja z dystalnej części przełyku w celu rozpoznania ChRP nie jest zalecana.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Rutynowa biopsja z dystalnej części przełyku w celu rozpoznania ChRP nie jest zalecana [17, 37, 95]. Kryteria Rzymskie IV, w diagnostyce zgagi czynnościowej i przełyku nadwrażliwego na refluks, zalecają wykonanie biopsji błony śluzowej przełyku w trakcie endoskopii GOPP w celu wykluczenia eozynofilowego zapalenia przełyku [96]. Biopsja może być również pomocna w diagnostyce różnicowej nienadżerkowej postaci ChRP (non-erosive reflux disease, NERD), u chorych z nadwrażliwym przełykiem, zgagą czynnościową i u osób zdrowych. Najbardziej znaną klasyfikacją histologiczną w diagnostyce refluksowego zapalenia przełyku jest klasyfikacja Ismail-Beigi, następnie zmodyfikowana przez Heilmanna

[97]. Wśród najczęściej ocenianych i stopniowanych parametrów w badaniu histopatologicznym są: wydłużenie brodawek, hiperplazja komórek warstwy podstawnej, poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych, nacieki z komórek zapalnych (neutrofili, eozynofili), martwica i nadżerki [37, 59, 98]. Ocena ta jest czasochłonna i powinna być wykonywana przez wykwalifikowanych patologów. Sugeruje się jednak, że wynik badania histopatologicznego nie jest wystarczająco dokładny jako metoda diagnostyczna ChRP. Opisane powyżej zmiany histopatologiczne stwierdza się u około 15% osób zdrowych i u niektórych pacjentów ze zgagą czynnościową [98-100]. Wykazanie w mikroskopie elektronowym poszerzonych przestrzeni międzykomórkowych sugeruje szkodliwy wpływ refluksu na przełyk [101, 102], ale zjawisko to występuje również u osób zdrowych i pod wpływem stresu, a jego zastosowanie kliniczne nie jest pewne [37].

Ambulatoryjne monitorowanie refluksu

STWIERDZENIE 24. Ambulatoryjne 24-godzinne monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej lub wyłącznie pH należy rozważyć u chorych zgłaszających nietypowe objawy ChRP, u pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP i u pacjentów kwalifikowanych do operacyjnego leczenia ChRP.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 25. U pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem ChRP jako przyczyny dolegliwości (w uprzedniej dokumentacji chorego stwierdzany nieprawidłowy wynik endoskopii lub patologiczny refluks w badaniu monitorowania pH lub pH i impedancji), monitorowanie, najlepiej pH i impedancji, należy wykonać w trakcie terapii IPP.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 26. *U pacjentów z niskim prawdopodobieństwem ChRP (prawidłowy wynik endoskopii, objawy nietypowe/pozaprzętkowe), monitorowanie pH i impedancji lub ewentualnie pH najlepiej wykonać po odstawieniu IPP – w celu potwierdzenia lub wykluczenia ChRP.*

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 27. *Parametry monitorowania pH i impedancji wewnątrzprętkowej najlepiej przemawiające za ChRP to: nieprawidłowa ekspozycja na kwas w przętku ($AET > 6$), nieprawidłowa liczba refluksów (> 80) i dodatnia korelacja objawów z refluksem (SAP i SI).*

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Ambulatoryjne monitorowanie refluksu możliwe jest poprzez zastosowanie 24 godzinnego pomiaru pH (klasyczna pH-metria) lub wielokanałowej wewnątrzprętkowej pH-metrii z impedancją. U chorych odpowiadających na leczenie IPP i niekwalifikowanych do operacji anytrefluksowej nie ma potrzeby wykonywania ambulatoryjnego monitorowania pH lub pH i impedancji [103]. Aktualnie, monitorowanie wykonuje się głównie w celu wykluczenia lub potwierdzenia ChRP u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP, zgłaszających nietypowe objawy, u chorych z objawami utrzymującymi się pomimo terapii IPP (tzw. ChRP

oporna na leczenie) oraz u pacjentów, u których rozważa się zabiegowe leczenie antyrefluksowe [17, 37-39, 49, 54, 95].

Monitorowanie pH lub pH i impedancji określa patofizjologiczne podstawy ChRP t.j. nadmierną ekspozycję na kwas w przełyku i liczbę refluksów oraz ułatwia ocenę związku zgłaszanych dolegliwości z refluksem, za pomocą wskaźników. W porównaniu do pomiaru wyłącznie pH, monitorowanie pH i impedancji pozwala na wykrycie nie tylko refluksu kwaśnego, ale również refluksu niekwaśnego i ocenę jego korelacji z objawami zgłaszanymi przez pacjenta. Pomiar pH i impedancji ma zatem przewagę w ocenie chorych otrzymujących leczenie IPP i jest uznawany za złoty standard w diagnostyce ChRP. Należy jednak mieć na uwadze wciąż ograniczoną dostępność do tego badania w Polsce, w porównaniu do klasycznego pomiaru wyłącznie pH. Ocena czasu ekspozycji na kwas w przełyku (acid exposure time, AET) w ciągu doby pozostaje najbardziej powtarzalnym parametrem i czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie antyrefluksowe, zarówno farmakologiczne jak i operacyjne [37, 104, 105]. Aktualnie zaproponowano by wartość AET < 4% uznać za prawidłową (fizjologiczną), zaś wartość AET > 6% traktować jako nieprawidłową. W przypadku AET w przedziale 4-6 (uznanych jako wątpliwe) wymagana jest szczegółowa ocena pozostałych parametrów, w tym liczby refluksów. Całkowita liczba refluksów poniżej 40 epizodów na dobę uznawana jest za fizjologiczną, powyżej 80 epizodów – za całkowicie nieprawidłową, a wartości pomiędzy – za pośrednie [37, 57]. Znaczenie kliniczne liczby refluksów pozostaje nieokreślone. Istotną zaletą ambulatoryjnego monitorowania pH lub pH i impedancji jest ocena związku zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości z refluksem poprzez zastosowanie wskaźników, najczęściej wskaźnika objawów (Symptom Index, SI) i wskaźnika określającego prawdopodobieństwo związku objawu z refluksem (Symptom Association Probability, SAP). Wskaźnik SI oceniający odsetek objawów poprzedzonych refluksem uznaje się za pozytywny, gdy przekracza 50%. Wskaźnik SAP jest bardziej matematycznie

skomplikowany, a w jego obliczaniu brane są pod uwagę: liczba refluksów, liczba objawów i liczba objawów skorelowanych z refluksem. Wynik SAP powyżej 95% jest pozytywny, co oznacza, iż prawdopodobieństwo przypadkowej korelacji objaw-refluks jest mniejsze niż 5% [37-39, 57, 93, 106-108]. Choć wskaźnik SAP wydaje się być bardziej powtarzalny niż SI, w praktyce klinicznej najlepszą ocenę związku objawu z refluksem uzyskuje się poprzez analizę obu wskaźników, które są czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie IPP lub operacyjne, niezależnie od wartości AET [37, 38, 95, 109, 110]. Należy wspomnieć, iż ocena korelacji objawów z refluksem jest utrudniona zwłaszcza przy małej liczbie objawów (bardziej wiarygodna przy co najmniej 3 epizodach objawów) i niskiej ekspozycji na kwas oraz zależy od poprawności zgłaszania objawów przez pacjenta. Ponadto, w przypadku niektórych objawów nietypowych, ocena wskaźników może być znacznie utrudniona (np. dokładność i wiarygodność analizy kaszlu może wymagać jego akustycznej detekcji) lub niemożliwa (np. przewlekłe zapalenie krtani) [37-39, 57, 95]. Prawdopodobieństwo występowania objawów jest większe bez terapii IPP, a zatem monitorowanie pH i impedancji wykonywane bez leczenia IPP zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej korelacji objawów z refluksem [111]. Monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej pozwala na ocenę refluksów niekwaśnych (słabo kwaśnych) i ocenę korelacji tych refluksów z objawami, choć znaczenie takiej korelacji nie jest dostatecznie udowodnione. Automatyczna analiza wymaga tzw. ręcznej weryfikacji, gdyż przeszacowuje liczbę refluksów słabo kwaśnych i może wpłynąć na nieprawidłową ocenę ich związku z objawami [112].

W diagnostyce ChRP, znaczenie dodatkowych parametrów w tym: ekspozycji na bolus (bolus exposure), wartości podstawowej impedancji, nocnej średniej wartości podstawowej impedancji (mean nocturnal baseline impedance, MNBI) i indukowanej przełknięciem porefluksowej fali perystaltycznej (postreflux swallow-induced peristaltic wave, PSPW) nie jest dobrze poznane, z uwagi na małą liczbę badań. Wykazano, iż

parametry MNBI i PSPW mogą być szczególnie pomocne w diagnostyce różnicowej ChRP i zgagi czynnościowej [37, 57].

Aktualnie zaleca się, by monitorowanie pH i impedancji lub wyłącznie pH wykonywać bez leczenia IPP, w celu określenia wyjściowej ekspozycji na kwas w przełyku u pacjentów bez wcześniejszego potwierdzenia ChRP lub z niskim jego prawdopodobieństwem np. pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP, u których nie wykonano wcześniej pH-metrii, zgłaszających objawy nietypowe. Pozwala to na odróżnienie pacjentów z ChRP od osób z nadwrażliwym przełykiem lub zgagą czynnościową. W badaniu pH i impedancji wewnątrzprzełykowej, nadwrażliwy przełyk rozpoznajemy w przypadku stwierdzenia korelacji objawów z refluksem, przy prawidłowej liczbie refluksów i ekspozycji na kwas w przełyku. U chorego skarżącego się na zgagę, przy prawidłowym wyniku badania, w tym braku korelacji objawu z refluksem, rozpoznajemy zgagę czynnościową. Wykonanie badania bez terapii IPP zaleca się również u chorych kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej [17, 37-39, 57, 95, 113]. Wykazano, że czynnikiem predykcyjnym poprawy objawów po operacji antyrefluksowej jest nieprawidłowy wynik 24-godzinnej pH-metrii [114]. Z drugiej strony, chorzy z typowymi objawami i prawidłowym wynikiem endoskopii mają mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie operacyjne [114]. Konsensus z Lyonu zaleca wykonanie monitorowania pH lub pH i impedancji przed operacją antyrefluksową, zwłaszcza u chorych z prawidłowym wynikiem endoskopii lub zapaleniem przełyku stopnia A i B w klasyfikacji Los Angeles [37]. Wykonując pomiar pH i impedancji wewnątrzprzełykowej lub pH u chorych z niskim prawdopodobieństwem ChRP, należy również pamiętać o konieczności odstawienia leków blokujących receptor histaminowy H₂.

Pomiary pH i impedancji w trakcie leczenia IPP (w dawce standardowej, 2 razy dziennie) zaleca się u chorych z udokumentowaną ChRP – pozytywnym wynikiem pH lub pH i impedancji lub powikłaniami ChRP w endoskopii (refluksowe zapalenie przełyku zwłaszcza

stopnia C i D wg. klasyfikacji Los Angeles, zwężenie przełyku, przełyk Barretta) w celu oceny korelacji objawów przetrwałych pomimo leczenia z epizodami refluksu i/lub określenia ich przyczyny np. niewystarczającego zahamowania wydzielania kwasu, słabego „compliance/adherence” [37].

Ostatnie wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (BSG, 2019) preferują stosowanie monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej do oceny przede wszystkim pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP, bólem w klatce piersiowej, objawami laryngologicznymi/pulmonologicznymi. U osób kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej, ale odpowiadających na leczenie IPP, BSG zaleca wykonanie pomiaru pH. Natomiast, monitorowanie pH i impedancji umożliwia dokładniejszą ocenę u chorych z ChRP oporną na leczenie IPP, kwalifikowanych do operacji. Ponadto, BSG preferuje wykonywanie monitorowania pH i impedancji nad pH u pacjentów z objawami nawracającymi lub utrzymującymi się po zabiegu operacyjnym [103]. Wytyczne BSG rekomendują również monitorowanie pH i impedancji u chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc, mukowiscydozą lub inną chorobą płuc kwalifikowanych do transplantacji płuc, u których podejrzewa się ChRP [103].

W porównaniu do innych metod diagnostycznych, ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji jest bardziej dokładne w ocenie refluksu, jednakże nie zawsze umożliwia wykluczenie lub potwierdzenie ChRP. Czulość i swoistość monitorowania pH w przełyku jest dość wysoka (80-100%) u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku, natomiast w przypadku pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii jest niższa [17]. Czynniki mogącymi wpływać na przebieg, wynik i interpretację badania są m.in. dyskomfort wynikający z obecności przerosowej sondy, ograniczenie aktywności fizycznej i zmiana posiłków, zmienność dobową występowania objawów i epizodów refluksowych. W Tabeli 3 i

4 przedstawiono szereg innych, omówionych powyżej ograniczeń wynikających z techniki badania, które należy brać pod uwagę przy interpretacji wyniku.

Inne metody monitorowania refluksu

STWIERDZENIE 28. W diagnostyce ChRP nie zaleca się pomiaru pH gardłowego.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 29. W diagnostyce ChRP nie zaleca się rutynowej oceny refluksu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

W przypadku dużego podejrzenia ChRP i negatywnych wyników 24-godzinnego monitorowania pH lub nietolerancji przeznosowej sondy, można wykonać 48-godzinny pomiar za pomocą kapsułki bezprzewodowej. Metoda ta poprawia wartość diagnostyczną klasycznego pomiaru pH, lecz nie jest powszechnie dostępna i wymaga wykonania endoskopii [17, 37, 95].

Aktualnie brak jest standaryzacji badań oceniających refluks proksymalny w przełyku lub refluks gardłowy. Dokładność sondy gardłowej umożliwiającej wykrywanie refluksu kwaśnego w postaci gazowej i płynnej budzi wątpliwości, z uwagi na rejestrowane przez nią spadki pH w gardle bez jednoczesnych zmian pH i impedancji w przełyku, nawet u chorych po gastrektomii [35, 115-117].

Pomiar refluksu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego (DGER, duodenogastroesophageal reflux) za pomocą systemu Bilitec 2000 wykorzystuje właściwości absorpcyjne bilirubiny jako markera obecności refluksu żółciowego. Wcześniejsze badania wykazały, że refluks żółciowy może wywołać uszkodzenia śluzówki w przełyku, zwłaszcza w połączeniu z kwasem żołądkowym i pepsyną oraz wywoływać objawy, zwłaszcza u chorych po gastrektomii lub w trakcie leczenia IPP [39]. Wykonanie badania można rozważyć u niewielkiej grupy chorych z ChRP oporną na leczenie IPP [39]. Konsensus z Lyon stwierdza, iż ocena refluksu żółciowego nie ma znaczenia w codziennej diagnostyce ChRP [37].

Manometria

STWIERDZENIE 30. Nie zaleca się wykonywania manometrii przełyku celem diagnostyki ChRP.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 31. Manometria przełyku powinna być wykonana u chorych z ChRP kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej.

wiarygodność danych (A-C):C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Manometria klasyczna lub wysokiej rozdzielczości (high resolution manometry, HRM) nie jest badaniem diagnostycznym przydatnym do bezpośredniej diagnostyki ChRP, jednak pozwala precyzyjnie określić lokalizację LES, dzięki czemu możliwe jest dokładne ufixowanie sondy do pomiaru pH lub pH i impedancji. Ponadto, zgodnie z zaleceniami

Konsensusu z Lyonu, manometria przełykowa – zwłaszcza HRM, dostarcza dodatkowych informacji takich jak: ocena funkcji bariery połączenia żołądkowo-przełykowego, w tym jego morfologii (typy od I do III) oraz jej ciśnienia; ocena czynności motorycznej przełyku, co koreluje z klirensiem przełykowym oraz ocena perystaltyki trzonu przełyku w teście szybkich przełknięć. Manometria wysokiej rozdzielczości pomocna jest w ocenie pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP [17, 37, 103, 118-121]. Ponadto, powinna być wykonana u wszystkich chorych kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej, a także u pacjentów zgłaszających dysfagię po takiej operacji [103].

Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem.

STWIERDZENIE 32. Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem nie powinno być wykonywane w diagnostyce ChRP.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

Badanie radiologiczne przełyku z barytem nie powinno być wykonywane w celu rozpoznania ChRP [17]. Czułość badania radiologicznego z barytem w rozpoznawaniu nadżerkowego zapalenia przełyku jest bardzo niska [122]. U chorych z ChRP, w trakcie fluoroskopii można nie stwierdzić obecności refluksu kontrastu z żołądka do przełyku. Przeciwnie, refluks może wystąpić u osób zdrowych [39, 95]. Czułość i swoistość badania w rozpoznawaniu ChRP wynosi odpowiednio 67% i 47%, a obecność lub brak refluksu w trakcie badania nie jest czynnikiem predykcyjnym występowania refluksu stwierdzanego w pH i impedancji wewnątrzprzełykowej [123]. Badanie radiologiczne z kontrastem może być pomocne w diagnostyce powikłań: pierścieni i zwężeń przełyku. Badanie może być przydatne u chorych

kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej. W części przypadków pozwala doprecyzować patologie niewidoczne w badaniu endoskopowym lub stanowi uzupełnienie badania manometrycznego np. przy podejrzeniu początkowej fazy achalazji, zaburzeniach spastycznych przełyku (np. przełyk korkociągowaty, „przełyk młota pneumatycznego”), nieswoistych zaburzeniach motoryki czy podejrzeniu przepukliny okołoprzełykowej lub dużej przepukliny wślizgowej o szerokich wrotach, z przemieszonymi narządami jamy brzusznej w worku przepuklinowym.

Laryngoskopia.

STWIERDZENIE 33. Rozpoznanie refluksowego zespołu krtaniowego jako postaci pozaprzętkowej ChRP nie powinno być ustalone na podstawie wyniku laryngoskopii.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Rola laryngoskopii w ocenie objawów pozaprzętkowych ChRP jest ograniczona [17, 37, 95].

Natomiast, w ostatnich latach obserwuje się wzrost nadrozpoznawalności refluksowego zapalenia krtani. Objawy refluksu żołądkowo-przełykowego sięgającego krtani/gardła nie należą do swoistych. W przypadku podejrzenia refluksowego zapalenia krtani wykonanie laryngoskopii jest wskazane głównie w celu wykluczenia choroby nowotworowej.

Stwierdzone w trakcie laryngoskopii objawy podrażnienia gardła (m.in. zaczerwienienie, obrzęk) mogą być również wynikiem alergii, palenia, nadużywania głosu. Co więcej, w jednym z badań wykazano, iż są one obecne u ponad 80% osób bez objawów [124-126]. W jednym z badań, najczęstszymi zmianami morfologicznymi stwierdzanymi w badaniu otolaryngologicznym zarówno u pacjentów z ChRP jak i osób bez ChRP były

nieprawidłowości tylnej ściany gardła. Jedynie brukowanie tylnej ściany gardła występowało znamienne częściej u chorych z ChRP (66% vs 50%), podczas gdy nie wykazano różnic w częstości występowania innych zmian m.in. okolicy międzynaławkowej, zaczerwienienia powierzchni przyśrodkowej nalewki czy zmiany śluzówki spoidła tylnego [127]. W innych badaniach, zgodność oceny ciężkości zmian sugerujących ChRP u dzieci, pomiędzy laryngologami, była niska i nie wykazano korelacji pomiędzy skalą oceny zmian w laryngoskopii a wynikiem pomiaru pH i impedancji [128, 129]. Ponadto, wyniki oceny endoskopowej krtani różnią się w zależności od osoby wykonującej badanie, a zatem ostateczne rozpoznanie może być subiektywne i mało wiarygodne [128, 129]. Często wykonywana laryngoscopia powoduje, że u zbyt wielu pacjentów podejrzewa się zmiany spowodowane refluksem i naraża chorych na niepotrzebną dalszą diagnostykę. Według ekspertów, błędem nie jest podejrzewanie ChRP jako możliwej przyczyny choroby, lecz upieranie się przy jej rozpoznaniu mimo braku odpowiedzi na agresywne leczenie [129].

LECZENIE CHOROBY REFLUKSOWEJ RZĘŁYKU

STWIERDZENIE 34. W leczeniu ChRP zaleca się modyfikacje stylu życia obejmujące: redukcję masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłych, uniesienie wezgłowia łóżka i unikanie spożywania posiłków na minimum 3 godziny przed snem.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

STWIERDZENIE 35. IPP są obecnie najskuteczniejszą grupą leków w łagodzeniu objawów ChRP i gojeniu zmian zapalnych przełyku.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 36. IPP są bezpieczną grupą leków, której zastosowanie wiąże się z niewielkim odsetkiem działań niepożądanych.

wiarygodność danych (A-C):A

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 37. Leki blokujące receptor histaminowy H2 można zastosować w celu kontroli objawów u chorych z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii, jako terapię dodaną (szczególnie na noc) w przypadku niewystarczającej skuteczności IPP oraz jako leczenie w stopniowo zmniejszanych dawkach („step-down”), po uzyskaniu remisji objawów w wyniku stosowania IPP.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 38. Alkalia i/lub preparaty działające powierzchniowo mogą być stosowane doraźnie, w celu złagodzenia występujących okresowo objawów ChRP lub jako terapia dodana do leczenia hamującego wydzielanie kwasu (IPP lub IPP i leki blokujące receptor histaminowy H2) celem lepszej kontroli objawów.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

STWIERDZENIE 39. Nie zaleca się rutynowego stosowania leków prokinetycznych.

wiarygodność danych (A-C):B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (30%), III (10%)

STWIERDZENIE 40. *Leczenie operacyjne może być skuteczną metodą leczenia ChRP w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych. Fundoplikację można wykonać u pacjentów z patologicznym refluksem potwierdzonym w badaniu pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej (bez terapii IPP), którzy odpowiedzieli na leczenie IPP, ale nie chcą przyjmować przewlekle IPP; lub gdy występują działania niepożądane terapii IPP; albo gdy utrzymują się objawy (regurgitacje) pomimo leczenia IPP u chorego ze stwierdzonym defektem mechanicznym bariery antyrefluksowej (np. przepuklina rozworu przełykowego).*

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

STWIERDZENIE 41. *Nie zaleca się leczenia chirurgicznego u pacjentów z objawami pozaprzętkowymi ChRP, zwłaszcza izolowanymi i nieodpowiadającymi na leczenie IPP. Można je rozważyć jedynie u chorych z obiektywnie potwierdzoną ChRP, oporną na leczenie farmakologiczne.*

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Zalecenia ogólne

Większość lekarzy zaleca chorym z ChRP modyfikację stylu życia. Brak jest wystarczających dowodów, by zalecać rutynowo: zaprzestanie palenia tytoniu, abstynencję alkoholową, unikanie czekolady, kofeiny i kawy, mięty, cytrusów, ostrych przypraw i napojów gazowanych [17, 130]. Aczkolwiek, indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z

wyłączenia z diety określonych produktów. Do innych interwencji, które mogą być pomocne zalicza się: mniejsze objętości posiłków, unikanie intensywnych ćwiczeń fizycznych, skłonów tułowia, ubrań mocno uciskających w pasie, unikanie pozycji leżącej bezpośrednio po posiłku i pozycji na prawym boku, unikanie niektórych leków (metyloksantyny, nitraty, blokery kanału wapniowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, estrogeny) [131].

Wykazano, iż wzrost masy ciała zwiększa ryzyko objawów ChRP i wystąpienia powikłań tej choroby, a redukcja masy ciała wpływa na zmniejszenie objawów ChRP [10, 17, 31, 33-36, 132]. U wszystkich chorych z BMI powyżej 25 lub chorych z przyrostem masy ciała (nawet w zakresie prawidłowego BMI) zaleca się redukcję masy ciała [17]. Regularny umiarkowany wysiłek fizyczny, w tym ćwiczenia aerobowe, może być pomocny w leczeniu ChRP. W badaniach populacyjnych zaobserwowano niższą częstość występowania ChRP wśród pacjentów regularnie wykonujących ćwiczenia fizyczne. Wykazano bowiem, iż regularny wysiłek fizyczny wzmacnia mięśnie poprzecznie prążkowane przepony [133]. Badania randomizowane wykazały korzyść z uniesienia wezgłowia łóżka na czas snu: zmniejszenie objawów i mniejszą ekspozycję na kwas w przełyku, zwłaszcza u chorych z potwierdzonym refluksem nocnym [17, 134, 135]. Zaleca się również unikanie przyjmowania posiłku na minimum 3 godziny przed snem [17].

Leczenie farmakologiczne

IPP są obecnie najskuteczniejszą grupą leków w łagodzeniu objawów ChRP i gojeniu zmian zapalnych przełyku. Terapia IPP prowadzi do wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku u 72-83% pacjentów i ustąpienia zgagi u 56-77% pacjentów z zapaleniem przełyku [37]. Ryzyko nawrotu zmian zapalnych w przełyku, u chorych kontynuujących leczenie IPP wynosi 13%, a ryzyko to u pacjentów, którzy zaprzestają leczenia wynosi 72% i jest

największe w przypadku zapalenia przełyku stopnia C i D w klasyfikacji Los Angeles [136, 137].

IPP są skuteczniejsze w utrzymaniu remisji po wyleczeniu zapalenia przełyku w porównaniu do leków blokujących receptor histaminowy H₂ (91% vs 62%) [137]. Dostępne dane dotyczące stosowania IPP w prewencji gruczolaka przełyku u chorych z przełykiem Barretta są sprzeczne, aczkolwiek znaczna część badań wskazuje, że taka terapia ma właściwości protekcyjne [67, 69, 136, 138-140]. W jednym z ostatnio opublikowanych badań, analizowane parametry końcowe t.j. śmiertelność, częstość dysplazji wysokiego stopnia i gruczolaka przełyku u pacjentów z przełykiem Barretta były korzystniejsze w grupie chorych otrzymujących wysoką dawkę IPP (esomeprazol 40 mg 2 x dziennie) niż w grupie otrzymującej niską dawkę IPP (20 mg raz dziennie), stosowaną przez ponad 8 lat [139]. W przypadku w/w zdarzeń końcowych u 1270 pacjentów przyjmujących wysoką dawkę IPP vs 174 zdarzenia u 1265 pacjentów przyjmujących niską dawkę IPP; wskaźnik czasowy (time ratio, TR: 1,27; 95% CI 1,01-1,58; p=0,038)]. Ponadto, wykazano korzystny efekt chemoprewencyjny po dołączeniu kwasu acetylosalicylowego [141]. Wyniki tego badania wymagają potwierdzenia zanim zaczniemy stosować użyte w nim schematy leczenia w rutynowej praktyce klinicznej. Poza tym, odległe efekty długotrwałej terapii IPP są nadal przedmiotem badań i licznych kontrowersji. Leczenie standardową dawką IPP jest skuteczne u 37-61% pacjentów ze zgagą niezdiagnozowaną i prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP (należy pamiętać, iż w tej grupie są chorzy bez ChRP i ze zgagą czynnościową) [51]. Poprawę pod wpływem terapii IPP odczuwa 26-64% pacjentów zgłaszających regurgitację. W przypadku objawów pozaprzelykowych, zwłaszcza przy braku typowych objawów ChRP, odpowiedź na leczenie jest niska. W jednym z badań, skuteczność IPP nie była większa od ogólnych zaleceń obejmujących stosowanie m.in. diety śródziemnomorskiej i spożywanie wody o pH > 8 [142]. Opublikowana w ostatnim czasie meta-analiza wykazała, że

skuteczność IPP – definiowana jako zmniejszenie objawów laryngologicznych o 50% – była porównywalna do placebo (odpowiednio 42% i 39%); również nie było różnic w zmianach stwierdzanych w laryngoskopii [143]. Odpowiedź na leczenie IPP jest znacznie słabsza u chorych z przełykiem nadwrażliwym na refluks, a prawie brak jej u chorych ze zgagą czynnościową. Podsumowując, najlepszymi kandydatami do leczenia IPP są pacjenci z refluksowym zapaleniem przełyku lub pacjenci z prawidłowym wynikiem endoskopii i ChRP potwierdzoną w badaniach (monitorowanie pH lub pH impedancji wewnątrzprzełykowej) [37].

IPP nie wpływają na patofizjologiczny mechanizm refluksu czy liczbę refluksów, a poprzez blokowanie pomp protonowych hamują jedynie wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rekomendują jako dawki standardowe równoważne: 20 mg omeprazolu, 20 mg esomeprazolu, 30 mg lansoprazolu, 20 mg rabeprazolu i 40 mg pantoprazolu [144]. By zoptymalizować efektywność IPP, należy podawać je na 30-60 min przed posiłkiem. Upewnienie się o właściwym przyjmowaniu leku (dawka, czas przyjmowania leku, pomijanie dawek) powinno być pierwszym krokiem w ocenie efektywności leczenia, zwłaszcza u chorych zgłaszających brak poprawy. W opinii ekspertów, pomiędzy różnymi w/w lekami z grupy IPP nie istnieją większe różnice w skuteczności działania m.in. w odsetku wyleczeń zapalenia przełyku po 8 tygodniach terapii [17, 37]. Nowszy IPP – dekslanzoprazol może być przyjmowany niezależnie od posiłku, gdyż składa się dwóch rodzajów mikrogranulek uwalnianych w żołądku i w jelicie cienkim, co warunkuje dwa szczyty działania (po 1-2 godzinach i 4-5 godzinach) (Tabela 6).

Objawy niepożądane przy stosowaniu IPP zgłasza niewielka grupa pacjentów (<5%; podobnie jak po placebo) i są to najczęściej: biegunka, bóle głowy, nudności i wymioty, nadmierne oddawanie gazów. Wciąż istnieją obawy o niepożądane konsekwencje wynikające

z długotrwałego przyjmowania IPP. Choć w literaturze postuluje się związek pomiędzy przyjmowaniem IPP a szeregiem jednostek chorobowych i powikłań, należy pamiętać iż większość z badań miała charakter epidemiologiczny, retrospektywny, obserwacyjny, a czas przyjmowania IPP lub związek czasowy między IPP a wystąpieniem niepożądanego zdarzenia były trudne do określenia [136]. Generalnie, IPP traktowane są jako bezpieczna grupa leków. Wśród istotnych działań niepożądanych wymienia się dysbiozę mikrobioty jelitowej predysponującą do wzrostu częstości zakażeń *Clostridioides difficile* (OR 1,26) i SIBO (zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego) oraz zaburzenia wchłaniania i niedoboru witaminy B12 (OR 1,83), magnezu i żelaza [136, 145]. Mając na uwadze długi czas trwania terapii i potencjalne wystąpienie działań niepożądanych, aby ich uniknąć należy dążyć do stosowania IPP w najniższej dawce skutecznej i skrócenia czasu ich podawania.

U większości chorych objawy i zmiany zapalne w przełyku ustępują pod wpływem 8-12 tygodniowej terapii. Leczenie podtrzymujące jest wymagane u pacjentów z powikłaniami ChRP. Leczenie podtrzymujące w objawowej ChRP powinno być prowadzone najmniejszą skuteczną dawką. Terapię „na żądanie” lub przerywaną można rozważyć u chorych z nienadżerkową postacią choroby refluksowej, zapaleniem przełyku stopnia A lub B w klasyfikacji Los Angeles, u pacjentów w młodym wieku i bez obciążeń, u których wyeliminowano czynniki nasilające refluks [17, 30, 37, 49, 53, 136, 144, 146]. W jednym z badań wykazano, iż aż u 80% chorych z dobrze kontrolowanymi objawami w czasie przyjmowania wysokich dawek IPP, można zredukować leczenie do dawki standardowej bez istotnego nasilenia objawów [147]. Część pacjentów nie chce odstawić IPP, obawiając się nawrotu objawów. W jednym z badań, włączono terapię IPP na 8 tygodni u osób bez ChRP i dyspepsji, a następnie stosowano przez 4 tygodnie placebo lub IPP. W podgrupie pacjentów, u których odstawiono IPP, 40% zgłosiło objawy dyspeptyczne [148]. W innym badaniu, u 2/3 pacjentów u których odstawiono IPP (z uwagi na brak wskazań do ich stosowania) w ciągu 6

miesiący pojawiły się objawy ze strony GOPP; 40% z nich miało nawet stwierdzone niewielkie zmiany zapalne w przełyku [149]. Wykazano korelację objawów po odstawieniu IPP z poziomem hipergastrynemi [150]. Stopniowe odstawienie IPP zmniejsza ryzyko wystąpienia tych objawów (np. ½ dawki przez 2 tygodnie, potem odstawienie; ewentualnie stosowanie co 2 dni przed 2 tygodnie, następnie 2 razy w tygodniu przez kolejne 2 tygodnie i odstawienie) [136]. Podczas 12-miesięcznej obserwacji zaobserwowano, iż 60% pacjentów nie wymaga żadnego leczenia po stopniowym odstawieniu IPP (½ dawki standardowej przez 2 tygodnie, następnie odstawienie) [151]. Część badaczy zaleca pacjentom, by nie włączali IPP (zwłaszcza w pierwszym tygodniu po odstawieniu), gdy tylko pojawią się pierwsze oznaki nawrotu objawów [136].

Leki blokujące receptor histaminowy H₂ są grupą leków hamujących wydzielanie kwasu solnego, wykazujących niższą skuteczność od IPP, ale wyższą od placebo w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku i kontroli objawów. Leki z tej grupy można zastosować w grupie pacjentów z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii w celu kontroli objawów refluksowych. Dodanie tych leków na noc może być skuteczne u chorych z refluksem nocnym. Ponadto, u niektórych pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP, korzystne może być dołączenie leku z tej grupy na noc [37, 152]. Należy jednak pamiętać o tachyfilaksji, która pojawia się bardzo szybko (zazwyczaj po 2-4 tygodniach, a nawet w ciągu pierwszych 7 dni). Sugeruje się jednak, że długotrwały efekt leczenia kombinacją leków jest taki sam jak monoterapia IPP [53, 153] (Tabela 6).

Alkalia oraz alginiany i kwas hialuronowy w połączeniu z siarczanem chondroityny mogą być stosowane doraźnie, w celu złagodzenia występujących okresowo objawów ChRP lub jako terapia dodana do leczenia hamującego wydzielanie kwasu (IPP lub IPP i leki blokujące receptor histaminowy H₂). Główną zaletą leków zobojętniających, zawierających m.in. sole aluminium, wapnia czy magnezu jest szybkie zmniejszenie objawów, natomiast nie

zapewniają one dobrej długotrwałej kontroli objawów, wyleczenia zmian zapalnych w przełyku i nie zapobiegają powikłaniom ChRP [54] (Tabela 6). Leki z dodatkiem alginianów mogą utworzyć fizyczną barierę antyrefluksową (formowanie „tratwy”) i zwiększyć lepkość treści żołądkowej. Sugeruje się, że najbardziej przydatne są w celu neutralizacji kwaśnej kieszeni [53]. Dołączenie ich do terapii lekami hamującymi wydzielanie kwasu zwiększa skuteczność leczenia: zmniejsza nasilenie zgagi i ekspozycji na kwas w przełyku oraz może ułatwić kontrolę objawów ChRP [49, 53, 154-158].

Innym preparatem jest połączenie kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny. Mechanizm działania tego preparatu polega na tworzeniu na powierzchni błony śluzowej przełyku warstwy ochronnej. W randomizowanym badaniu, w grupie chorych z NERD terapia łączona IPP z preparatem kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny z IPP była skuteczniejsza w zmniejszeniu objawów zgagi i regurgitacji oraz wszystkich objawów ChRP w porównaniu z IPP i placebo, znamienne wpływając na poprawę jakości życia pacjentów [159]. Preparat ten może więc być dodatkową opcją w terapii dodanej [160-162].

Sukralfat ma większą skuteczność w leczeniu zmian zapalnych w przełyku od placebo, ale z uwagi na istnienie bardziej efektywnych leków hamujących wydzielanie kwasu, ma głównie zastosowanie u kobiet w ciąży [53].

Leki prokinetyczne nie powinny być rutynowo stosowane u chorych z ChRP. Z uwagi na działania niepożądane nie zaleca się stosowania w ChRP metoklopramidu i cizaprydu, pomimo ich potencjalnego wpływu na patofizjologiczne mechanizmy w ChRP w tym poprawę perystaltyki i opróżniania żołądka [163]. Lekiem potencjalnie wpływającym na poprawę opróżniania żołądka jest itopryd będący antagonistą receptora D2 [163-165]. Dołączenie tego leku może być korzystne u chorych z ChRP zgłaszających objawy dyspeptyczne [166] (Tabela 6). Istnieją pojedyncze doniesienia na temat korzystnej roli

dołączania itoprydu do terapii PPI w łagodzeniu łagodnych objawów GERD lub refluksu krtaniowo-gardłowego (laryngopharyngeal reflux, LPR) [167, 168].

Inhibitory refluksu obejmują grupę leków redukujących epizody refluksu poprzez wpływ na zmniejszenie częstości przemijających relaksacji LES. Przykładem jest baklofen, będący agonistą receptora typu B kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Lek ten zmniejsza częstość relaksacji LES, zmniejsza całkowitą liczbę refluksów, liczbę refluksów słabo kwaśnych i dwunastniczo-żołądkowo-przełykowych, zwiększa ciśnienie spoczynkowe LES i przyspiesza opróżnianie żołądkowe. Niestety baklofen ma szereg ośrodkowych działań niepożądanych (m.in. nadmierną senność, zawroty głowy, drgawki) i nie jest zarejestrowany do stosowania w ChRP [17, 53, 131, 169-172] (Tabela 6).

Rozwój nowych leków stosowanych w ChRP w ciągu ostatnich lat bardzo się zmniejszył, głównie z powodu szerokiej dostępności i dużej skuteczności IPP.

Endoskopowe leczenie zabiegowe

W ostatnich latach opracowano szereg nowych, małoinwazyjnych metod endoskopowych, mających na celu poprawę skuteczności bariery antyrefluksowej – połączenia żołądkowo-przełykowego m.in. terapia ablacyjna (antireflux ablation therapy - ARAT, zabieg Stretta) i endoskopowa fundoplikacja (MUSE). Choć wydają się być obiecujące, nadal trwają badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem, a dostępność do nich jest ograniczona [53, 131, 173-175].

Leczenie chirurgiczne

Najbardziej rozpowszechnioną metodą leczenia operacyjnego ChRP jest fundoplikacja laparoskopowa, której istotą jest wytworzenie fałdu z dna żołądka wokół przełyku. Wykonuje się pełne fundoplikacje (obejmujące cały obwód przełyku, 360°) sposobem Nissena lub fundoplikacje niekompletne: tylną sposobem Toupet (270°) lub przednią sposobem Dora lub Watsona (180°) [176-188].

W ostatnich latach spadła częstość wykonywania fundoplikacji. Częstość zabiegów w Stanach Zjednoczonych w 2013 roku była podobna do częstości sprzed dekady. Ponadto, zaobserwowano stopniowy wzrost stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego po leczeniu operacyjnym. Ogólnie, użycie IPP po fundoplikacji wzrosło z 45% w 2010 roku do 80% w 2013 roku [176]. Wyniki badań porównujących leczenie operacyjne z leczeniem farmakologicznym u chorych z ChRP są sprzeczne [177-184]. W jednym z badań, ponad 80% pacjentów z udokumentowaną ChRP pozostawała bez objawów po 10 latach obserwacji [177]. W kolejnym badaniu, 60% pacjentów nie wymagała IPP po 17 latach obserwacji [178]. W innych badaniach, 60-80% pacjentów zaczęła przyjmować ponownie IPP w ciągu kilku lat po operacji [179, 184]. Badanie LOTUS wykazało, iż zarówno leczenie hamujące wydzielanie kwasu jak i leczenie chirurgiczne umożliwiają uzyskanie remisji objawów u większości pacjentów w okresie 5-letniej obserwacji. Zgagę zgłaszał podobny odsetek pacjentów otrzymującychesomeprazol i poddanych leczeniu chirurgicznemu (odpowiednio, 16% i 8%), natomiast regurgitacje występowały znacznie rzadziej w grupie poddanej leczeniu operacyjnemu [184]. U chorych z udokumentowaną ChRP poddanych leczeniu chirurgicznemu meta-analiza obejmująca siedem badań wykazała, iż leczenie chirurgiczne było skuteczniejsze niż farmakologiczne biorąc pod uwagę złagodzenie zgagi i regurgitacji, aczkolwiek znacząca część chorych nadal wymagała leczenia farmakologicznego celem kontroli objawów. Satysfakcja z leczenia i kontroli objawów oraz jakość życia była większa u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu [180, 189, 190]. Aspekt ekonomiczny wynikający

z konieczności przewlekłego stosowania IPP może również przemawiać za leczeniem chirurgicznym. Opublikowany w 2015 roku przegląd czterech randomizowanych, kontrolowanych badań obejmujący 1160 pacjentów poddanych laparoskopowej fundoplikacji (589 pacjentów) lub leczonych IPP (571 pacjentów) wykazał, iż istnieje wciąż wiele wątpliwości. Nie pozwala to na dokładne określenie bilansu korzyści i działań niepożądanych lub powikłań fundoplikacji w porównaniu do IPP, zwłaszcza w długoterminowym okresie obserwacji [181]. Niezbędne są zatem dalsze badania uwzględniające w długim okresie obserwacji ocenę przez pacjentów: ciężkości objawów i powikłań, jakości życia, wpływu objawów na funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Większość badań dotyczących leczenia chirurgicznego u chorych z przewlekłym kaszlem, refluksem gardłowo-krtaniowym czy astmą to badania retrospektywne, bez grupy kontrolnej, obejmujące małą grupę pacjentów [191-200]. W jednym z badań porównano efekt fundoplikacji Nissena z leczeniem lekiem blokującym receptor histaminowy H₂ u chorych z ChRP i astmą obserwując po dwóch latach poprawę objawów astmy u 75% chorych leczonych operacyjnie i jedynie u 9% chorych leczonych farmakologicznie [191]. Pomimo obiecujących obserwacji, większość chirurgów nie zaleca leczenia operacyjnego u chorych z objawami pozaprzętkowymi bez współistniejących typowych objawów ChRP, z uwagi na brak wystarczających danych pochodzących z randomizowanych badań [17, 45]. W dodatku, w porównaniu do objawów typowych, objawy pozaprzętkowe odpowiadają gorzej na leczenie chirurgiczne, a najlepszym predyktorem poprawy po operacji jest wcześniejsza dobra odpowiedź na leczenie IPP [197, 199]. W rocznej obserwacji, leczenie operacyjne w przypadku objawów laryngologicznych opornych na leczenie IPP nie ma przewagi nad kontynuacją leczenia IPP, a poprawę objawów podało jedynie 10% pacjentów po leczeniu operacyjnym i 7% pacjentów leczonych IPP [200].

Po operacji antyrefluksowej około 50-93% pacjentów zgłasza: niemożność odbijania i wymiotowania, wzdęcie brzucha, nadmierne oddawanie gazów; 10-50% pacjentów zgłasza dysfagię, a 18-33% biegunkę [183, 184, 186, 201, 202]. We wspomnianym powyżej badaniu LOTUS, porównującym farmakologiczne i chirurgiczne leczenie ChRP, po leczeniu operacyjnym znacznie częściej występowało odbijanie (40% vs 28%), wzdęcie (57% i 40%) i dysfagia (11% vs 5%) [184]. Leczenie operacyjne wiąże się z ryzykiem zgonu i powikłań w okresie okołoperacyjnym, aczkolwiek zabieg laparoskopowy znacznie zmniejsza to ryzyko. Reoperacje wykonuje się u 5,2% chorych po 5 latach i 6,9% chorych po 10 latach od zabiegu [183, 184, 186, 201, 202]. Porównując różne sposoby zabiegu, fundoplikacja sposobem Nissena wiąże się z wyższą, lecz nie znamioną statystycznie, częstością dysfagii w porównaniu do fundoplikacji przedniej; po tej ostatniej obserwowano częściej reoperacje [188]. Analizując niekompletne fundoplikacje, przednia i tylna fundoplikacja dawała podobne wyniki biorąc pod uwagę kontrolę objawów, częstości dysfagii i satysfakcji z zabiegu [203]. W innym badaniu wykazano, że większą skuteczność ma zabieg z dostępu tylnego niż przedniego, biorąc pod uwagę obserwowaną po zabiegu m.in. mniejszą częstość zgagi, częstość reoperacji i konieczność stosowania IPP [204]. U chorych z przepukliną rozworu przełykowego, fundoplikacja sposobem Nissena daje zdecydowanie lepsze wyniki do niekompletnych fundoplikacji. Warunkiem powodzenia zabiegu jest właściwa kwalifikacja chorych i wykonanie zabiegu w ośrodku referencyjnym. Leczenie operacyjne może przynieść korzyść w starannie dobranej grupie chorych. U wszystkich pacjentów należy wykonać m.in. endoskopię, ambulatoryjny pomiar pH lub pH i impedancji oraz manometrię przełyku [17, 45, 47, 51, 95, 131, 132, 205]. Względny przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego są starszy wiek, ciężkie choroby współistniejące, znaczne zaburzenia motoryki przełyku. Najlepszymi czynnikami predykcyjnymi dobrej odpowiedzi na leczenie operacyjne są: udokumentowana ChRP

(nieprawidłowa ekspozycja przełyku na kwas, brak zaburzeń motoryki przełyku), dobra odpowiedź na IPP, typowe objawy, obecność przepukliny rozworu przełykowego [17, 45, 48, 51, 95, 114, 205, 206].

Leczenie operacyjne może być zatem rozważane u pacjentów z typowymi objawami, którzy dobrze odpowiadają na leczenie IPP, ale nie tolerują tego leczenia, występują działania niepożądane lub nie akceptują długotrwałej terapii IPP. Leczenie operacyjne może być również wskazane u chorych z brakiem dostatecznego efektu IPP pod warunkiem obiektywnego potwierdzenia ChRP i wykluczenia m.in. zgagi czynnościowej. Całkowity brak odpowiedzi na zahamowanie wydzielania kwasu solnego powinien wzbudzać wątpliwości co do poprawności rozpoznania ChRP, a u chorych z tzw. oporną na terapię postacią ChRP, u których rozważa się leczenie chirurgiczne, konieczna jest pełna ocena z monitorowaniem pH i impedancji lub ewentualnie pH w przełyku oraz ustaleniem korelacji objawów z jego wartościami [17, 18, 51, 53, 95, 103, 131, 132, 207-210]. Dużą wartość kompleksowej diagnostyki przedoperacyjnej u chorych z ChRP oporną na leczenie ukazuje ostatnio opublikowane badanie porównujące skuteczność terapii farmakologicznej i chirurgicznej [211]. Do badania wyjściowo kwalifikowano pacjentów z objawami utrzymującymi się pomimo terapii IPP. Dalsza diagnostyka obejmowała endoskopię, biopsję błony śluzowej przełyku, manometrię oraz pomiar pH i impedancji wewnątrzprzełykowej. Ostatecznie, 78 chorych zrandomizowano do grupy leczonej farmakologicznie lub poddanej fundoplikacji Nissena. Po roku obserwacji, leczenie chirurgicznie było skuteczniejsze (67% pacjentów z poprawą dolegliwości), w porównaniu do leczenia farmakologicznego (zmniejszenie dolegliwości u 28% pacjentów otrzymujących omeprazol z baklofenem i ew. dezipraminą oraz u 12% pacjentów otrzymujących omeprazol z placebo). Badanie to wykazało, iż pacjenci ze zgagą spowodowaną refluksem, utrzymującą się pomimo leczenia IPP, stanowią niewielką podgrupę chorych wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na IPP. Ich identyfikacja, która jest

możliwa jedynie poprzez kompleksową diagnostykę jest niezbędna w trakcie kwalifikacji do leczenia operacyjnego, ponieważ ta ściśle wyselekcjonowana podgrupa chorych może odnieść korzyść z fundoplikacji.

Leczenie operacyjne należy rozważyć u objawowych chorych (np. uporczywe regurgitacje) z dużą przepukliną rozworu przełykowego. U pacjentów otyłych z ChRP, preferowaną opcją leczenia jest zabieg bariatryczny [17, 49, 53, 95, 131, 210, 212]. W przypadku występowania uciążliwych objawów ChRP u chorych z otyłością olbrzymią lub utrzymywania się objawów po zastosowanej fundoplikacji należy rozważyć zabieg bariatryczny Roux-en-Y gastric bypass [212] (Tabela 7).

Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) sugerują, by unikać leczenia operacyjnego w przypadku objawów pozaprzętkowych [17]. Leczenie chirurgiczne nie powinno być oferowane u pacjentów z pozaprzętkowymi objawami ChRP nie odpowiadającymi na leczenie IPP [17, 45, 49, 53, 95]. Można je rozważyć u chorych z obiektywnie potwierdzoną ChRP, oporną na leczenie farmakologiczne po uwzględnieniu innych, niezwiązanych z ChRP, przyczyn dolegliwości [46]. Wytyczne postępowania w przewlekłym kaszlu również nie zalecają leczenia operacyjnego u pacjentów z przewlekłym kaszlem i prawidłowym wynikiem pomiaru pH wewnątrzprzełykowego lub z zaburzeniami motoryki przełyku [45]. Sugeruje się, iż leczenie operacyjne można rozważyć jedynie u chorych z przewlekłym kaszlem i potwierdzoną nieprawidłową ekspozycją na kwas, lecz prawidłową motoryką przełyku [45] (Tabela 7).

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE W CHOROBIE REFLUKSOWEJ PRZĘTKU

Typowy zespół refluksowy

STWIERDZENIE 42. Obecność typowego zespołu objawów ChRP jest wskazaniem do włączenia empirycznej terapii IPP.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 43. Leczenie empiryczne IPP przez 8 tygodni jest zalecane w celu ustąpienia objawów.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 44. Leczenie empiryczne IPP rozpoczyna się w dawce standardowej, stosowanej raz dziennie.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 45. Dla uzyskania optymalnego hamowania wydzielania kwasu solnego klasyczne leki z grupy IPP podaje się 30-60 min przed posiłkami.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 46. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem IPP jest zalecane u chorych z nawrotem objawów po odstawieniu IPP. Leczenie to powinno być prowadzone najmniejszą skuteczną dawką, codziennie, „na żądanie” lub w sposób przerywany.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 47. Terapię IPP „na żądanie” lub „przerywaną” można rozważyć u chorych z nienadżerkową i niepowikłaną postacią ChRP oraz u pacjentów z reflukсовym zapaleniem przełyku stopnia A w klasyfikacji Los Angeles, w młodym wieku, u których wyeliminowano inne potencjalne czynniki nasilające refluks.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

STWIERDZENIE 48. W terapii podtrzymującej, u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii, w celu kontroli objawów można zastosować leki blokujące receptor histaminowy H₂ oraz rozważyć zastosowanie alkaliów i/lub preparatów działających powierzchniowo.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 49. W sytuacji braku lub częściowej odpowiedzi na IPP podawany raz dziennie, należy zastosować IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez 8 tygodni. Alternatywnie, można zastosować inny preparat IPP i/lub dołączyć preparat z innej grupy (terapia dodana): leki blokujące receptor histaminowy H₂, alkalia i/lub preparaty działające powierzchniowo.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (30%), III (10%)

W przypadku występowania dokuczliwych objawów typowych (zgaga, regurgitacje) i braku objawów alarmowych można rozpoznać ChRP i włączyć leczenie empiryczne IPP w dawce standardowej stosowanej raz dziennie przez 8 tygodni (Rycina 2). Klasyczne IPP są podawane na 30-60 minut przed posiłkami, z reguły przed pierwszym posiłkiem w ciągu dnia celem uzyskania optymalnego hamowania wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości jak również gojenie się zmian zapalnych w przełyku obserwuje się w ciągu 8 tygodni leczenia IPP. U chorych, u których objawy zmniejszyły się lub występują sporadycznie można podjąć próbę zastosowania alkaliów, alginianów, leku blokującego receptor histaminowy H2 lub preparatu kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny.

Po uzyskaniu poprawy należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką. U osób bez powikłań ChRP skuteczna może być terapia „na żądanie” lub przerywana. Wykazano, że dawkowanie IPP 2 x dziennie pozwala na szybsze zahamowanie wydzielania kwasu solnego niż dawkowanie 1x dziennie [213].

W sytuacji, gdy leczenie standardową dawką IPP nie przyniosło zadowalającej poprawy należy omówić z pacjentem sposób przyjmowania leku (np. pomijanie dawek, czas przyjmowania leku), styl życia. Jest to pierwszy i najważniejszy krok w optymalizacji leczenia. Nie przestrzeganie zaleceń może dotyczyć nawet do 45% chorych. Właściwy czas przyjmowania dawek zgłasza 2/3 chorych jeśli lek został zlecony przez gastroenterologa, ale tylko około 1/3 chorych jeśli leki zostały zakupione bez recepty [37]. Przy braku poprawy po leczeniu IPP w dawce standardowej raz dziennie należy leczenie zmodyfikować – dołączyć lek blokujący receptor histaminowy H2 i/lub alkalia, alginiany, preparat kwasu hialuronowego z dodatkiem siarczanu chondroityny. Można także zastosować IPP w dawce standardowej 2 razy dziennie lub zamienić dotychczasowy IPP na inny preparat oraz podjąć próbę leczenia itoprydem. Zastosowane dodatkowo dawki popołudniowej IPP (np. 20 mg

esomeprazolu przed śniadaniem i kolacją vs 40 mg esomepreazolu przed śniadaniem) może poprawić kontrolę pH wewnątrzżołądkowego, aczkolwiek nie wiadomo czy poprawa pH wewnątrzżołądkowego koreluje z objawami [37]. Choć nie istnieją istotne różnice między poszczególnymi preparatami IPP, zamiana na inny IPP może być pomocna u niektórych pacjentów. W jednym z badań, liczba dni wolnych od zgagi była podobna u pacjentów w trakcie leczenia lansoprazolem (30 mg) dwa razy dziennie i w trakcie późniejszego leczenia esomeprazolem (40 mg) raz dziennie [214]. W kolejnym badaniu, u 88% pacjentów otrzymujących IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie skuteczna była zamiana na dekslanzoprazol (30mg) raz dziennie [215]. Dołączenie dawki popołudniowej IPP nie tylko zwiększa częstość wyleczenia zmian zapalnych w przełyku, ale zwiększa odsetek ustąpienia zgagi o około 22-26% [51].

Przy braku poprawy pomimo leczenia IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie mówimy o ChRP odpornej na leczenie, co nakazuje weryfikację naszego leczenia i dalszą diagnostykę.

Choroba refluksowa oporna na leczenie

STWIERDZENIE 50.

W przypadku braku poprawy objawów po 8 tygodniach terapii IPP w dawce standardowej, stosowanej dwa razy dziennie, należy rozważyć istnienie ChRP odpornej na leczenie.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 51. Pierwszym krokiem w postępowaniu z pacjentem z podejrzeniem ChRP odpornej na leczenie jest ponowna analiza objawów i upewnienie się o prawidłowym przyjmowaniu leku przez pacjenta.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (90%), III (10%)

STWIERDZENIE 52. Diagnostyka ChRP odpornej na leczenie obejmuje wykonanie endoskopii GOPP, ambulatoryjnego pomiaru pH i impedancji oraz manometrii przełyku.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

STWIERDZENIE 53. Zgaga czynnościowa i nadwrażliwy przełyk są istotnymi przyczynami braku odpowiedzi na leczenie IPP.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (60%), II (40%)

Określenie ChRP oporna na leczenie oznacza brak poprawy objawów po leczeniu IPP – najczęściej przyjmuje się definicję braku poprawy po leczeniu IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez okres 8 tygodni. Problem ten dotyczy około 30% pacjentów i jest związany ze znacznym obniżeniem jakości ich życia. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie IPP jest większe w przypadku objawów nietypowych niż typowych. Grupa pacjentów z ChRP oporną na leczenie jest heterogeniczna, gdyż brak efektu terapii jest różnie przez chorych definiowany. Każdy pacjent zgłaszający się z powodu utrzymujących się dokuczliwych objawów pomimo terapii IPP wymaga dalszej diagnostyki, gdyż nie u każdego chorego ChRP będzie przyczyną objawów [17, 51, 53, 93, 95, 216-219].

Wśród przyczyn braku odpowiedzi na IPP, w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę nieprzestrzeganie przez pacjentów zasad przyjmowania leku. Innymi przyczynami są: błędne rozpoznanie ChRP, obecność refluku niekwaśnego, zaburzenia motoryki przełyku, dysfunkcja LES, zmniejszona odporność śluzówki przełyku na działanie refluku, zaburzenia opróżniania żołądka, refluks żółciowy. Należy również pamiętać o zgadze czynnościowej i nadwrażliwym przełyku, których rozpoznanie uwzględniające pełną diagnostykę GOPP jest omówione w Kryteriach Rzymskich IV [17, 51, 53, 96, 131, 216-219].

U wszystkich pacjentów z objawami typowymi i/lub dyspeptycznymi należy wykonać endoskopię GOPP, o ile wcześniej jej nie wykonano, w celu wykluczenia innych przyczyn dolegliwości. U chorych zgłaszających objawy pozaprzelykowe należy wykonać diagnostykę laryngologiczną, pulmonologiczną, alergologiczną.

Negatywne wyniki powyższych badań stanowią wskazanie do wykonania badań czynnościowych przełyku: ambulatoryjnego monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej oraz manometrii. Jeśli monitorowanie pH i impedancji wykonano w trakcie leczenia IPP, tylko u niewielkiej grupy pacjentów (ok. 16%) przyczyną objawów może być utrzymujący się nadal refluks kwaśny. Wówczas, w pierwszej kolejności należy zmodyfikować dotychczasowe leczenie. Reflaks niekwaśny jest przyczyną typowych objawów u około 37-57% pacjentów z ChRP oporną na leczenie [51, 131, 136, 144, 215-220]. U znacznej części chorych (około połowa) wynik badania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej wyklucza ChRP jako przyczynę objawów i można odstawić IPP. Sposób wykonania badania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej – w trakcie leczenia IPP lub po jego odstawieniu zależy głównie od zgłaszanych objawów i prawdopodobieństwa ChRP, co umówiono powyżej [17, 49, 51, 53, 95, 131, 144, 216-220]. Brak poprawy po IPP stanowi wskazanie do wykonania manometrii przełyku w celu wykluczenia zaburzeń motoryki przełyku m.in. achalazji [118-121].

U chorych z prawidłowym wynikiem gastrokopii i manometrii, w oparciu o badanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej bez leczenia IPP, zgagę czynnościową stwierdza się u 21-24% chorych, a nadwrażliwy przełyk u 14-36% pacjentów. Wśród chorych z objawami pomimo terapii IPP stosowanej w dawce standardowej dwa razy dziennie, zgaga czynnościowa występuje u 29-39% pacjentów, a nadwrażliwy przełyk u 28-36% pacjentów. Do rozpoznania tych chorych zgodnie z Kryteriami Rzymskimi IV niezbędne jest wykluczenie innych przyczyn dolegliwości co obejmuje wykonanie endoskopii z biopsją z przełyku, manometrii i pomiaru pH lub pH i impedancji w przełyku (bez leczenia IPP). Identyfikacja tych chorych ma ogromne znaczenie w dalszym postępowaniu leczniczym [53, 96, 220, 221]. Leki z grupy IPP nie są skuteczne u pacjentów ze zgagą czynnościową. Nie powinno się również zalecać w tej grupie chorych operacji antyrefluksowych [221]. W terapii pacjentów ze zgagą czynnościową i nadwrażliwym przełykiem pomocne mogą być neuromodulatory t.j. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, trazodon, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i adrenaliny [53, 221]. W jednym z badań, dołączenie leku blokującego receptor histaminowy H₂ – ranitydyny (150 mg) zmniejszyło nadwrażliwość przełyku na infuzję kwasu, w porównaniu do placebo [222]. W innym badaniu, citalopram (20 mg) stosowany przez 6 miesięcy istotnie zmniejszył objawy, w porównaniu do placebo [213]. Z innych, pomocnych metod opisanych w literaturze, należy wymienić akupunkturę i techniki oddychania przeponowego [221, 214, 225].

Zespoły pozaprzelykowe

STWIERDZENIE 54. Z uwagi na wieloczynnikową etiologię objawów pozaprzelykowych, w tych przypadkach niezbędna jest ocena laryngologiczna, pulmonologiczna/alergologiczna.

Najlepiej, gdy diagnostyka przyczyn objawów pozaprzelykowych będzie wykonana przed oceną gastroenterologiczną.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 55. Leczenie empiryczne IPP (dawka standardowa 2 x dziennie) można rozpocząć u chorych z objawami pozaprzelykowymi z współistniejącymi typowymi objawami ChRP. Leczenie to powinno być stosowane przez 8-12 tygodni.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 56. U chorych z poprawą objawów po leczeniu IPP, terapię należy kontynuować najmniejszą dawką skuteczną. Brak poprawy po IPP nakazuje dalszą diagnostykę.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 57. Leczenia empirycznego IPP nie należy włączać u chorych zgłaszających wyłącznie objawy pozaprzelykowe. W tych przypadkach niezbędna jest w pierwszej kolejności kompleksowa ocena laryngologiczna, pulmonologiczna/alergologiczna (jeśli nie było jej wcześniej) oraz wykonanie wewnątrzprzelykowego monitorowania pH i impedancji lub pH (przed włączeniem IPP) w celu potwierdzenia lub wykluczenia ChRP.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

W przypadku chorych z objawami pozaprzelykowymi, rolą gastroenterologa jest ocena czy ChRP może przyczyniać się do ich występowania. Ponieważ etiologia tych objawów jest wieloczynnikowa, ocena przez laryngologa, pulmonologa czy alergologa ma kluczowe znaczenie i często powinna być wykonana przed oceną gastroenterologiczną [17, 46, 95]. Podobnie, wytyczne z 2016 roku dotyczące postępowania w przewlekłym kaszlu zalecają uwzględnienie innych niż ChRP, możliwych przyczyn kaszlu [45]. Brak jest pojedynczego testu pozwalającego dokładnie ocenić ChRP u pacjentów z objawami pozaprzelykowymi. Z tego względu, ocena musi być kompleksowa i uwzględniać objawy, odpowiedź na leczenie i wyniki badań [95].

Wytyczne ACG z 2013 i AGA z 2018 roku zalecają włączenie leczenia empirycznego IPP w przypadku współwystępowania objawów typowych ChRP [17, 46]. Zaleca się zastosowanie IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez 8-12 tygodni [17] (Rycina 4). Wytyczne z 2016 roku poświęcone postępowaniu w przypadku przewlekłego kaszlu podkreślają, iż większość objawów typowych ustępuje w ciągu 4-8 tygodni leczenia IPP, natomiast kaszel może wymagać dłuższej terapii – do 3 miesięcy [45]. U chorych, u których zastosowane leczenie IPP przyniosło poprawę, należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką. Można również rozważyć dołączenie do IPP alginianów lub preparatu kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny. Przy braku poprawy, należy ocenić prawdopodobieństwo ChRP, uwzględnić diagnostykę innych przyczyn objawów. Badanie pH i impedancji wewnątrzprzelykowej w trakcie leczenia IPP można rozważyć u chorych z dużym prawdopodobieństwem ChRP (wykazane endoskopowo zapalenie przelyku lub przelyk Barretta, nieprawidłowy wynik pomiaru pH). Monitorowanie pH i impedancji lub pH bez leczenia IPP należy wykonać u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem ChRP. Pomocna w ocenie prawdopodobieństwa ChRP jest skala HAs-BEER obejmująca występowanie następujących objawów: kaszel/chrypka (0 pkt), zgaga (1 pkt), astma (1 pkt) i

BMI > 25 (1 pkt). Niskie prawdopodobieństwo ChRP to wynik ≤ 2 pkt, wysokie prawdopodobieństwo to wynik = 3 pkt (Rycina 3) [226]. Przy braku odpowiedzi na IPP oraz prawidłowym wyniku monitorowania pH (bez terapii IPP) lub pH i impedancji (w trakcie terapii IPP), znacząco spada prawdopodobieństwo, że refluks jest czynnikiem przyczyniającym się do występowania objawów pozaprzelykowych [45, 46, 95].

Należy również dodać, iż w ostatnio opublikowanym badaniu zasugerowano korzystny efekt modyfikacji diety w terapii objawów pozaprzelykowych [227].

Ból w klatce piersiowej

STWIERDZENIE 58. W przypadku bólu w klatce piersiowej należy w pierwszej kolejności wykluczyć jego przyczyny kardiologiczne. Przed włączeniem leczenia IPP należy przeprowadzić diagnostykę: endoskopię GOPP, ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji wewnątrzprzelykowej oraz manometrię przetyku.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (20%), III (10%)

STWIERDZENIE 59. U chorych z bólem w klatce piersiowej i potwierdzoną ChRP należy włączyć leczenie IPP.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

STWIERDZENIE 60. U chorych z bólem w klatce piersiowej, z brakiem lub częściową odpowiedzią na leczenie IPP można rozważyć dołączenie modulatorów bólu.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (50%), II (50%)

W przypadku zespołu bólu w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny kardiologiczne. Ból może współwystępować z objawami typowymi lub być dominującym objawem ChRP. Innymi przyczynami bólu, związanymi z przewodem pokarmowym mogą być m.in: zaburzenia motoryki przełyku, czynnościowy ból w klatce piersiowej, eozynofilowe zapalenie przełyku. Jeśli ból w klatce piersiowej nie jest związany z ChRP, to prawdopodobieństwo jego złagodzenia po leczeniu IPP jest małe. Z tego względu, przed włączeniem leczenia należy przeprowadzić diagnostykę obejmującą endoskopię GOPP, ambulatoryjny pomiar pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej oraz manometrię przełyku [17]. Po potwierdzeniu ChRP, należy włączyć IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie na okres 4 tygodni i ocenić efekt leczenia. Przy braku dostatecznej poprawy należy zmodyfikować leczenie i/lub przeprowadzić dalsze badania diagnostyczne [17]. U chorych z ChRP i bólem w klatce piersiowej można rozważyć dołączenie neuromodulatorów, np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [228].

Dysfagia

STWIERDZENIE 61. Obecność dysfagii jest wskazaniem do wykonania endoskopii z biopsją w trybie pilnym w celu wykluczenia nowotworu, powikłań ChRP i eozynofilowego zapalenia przełyku.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Występowanie dysfagii jest wskazaniem do endoskopii w celu wykluczenia zmian organicznych, m.in. wykluczenia nowotworu i powikłań ChRP. U chorych z zapaleniem przełyku, pod wpływem leczenia IPP dysfagia ustępuje w 83% przypadków [47]. Przy braku zmian w przełyku należy pobrać wycinki z błony śluzowej przełyku (z dystalnej i proksymalnej części przełyku w celu wykluczenia eozynofilowego zapalenia przełyku [17, 38, 39, 229]. Kolejnym krokiem diagnostycznym powinno być wykonanie manometrii przełyku. Wykonanie badania radiologicznego przełyku z kontrastem może być rozważone w przypadku braku możliwości wykonania endoskopii lub w celu oceny rozległości zmian organicznych [103]. W ocenie pacjentów z dysfagią po operacji antyrefluksowej może być pomocna manometria wysokiej rozdzielczości [103].

Odbijanie

STWIERDZENIE 62. Odbijanie może być objawem towarzyszącym ChRP, ale również może wynikać z zaburzeń czynnościowych i behawioralnych.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (70%), II (30%)

Nadmierne odbijanie może być objawem towarzyszącym ChRP. Może również towarzyszyć zaburzeniom czynnościowym t.j. dyspepsja czynnościowa i zespół przeżuwania lub wynikać z zaburzeń behawioralnych [95, 96]. Kryteria Rzymskie IV wyodrębniają grupę zaburzeń odbijania z podziałem na odbijania nadżołądkowe i żołądkowe [96]. Leczenie hamujące wydzielanie kwasu ma minimalny wpływ lub brak wpływu na odbijanie, poza osłabieniem uczucia kwaśnego smaku, towarzyszącej zgagi lub bólu w klatce piersiowej, które mogą wynikać z przemijających relaksacji LES. Zaburzenia czynnościowe należy uwzględnić

zwłaszcza przy braku innych objawów ChRP i braku poprawy po leczeniu IPP. W diagnostyce nadmiernego odbijania pomocne mogą być manometria z impedancją i monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej, w celu oceny związku z refluksem oraz zróżnicowania odbijań nadżołądkowych i żołądkowych. Chorzy z odbijaniami nadżołądkowymi mogą odnieść korzyść z terapii behawioralnej i terapii mowy. Chorzy z odbijaniami żołądkowymi i cechami ChRP w badaniu pH i impedancji, odniosą korzyść z leczenia hamującego wydzielanie kwasu, a chorzy bez ChRP – głównie z inhibitorów refluksu (np. baklofen). W tej grupie chorych należy również uwzględnić rolę nadwrażliwości trzewnej w patogenezie odbijań i rozważyć dołączenie neuromodulatorów lub terapii behawioralnej [95, 96, 230].

Postępowanie w ChRP w ciąży

STWIERDZENIE 63. W przypadku ChRP u kobiet w ciąży zaleca się modyfikację stylu życia i diety. Leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone w najmniejszych skutecznych dawkach i przez najkrótszy czas. Lekami preferowanymi są preparaty zawierające alginiany i sukralfat. W przypadku nasilonych objawów, można zastosować IPP.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Wśród kobiet w ciąży, zgagę zgłasza około 22% w I trymestrze, 39% w II trymestrze i 72% w III trymestrze, ale tylko u 14% kobiet zgaga występowała przed ciążą [231]. Występowanie zgagi przed ciążą jest czynnikiem ryzyka objawów w czasie ciąży. Zgaga ulega nasileniu w okresie ciąży i najczęściej zmniejsza się po porodzie [232]. Czynnikiem zwiększającym

ryzyko utrzymywania się zgagi w ciągu 1 roku po porodzie były częste objawy ChRP i przyrost masy ciała w ciąży [233]. Wiek matki jest negatywnie skorelowany z ryzykiem ChRP. Rozpoznanie ChRP w okresie ciąży powinno opierać się o analizę objawów; u większości pacjentek dodatkowa diagnostyka nie jest wymagana. W przypadku istotnych wskazań do endoskopii, badanie należy wykonać najlepiej po I trymestrze [49].

W leczeniu zaleca się modyfikację stylu życia i diety w tym: posiłki częste i w małych objętościach, ostatni posiłek minimum 3 godziny przed snem, uniesienie wezglowia łóżka w trakcie snu. Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane w jak najmniejszych dawkach skutecznych przez jak najkrótszy czas. Do leczenia najczęściej włączane są alkalia oraz leki osłaniające – alginiany i sukralfat (kategoria B wg FDA). Większość alkaliów zawierających wapń, magnez lub glin jest bezpieczna w ciąży. Należy jednak unikać długotrwałego stosowania lub wysokich dawek preparatów z trójkrzemianem magnezu lub wodorowęglanem sodu [49, 234]. W przypadku łagodnych objawów można zastosować ranitydynę (kategoria B wg FDA). Dane dotyczące innych leków blokujących receptor histaminowy H₂ są ograniczone, ale prawdopodobnie są one również bezpieczne. W przypadku cięższych objawów można włączyć IPP. Najwięcej obserwacji dotyczy omeprazolu (kategoria C wg FDA), choć inne IPP wydają się również bezpieczne w ciąży [49, 234-237] (Rycina 4). Należy mieć na uwadze opublikowany w ostatnim czasie przegląd systematyczny z meta-analizą dotyczący bezpieczeństwa leków w ciąży [238]. Analizie poddano 26 badań obserwacyjnych (20 kohortowych, 6 kliniczno-kontrolnych), spośród których 19 oceniało IPP, a 12 leki blokujące receptor histaminowy H₂. Stosowanie IPP było skojarzone ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych (OR 1,28), szczególnie w badaniach kliniczno-kontrolnych (OR 2,04). Natomiast, nie stwierdzono związku pomiędzy lekami blokującymi receptor histaminowy H₂ a występowaniem wad wrodzonych. Nie wykazano istotnego związku stosowania IPP z poronieniami, przedwczesnymi porodami i niską masą

urodzeniową. Stosowanie leku blokującego receptor histaminowy H₂ wydaje się być związane z ryzykiem porodu przedwczesnego (OR 1,25). Autorzy podkreślają, iż ograniczeniem tej analizy była jednak heterogeniczność badań i ryzyko błędu selekcji, a dostępne dane były niewystarczające do precyzyjnego oszacowania określonych wad i leków.

Powikłania choroby refluksowej przełyku

STWIERDZENIE 64. W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku stosujemy IPP w dawce standardowej przyjmowanej raz dziennie przez 8 tygodni. Chorzy z refluksowym zapaleniem przełyku stopnia C i D w klasyfikacji Los Angeles oraz ze zwężeniem przełyku wymagają terapii podtrzymującej.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (10%), III (10%)

W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku stosujemy IPP w dawce standardowej przyjmowanej raz dziennie przez 8 tygodni [49, 144, 239]. Pacjenci z zapaleniem przełyku stopnia C i D wymagają przewlekłego leczenia podtrzymującego IPP, z uwagi na duże ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu leku [17, 48, 49, 136, 144].

Przewlekłe leczenie IPP zalecane jest również u pacjentów ze zwężeniem przełyku w przebiegu ChRP, w celu zmniejszenia objawów dysfagii i liczby zabiegów endoskopowego rozszerzania [17]. Należy również rozważyć wskazania do leczenia operacyjnego.

Leczenie przełyku Barretta

STWIERDZENIE 65. Przewlekłe stosowanie IPP u bezobjawowych chorych z przełykiem Barretta, choć jest przedmiotem dyskusji, jest przez większość ekspertów zalecane-

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 66. U chorych z przełykiem Barretta oraz objawami ChRP i/lub zapaleniem przełyku zaleca się leczenie IPP w dawkach wystarczających do kontroli objawów ChRP i wygojenia zmian zapalnych.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

STWIERDZENIE 67.

U chorych z przełykiem Barretta i bez objawów ChRP zaleca się leczenie IPP w dawce standardowej 1 raz na dobę.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

U osób z przełykiem Barretta i objawami ChRP zaleca się leczenie IPP w celu kontroli tych objawów. Przewlekłe leczenie IPP u bezobjawowych chorych z przełykiem Barretta, choć jest przedmiotem dyskusji, jest zalecane w większości wytycznych [17, 67, 70, 136, 138, 141, 240].

STWIERDZENIE 68. Leczenie endoskopowe przełyku Barretta powinno być prowadzone w ośrodku eksperckim, specjalizującym się w tym zakresie.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Podobnie jak nadzór w wybranych przypadkach, leczenie endoskopowe przełyku Barretta powinno być prowadzone w ośrodkach eksperckich [71, 85].

STWIERDZENIE 69. Nie należy stosować zabiegów resekcji endoskopowej i/lub terapii ablacyjnej w przełyku Barretta bez dysplazji.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

W PB bez dysplazji ryzyko progresji do raka jest niskie [241]. Ze względu na wysokie koszty zapobiegania progresji do raka, ryzyko powikłań leczenia endoskopowego oraz brak możliwości rezygnacji z prowadzenia nadzoru, nie zaleca się leczenia endoskopowego w PB bez dysplazji [70, 71, 242].

STWIERDZENIE 70. Wszystkie widoczne zmiany ogniskowe, niezależnie od stopnia neoplazji, powinny być usunięte endoskopowo (najlepiej techniką EMR) dla uzyskania odpowiedniej oceny histopatologicznej.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (100%)

Tylko usunięcie zmiany ogniskowej w całości umożliwia odpowiednią ocenę histopatologiczną [243, 244]. Zarówno technika mukozektomii (endoscopic mucosal resection, EMR) jak i dyssekcji podśluzówkowej są podobnie skuteczne, ale wykonanie EMR jest zdecydowanie łatwiejsze i obciążone mniejszym ryzykiem powikłań [245-247]. Ten tryb postępowania dotyczy jedynie zmian ogniskowych, które w ocenie wizualnej sprawiają wrażenie zmian powierzchniowych i mogą być w całości usunięte endoskopowo.

STWIERDZENIE 71. Leczenie endoskopowe gruczolakoraka przełyku w stopniu T1a, spełniające kryteria doszczętności onkologicznej, uznaje się za leczenie z wyboru.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (100%)

STWIERDZENIE 72. Leczenie endoskopowe gruczolakoraka przełyku w stopniu T1b(sm1), spełniające kryteria doszczętności onkologicznej, może być rozważone jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego.

wiarygodność danych (A-C): C

poziom poparcia (I-V): I (90%), II (10%)

Za leczenie doszczętne onkologicznie uznaje się spełnienie poniższych warunków w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego:

- usunięcie zmiany w całości (R0); przy zastosowaniu techniki EMR z wieloma opaskami dla zmian o dużej średnicy dopuszcza się naciek w marginesie poziomym, natomiast nie może być nacieku w marginesie pionowym (VMO); w tym przypadku resekcję określa się jako RX (doszczętność resekcji niemożliwa do oceny),

-różnicowanie raka dobre lub pośrednie (G1 lub G2),

-brak nacieku naczyń krwionośnych (V0) i limfatycznych (L0).

W przypadku gruczolakoraków w stopniu T1b, głębokość nacieku w błonie podśluzowej nie może przekraczać 500 µm, tj. musi być ograniczona do warstwy sm1. W takich przypadkach ryzyko rozsiewu raka do węzłów chłonnych nie przekracza 2%, czyli może być akceptowalne jako alternatywa dla wykonania chirurgicznej ezofagektomii [70, 71, 245, 248, 249].

STWIERDZENIE 73. Przetyk Barretta z przetrwałą (w dwu kolejnych badaniach) dysplazją (niskiego lub wysokiego stopnia) niewidoczną makroskopowo (rozpoznaną w biopsjach losowych) powinien być poddany leczeniu ablacyjnemu.

wiarygodność danych (A-C): B

poziom poparcia (I-V): I (100%)

STWIERDZENIE 74. Po endoskopowym usunięciu widocznych zmian ogniskowych zawierających dysplazję / neoplazję (niezależnie od jej stopnia) należy dążyć do zniszczenia pozostałego nabłonka metaplastycznego, najlepiej techniką RFA.

wiarygodność danych (A-C): A

poziom poparcia (I-V): I (80%), II (20%)

Jeżeli nie można makroskopowo zidentyfikować ogniska dysplazji lub raka (jest obecne wyłącznie w biopsjach losowych) należy zniszczyć cały segment metaplastyczny [70, 71, 85, 94, 250, 251]. Podobnie należy postąpić w przypadku endoskopowego usunięcia ogniska dysplazji / raka widocznego endoskopowo, gdyż ryzyko nawrotu dysplazji lub raka sięga od 15% w ciągu 5 lat, do 30% w ciągu 3 lat.

Obecnie, technika ablacji prądem o częstotliwości fal radiowych (radio-frequency ablation, RFA) jest uznawana za najskuteczniejszą oraz posiadającą najlepszy profil bezpieczeństwa i jest zalecana jako technika z wyboru w ablacji PB [71, 85, 250, 252].

W przypadku niewielkich obszarów metaplastycznych akceptowalnym sposobem postępowania może być resekcja endoskopowa (EMR). Natomiast w przypadku segmentów o większej powierzchni, zwłaszcza okrężnych, preferowanym sposobem postępowania jest ablacja. Wykonanie tzw. kompletnej resekcji endoskopowej całego segmentu

metaplastycznego jest technicznie możliwe, ale ten sposób postępowania nie zwiększa znacząco skuteczności leczenia, a wiąże się z wyraźnie większym odsetkiem powikłań - ryzyko perforacji i krwawienia jest ok. 7x większe, a ryzyko powstania zwężenia ok. 5x większe po kompletnej EMR niż po ablacji [253].

Piśmiennictwo

1. Henke CJ, Levin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 788-792.
2. Liker H, Hungin P, Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective. *J Am Board Fam Pract.* 2005; 18: 393-400.
3. Jurkowska G, Swidnicka-Siergiejko A, Łagoda K, et al. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease following pharmacotherapeutic, endoscopic, and surgical treatment. *Studia Medyczne.* 2016; 32: 299-306.
4. Petryszyn P, Staniak A, Grzegorzolka J. Is the use of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease a cost-effective option in Poland? *J Comp Eff Res.* 2016; 5: 169-178.
5. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol.* 2006;101: 2128-2138.
6. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156: 254-272.e11.
7. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care.* 2010; 16: e228-234.

8. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54: 710-717.
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900-1920.
10. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014; 63: 871-880.
11. A Gallup Organization National Survey. *Heartburn Across America*. Princeton, NJ: Gallup Organization; 1988G.
12. Richter JE. Surgery for reflux disease: reflections of a gastroenterologist. *N Engl J Med*. 1992; 326: 825-827.
13. Ziółkowski BA, Pacholec A, Kudlicka M, et al. Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2012; 7: 20-25.
14. 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: 618-627.
15. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 254-260.
16. Lin M, Gerson LB, Lascar R, et al. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1442-1447.
17. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 308-328.

18. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined reflux disease and reflux esophagitis: the systemic investigation of gastrointestinal disease in China (SILC). *Scan J Gastroenterol*. 2011; 46: 133-141.
19. Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systemic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale survey. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10: 863-873.e.3.
20. Ronkainen J, Talley NJ. Erosive esophagitis: is a risk factor for Barrett's Esophagus: A community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1946-1952.
21. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2457-2462.
22. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al. Barrett's metaplasia. *Lancet*. 2000; 356: 2079-2085.
23. Jankowski J, Barr H, Wang K, Delaney B. Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *BMJ*. 2010; 341: c4551.
24. Ratcliffe EG, Jankowski JA. Gastroesophageal reflux disease and Barrett esophagus: an overview of evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129: 516-525.
25. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, O Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999; 340: 825-831.
26. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA*. 2002; 287: 1972-1981.
27. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1375-1383.

28. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus*. 2017; 30: 1-9.
29. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 665-676.
30. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc*. 2001 Feb;76(2):226-34. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63134-0. PMID: 11213315.
31. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis.: *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2619-2628.
32. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1243-1250.
33. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006; 35: 2340-2348.
34. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 199-211.
35. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1652-1656.
36. Park SK, Lee T, Yang HJ, et al. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29 (5).

37. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67: 1351-1362.
38. Pace F, Pace M, Savarino E. Gastroesophageal Reflux Disease: An imperfect diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2018; 3: 1044.
39. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154: 289-301.
40. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*. 2006; 295: 1566-1576.
41. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 3122-3125.
42. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990; 335: 205-208.
43. Fujimoto K. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 5-8.
44. 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: 640-647.
45. 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: 1341-1360.
46. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 1018-1029.

47. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 665-668.
48. Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81: 1305-1310.
49. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51: 467-478.
50. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1360-1366.
51. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61: 1340-1354.
52. 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.
53. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154: 302-318.
54. Roman S, Keefer L, Imam H, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27: 1667-1674.
55. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323-9.

56. de Leone A, Tonini M, Dominici P, et al. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 785-790.
57. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29: 1-15.
58. Jonasson C, Moum B, Bang C, et al. Randomised clinical trial: a comparison between a GerdQ-based algorithm and an endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 1290-1300.
59. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, et al. Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 643-651.
60. Akdamar K, Ertan A, Agrawal NM, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc.* 1986; 32: 78-80.
61. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut.* 2008; 57: 1354-1359.
62. Takashima T, Iwakiri R, Sakata Y, et al. Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion.* 2012; 86: 55-58.
63. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1670-1677.

64. Sharma P. Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 48-54; discussion 61-2.
65. Johansson J, Håkansson HO, Mellblom L, et al. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 893-902.
66. Bhat SK, McManus DT, Coleman HG, et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Gut.* 2015; 64: 20-25.
67. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1084-1091.
68. Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76: 1087-1094.
69. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnauth K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014; 63: 7-42.
70. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 30-50.
71. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017; 49: 191-198.
72. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1447-1455.

73. Pohl H, Pech O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2016; 65: 196-201.
74. Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, et al. Low Risk of High-Grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma Among Patients With Barrett's Esophagus Less Than 1 cm (Irregular Z Line) Within 5 Years of Index Endoscopy. *Gastroenterology*. 2017; 152: 987-992.
75. Group ECR. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005; 37: 570-578.
76. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1392-1399.
77. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016; 48: 843-864.
78. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993; 105: 40-50.
79. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1152-1157.
80. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 850-855.

81. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1416-1420.
82. Modiano N, Gerson LB. Risk factors for the detection of Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 1014-1020.
83. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 1029-1038.
84. Gatenby P, Ramus J, Caygill C, et al. Routinely diagnosed low-grade dysplasia in Barrett's oesophagus: a population-based study of natural history. *Histopathology*. 2009; 54: 814-819.
85. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2016; 151: 822-835.
86. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1988; 19: 166-178.
87. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3383-3387.
88. Vennalaganti P, Kanakadandi V, Goldblum JR, et al. Discordance Among Pathologists in the United States and Europe in Diagnosis of Low-Grade Dysplasia for Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2017; 152: 564-570.e4.
89. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1523-1530.

90. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015; 64: 700-706.
91. Verbeek RE, Leenders M, Ten Kate FJ, et al. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1215-1222.
92. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut*. 2016; 65: 548-554.
93. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1741-1745.
94. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1209-1217.
95. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1162-1172.
96. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368-1379.
97. Heilmann KL, Siewert JR, Ottenjann R, et al. Histomorphology of esophageal reflux disease: Results of biopsy histology in a multicentre trial with cimetidine. In: Siewert JR, Holscher AH (eds) *Diseases of Esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer, 1986;1130-1136.

98. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 473-482.
99. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2299-2306.
100. Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129: 159-163.
101. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 844-850.
102. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1021-1028.
103. Trudgill NJ. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019, 66: 1-20.
104. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 884-891.
105. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28: 1382-1390.
106. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83: 358-361.

107. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci.* 1993; 38: 1402-1408.
108. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2005; 54: 1810-1817.
109. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 836-844.
110. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, et al. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut.* 2005; 54: 1067-1071.
111. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2446-2453.
112. Roman S, Bruley des Varannes S, et al. Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 18: 978-986.
113. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 665-676.
114. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999; 3: 292-300.
115. Yadlapati R, Adkins C, Jaiyeola DM, et al. Abilities of Oropharyngeal pH Tests and Salivary Pepsin Analysis to Discriminate Between Asymptomatic

- Volunteers and Subjects With Symptoms of Laryngeal Irritation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 535-542.e2.
116. Mazzoleni G, Vailati C, Lisma DG, et al. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 1557-1564.
117. Wilhelm D, Jell A, Feussner H, et al. Pharyngeal pH monitoring in gastrectomy patients - what do we really measure? *United European Gastroenterol J.* 2016; 4: 541-545.
118. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, et al. European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8: 13–34.
119. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1393-1411.
120. Feng J, Ali RW, Hao JY, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal motility disorders. *Esophagus.* 2020; 17: 11-18.
121. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1961-1972.
122. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1181-1185.
123. Saleh CM, Smout AJ, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 195-200.

124. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice*. 2002; 16: 564-579.
125. 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: 2256-2261.
126. Vaezi M, Hicks D, Abelson T, Richter J. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: 333-344.
127. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, et al. Limited Diagnostic Value of Laryngopharyngeal Lesions in Patients With Gastroesophageal Reflux During Routine Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 716-722.
128. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2002; 112: 1019-1024.
129. Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, et al. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr*. 2017; 183: 127-131.
130. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 965-971.
131. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018; 12: 7-16.
132. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Institute AGA, Committee CPaQM. American Gastroenterological Association Institute technical review on the

- management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1392-1413.
133. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017; 33: 107-111.
134. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion*. 1977; 15: 104-109.
135. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY, et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 29-42.
136. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 519-528.
137. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther*. 2001; 23: 998-1017.
138. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63: 1229-1237.
139. Masclee GM, Coloma PM, Spaander MC, et al. NSAIDs, statins, low-dose aspirin and PPIs, and the risk of oesophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2015; 5: e006640.
140. Hu Q, Sun TT, Hong J, et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017; 12: e0169691.

141. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018; 392: 400-408.
142. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143: 1023-1029.
143. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273: 3795-3801.
144. NICE Guidance 2014. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-35109812699845>
145. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors BAsed on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157: 682-691.e2.
146. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017; 152: 706-715.
147. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1940-1944.

148. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009; 137: 80-87.
149. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22: 1182-1188.
150. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1531-1537.
151. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1095-1100.
152. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a H₂ receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 676-679.
153. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002; 122: 625-632.
154. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 1585-1591.
155. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017; 30: 1-8.
156. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1524-1533.

157. Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2012; 25: 373-380.
158. Alecci U, Bonina F, Bonina A, et al. Efficacy and Safety of a Natural Remedy for the Treatment of Gastroesophageal Reflux: A Double-Blinded Randomized-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 2581461.
159. Savarino E, Pace F, Scarpignato C “Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease—efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation” *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45: 631-642.
160. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17: 3272-3278.
161. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Annals of Gastroenterology*. 2017; 30: 585-591.
162. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Pathophysiology, diagnosis and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13: 437-449.
163. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8: 690–696.
164. Ambrish T, Rahul M. Itopride: an update review of its pharmacological properties and use as a prokinetic. *Internat J Institut Pharm Life Scien*. 2013; 3: 13-19.

165. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 99-105.
166. Chiba T, Tokunaga Y, Ikeda K, et al. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54: 1878-1881.
167. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 4210-4214.
168. Ezzat WF, Fawaz SA, Fathey H, El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 40: 350-356.
169. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018; 11: 119-134.
170. 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.* 2008; 20: 760-766.
171. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. 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.
172. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 2014: 307805.
173. Bell R, Lipham J, Louie B, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of

- moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89: 14-22.
174. Bell R, Lipham J, Louie BE, et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 1736-1743.e2.
175. Mondragón OVH, Mottú RAZ, Contreras LFG, et al. Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92: 1190-1201.
176. Khan F, Maradey-Romero C, Ganocy S, et al. Utilisation of surgical fundoplication for patients with gastro-oesophageal reflux disease in the USA has declined rapidly between 2009 and 2013. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 1124-1131.
177. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc.* 2006; 20: 159-165.
178. Oor JE, Roks DJ, Broeders JA, et al. Seventeen-year Outcome of a Randomized Clinical Trial Comparing Laparoscopic and Conventional Nissen Fundoplication: A Plea for Patient Counseling and Clarification. *Ann Surg.* 2017; 266: 23-28.
179. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2331-2338.
180. Rickenbacher N, Kötter T, Kochen MM, et al. Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2014; 28: 143-155.

181. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD003243.
182. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, Lagergren J. Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux. *JAMA.* 2017; 318: 939-46.
183. Markar SR, Arhi C, Wiggins T, et al. Reintervention After Antireflux Surgery for Gastroesophageal Reflux Disease in England. *Ann Surg.* 2020; 271: 709-715.
184. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305: 1969-1977.
185. Gunter RL, Shada AL, Funk LM, et al. Long-Term Quality of Life Outcomes Following Nissen Versus Toupet Fundoplication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017; 27: 931-936.
186. Higgins RM, Gould JC. The Pros and Cons of Partial Versus Total Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020; 30: 117-120.
187. Du X, Hu Z, Yan C, et al. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 88.
188. Du X, Wu JM, Hu ZW, et al. Laparoscopic Nissen (total) versus anterior 180° fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8085.

189. Kobiela J, Kaska L, Pindel M, et al. Dynamics of quality of life improvement after floppy Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015;10: 389-397.
190. Kalinowska E, Tarnowski W, Bielecki W, Banasiewicz J. Quality of life before and after laparoscopic fundoplication. Does quality of life depend on psychological factors? Preliminary report. *Wiad Lek*. 2006; 59: 772-777.
191. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 987-999.
192. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax*. 2005; 60: 521-523.
193. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest*. 2006; 130: 386-391.
194. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg*. 2013; 148: 608-615.
195. Zhang C, Wang ZG, Wu JM, et al. A preliminary investigation of laparoscopic fundoplication treatment on gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012; 22: 406-409.
196. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 2006; 72: 207-212.

197. Krill JT, Naik RD, Higginbotham T, et al. Association Between Response to Acid-Suppression Therapy and Efficacy of Antireflux Surgery in Patients With Extraesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 675-681.
198. Sidhwa F, Moore A, Alligood E, Fisichella PM. Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Surg*. 2017; 265: 63-67.
199. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2011; 121: 1902-1909.
200. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 433-441.
201. Zhou T, Harnsberger C, Broderick R, et al. Reoperation rates after laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc*. 2015; 29: 510-514.
202. de Jonge PJ, Spaander MC, Bruno MJ, Kuipers EJ. Acid suppression and surgical therapy for Barrett's oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015; 29: 139-150.
203. Roks DJ, Koetje JH, Oor JE, et al. Randomized clinical trial of 270° posterior versus 180° anterior partial laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2017; 104: 843-851.
204. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, et al. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg*. 2011; 254: 39-47.
205. Gockel I, Rabe SM, Niebisch S. Before and after Esophageal Surgery: Which Information Is Needed from the Functional Laboratory? *Visc Med*. 2018; 34: 116-121.

206. Staehelin A, Zingg U, Devitt PG, et al. Preoperative factors predicting clinical outcome following laparoscopic fundoplication. *World J Surg.* 2014; 38: 1431-1443.
207. Hopper AD. Improving the diagnosis and management of GORD in adults
Andrew D. Hopper *The Practitioner.* 2015; 259: 27–32.
208. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, et al. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010; 24: 2647-2669.
209. Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc.* 2021; 35: 4903-4917.
210. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013; 217: 586-597.
211. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1513-1523.
212. Kim M, Navarro F, N Eruchalu CN, et al. Minimally invasive Roux-en-Y gastric bypass for fundoplication failure offers excellent gastroesophageal reflux control. *Am Surg.* 2014; 80: 696-703.
213. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology.* 2000; 118: S9-31.
214. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 50-56.
215. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 247-253.

216. Zehrai A, Yuksel ES, Vaezi MF. Testing for refractory gastroesophageal reflux disease. *ASGE Leading Edge*. 2012. Vol 2, No 2. <https://www.asge.org/docs/default-source/education/leading-edge/9b4a3b9b-dca7-4988-8413-b43c5c403aa3.pdf>.
217. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 3-7.
218. Kahrilas PJ, Keefer L, Pandolfino JE. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27: 1195-1201.
219. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, et al. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017; 30: 1-15.
220. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006; 55: 1398-1402.
221. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA clinical practice update on functional heartburn: expert review. *Gastroenterology*. 2020; 158: 2286-2293.
222. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 975-982.
223. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1662-1667.
224. Dickman R, Schiff E, Holland A, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 1333-1344.

225. Casale M, Sabatino L, Moffa A, et al. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 4547-4552.
226. 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: 1729-1740.e1.
227. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019; 129: 1174-1187.
228. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, et al. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 213-239.
229. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018; 155: 1022-1033.e10.
230. Hemmink GJ, Ten Cate L, Bredenoord AJ, et al. Speech therapy in patients with excessive supragastric belching--a pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 24-28, e2-3.
231. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, et al. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 731-734.
232. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 749-757.
233. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2395-2400.

234. Th  lin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 421-434.
235. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013; 65: 541-549.
236. Body C, Christie JA. *Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea.* *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45: 267-283.
237. Gerson LB. Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012; 8: 763-764.
238. Cheng ML, Zhernakova A, Engstrand L, et al. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 410-420.
239. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. A Review. *JAMA.* 2020; 324: 2536-2547.
240. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 382-388.
241. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut.* 2012; 61: 970-976.
242. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30: 804-820.

243. Mino-Kenudson M, Hull MJ, Brown I, et al. EMR for Barrett's esophagus-related superficial neoplasms offers better diagnostic reproducibility than mucosal biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 660-666.
244. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 604-609.
245. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47: 829-854.
246. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut.* 2017; 66: 783-793.
247. Pouw RE, Beyna T, Belghazi K, et al. A prospective multicenter study using a new multiband mucosectomy device for endoscopic resection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2018; 88: 647-654.
248. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc.* 2015; 29: 1888-1896.
249. Künzli HT, Belghazi K, Pouw RE, et al. Endoscopic management and follow-up of patients with a submucosal esophageal adenocarcinoma. *United European Gastroenterology Journal.* 2018, 6: 669-677.
250. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology.* 2015; 149: 567-576.e3.

251. di Pietro M, Fitzgerald RC, group BBsgw. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut*. 2018; 67: 392-393.
252. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 1086-1095.e6
253. Standards of Practice Committee, Wani S, Qumseya B, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87: 907-931.e9.

Tabela 1. Pięciostopniowa skala poziomu poparcia dla każdego stwierdzenia

Kategoria	Poziom poparcia
I	Akceptacja bez zastrzeżeń
II	Akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
III	Akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
IV	Odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem
V	Odrzucenie w całości

Tabela 2. Skala wiarygodności danych

Kategoria	Wiarygodność danych
A	Wysoka (dane oparte na meta-analizach i na randomizowanych badaniach klinicznych)
B	Średnia (dane oparte na badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych)
C	Niska (dane oparte głównie na opinii ekspertów)

Tabela 3. Wskazania do wykonywania podstawowych badań diagnostycznych w chorobie refluksowej przełyku.

<p>Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Objawy alarmowe <ol style="list-style-type: none"> a. Dysfagia lub odynofagia b. Niezamierzona utrata masy ciała > 5% c. Objawy krwawienia z przewodu pokarmowego d. Niedokrwistość e. Guz w nadbrzuszu, zwężenie/owrzodzenie w badaniach obrazowych f. Utrzymujące się wymioty (7-10 dni) 2. Choroba refluksowa oporna na leczenie 3. Badanie przesiewowe w kierunku przełyku Barretta u mężczyzn > 50 rż z długoletnią chorobą refluksową przełyku 4. Przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym lub w przypadku nawrotu objawów po operacji.
<p>Ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba refluksowa oporna na leczenie (pH i impedancja) 2. Objawy nietypowe, pozaprzełykowe 3. Przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym
<p>Manometria przełyku</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lokalizacja dolnego zwieracza przełyku celem prawidłowego umiejscowienia sondy pH 5. Wykluczenie zaburzeń motoryki przełyku w chorobie refluksowej odpornej na leczenie

	2. Ocena dolnego zwieracza przełyku i motoryki przełyku przed planowanym zabiegiem anytrefluksowym.
Laryngoskopia, sonda gardłowa do pomiaru pH	Brak wskazań w praktyce klinicznej

Tabela 4. Korzyści i ograniczenia metod diagnostycznych choroby refluksowej przełyku

Metoda	Zalety	Ograniczenia
Kwestionariusz ChRP	Łatwy w użyciu	Brak możliwości odróżnienia nie nadżerkowej postaci ChRP od przełyku nadwrażliwego i zgagi czynnościowej
Test z IPP	Szybki test do zastosowania w opiece lekarza rodzinnego u pacjentów z bez objawów alarmowych	Dodatni u 69% z nadżerkową postacią ChRP, u 49% z nienadżerkową postacią ChRP i 35% pacjentów bez zmian w endoskopii i prawidłowym wynikiem pomiaru pH w przełyku. Wśród osób zgłaszających zgagę: czułość 71%, swoistość 44%. Niższa odpowiedź pacjentów zgłaszających objawy nietypowe. Negatywny wynik testu nie wyklucza ChRP.
Endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego	Rozpoznanie powikłań ChRP i innych przyczyn objawów	Około 70% pacjentów ma prawidłowy wynik badania. Zapalenie przełyku stopnia A w klasyfikacji Los Angeles stwierdza się u 5-7,5% osób zdrowych. Różnice w ocenie przez endoskopistów niskich stopni zapalenia w klasyfikacji Los Angeles.
Biopsja	Rozpoznanie zmian zapalnych w przełyku i wykluczenie eozynofilowego zapalenie przełyku	15% osób zdrowych ma zmiany w badaniu histologicznym, u 20% pacjentów z ChRP brak zmian
Ambulatoryjne monitorowanie pH w przełyku	Łatwe w wykonaniu, dostępne, względnie nieinwazyjne, detekcja nadmiernej ekspozycji na kwas w przełyku, automatyczna analiza.	Dyskomfort wynikający z przenosowego umiejscowienia sondy (wpływ na aktywność codzienną). Zmienność dobową występowania refluksu i objawów. Wymagana lokalizacja LES do umiejscowienia sondy. Swoistość badania poniżej 71% u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii.
Ambulatoryjne monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej	Łatwe w wykonaniu. Dostępność ograniczona. Względnie nieinwazyjne.	Dyskomfort wynikający z przenosowego umiejscowienia sondy (wpływ na aktywność codzienną).

	<p>Detekcja nadmiernej ekspozycji na kwas w przełyku. Automatyczna analiza. Umożliwia ocenę refluku nie kwaśnego. Najlepsza metoda w diagnostyce różnicowej pacjentów z ChRP i zgagą czynnościową oraz u pacjentów z ChRP oporną na leczenie. Pomocne w diagnostyce zaburzeń odbijania i przeżuwania.</p>	<p>Zmienność dobową występowania refluku i objawów. Wymagana lokalizacja LES do umiejscowienia sondy. Niepewne znaczenie kliniczne refluku niekwaśnego. Automatyczna analiza wymaga ręcznej korekty. Ograniczenia oceny wskaźników SI i SAP. Kliniczne znaczenie nowych parametrów: MNBI i PSPW nie określone i czasochłonna „ręczna” ocena.</p>
--	---	--

ChRP – choroba refluksowa przełyku; SI – symptom-index, wskaźnik objawów; SAP – symptom association probability, wskaźnik prawdopodobieństwa korelacji objaw-refluku; MNBI – mean nocturnal baseline impedance, średnia nocna impedancja podstawowa; PSPW – postreflux swallow-induced peristaltic wave, porefluksowa indukowana przełknięciem fala perystaltyczna; LES – lower esophageal sphincter, dolny zwieracz przełyku; IPP – inhibitor pompy protonowej

Na podstawie:

[37] Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 7: 1351-1362.

[39] Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 289-301.

[95] Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal strategies to define and diagnose gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15: 1162-1172

Stopień	Charakterystyka zmian
A	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości nieprzekraczającej 5 mm
B	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości przekraczającej 5 mm, nie zajmujący całej odległości pomiędzy dwoma sąsiadującymi fałdami
C	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący całą odległość pomiędzy co najmniej dwoma fałdami, ale nie obejmujący więcej niż 75% obwodu przełyku
D	Ubytek błony śluzowej obejmujący przynajmniej 75% obwodu przełyku

Tabela 5. Zmodyfikowany system klasyfikacji Los Angeles refluksowego zapalenia przełyku

Tabela 6. Leczenie farmakologiczne choroby refluksowej przełyku.

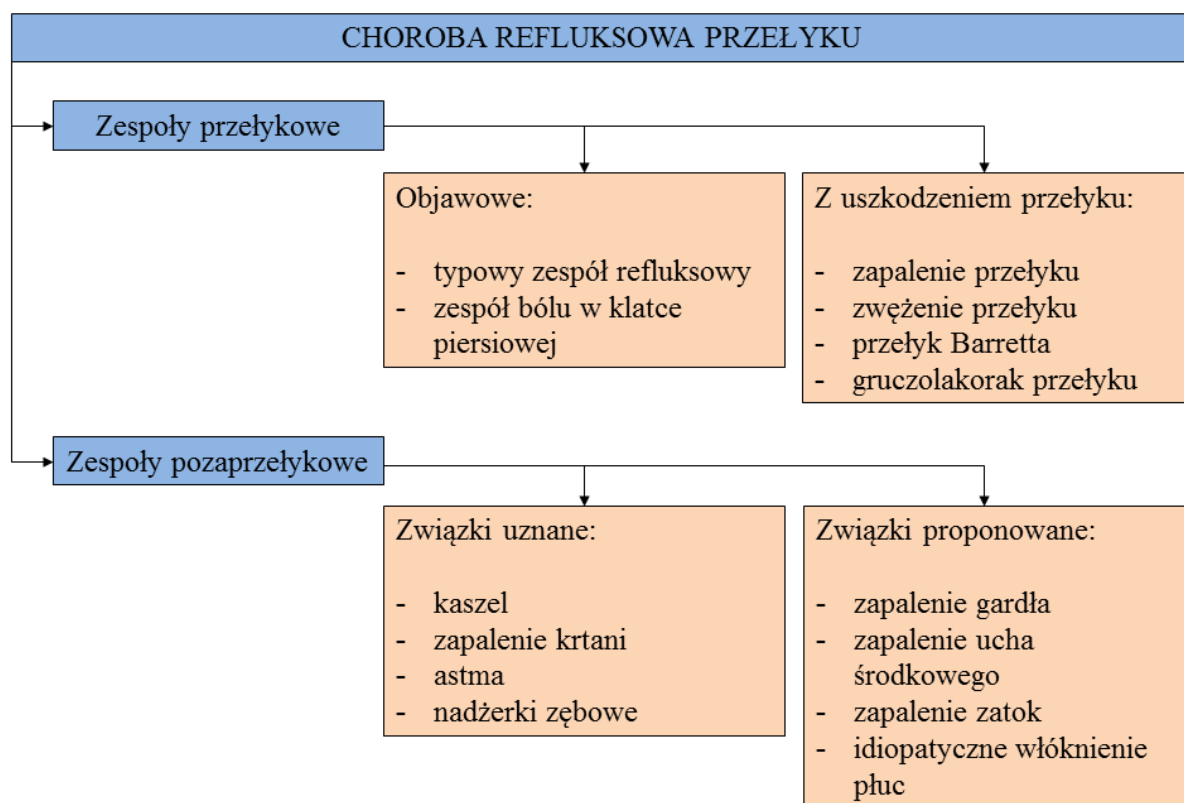
Grupa leków	Dawka	Uwagi
Alkalia, aliginiany, siarczan chondroityny z kwasem hialuronowym	Kilka x dziennie, po posiłkach	Zalecane doraźnie, mogą być dołączone na każdym etapie leczenia.
Antagoniści receptora H ₂ ranitydyna famotydyna	150 mg 2 x dziennie, 1 x na noc 20 mg 2 x dziennie, 1 x na noc	Możliwa tachyfilaksja. Podawane wieczorem przy objawach nocnych.
Inhibitory pompy protonowej Omeprazol Esomeprazol Rabeprazol Lansoprazol Pantoprazol	Dawka standardowa: 20 mg 20 mg 20 mg 30 mg 40 mg Podawane 1-2 x dziennie	30-60 min przed posiłkiem
Dekslanzoprazol	30 mg, 60 mg	Niezależny od posiłku
Baklofen	5 mg 3 x dziennie (po 7 dniach) 10 mg 3 x dziennie, po 1 miesiącu ocena skuteczności, ew. dawka 20 mg 3 x dziennie)	Niezarejestrowany w ChRP. Ośrodkowe działania niepożądane.
Itopryd	50 mg 3 x dziennie przez 8 tygodni (następnie ocena skuteczności)	Może być pomocny u pacjentów z objawami dyspeptycznymi.
Amitryptylina	25-50 mg 1 x na noc	Korzystne przy zaburzeniach snu/lęku, pomocne w bólu w klatce piersiowej
Citalopram/fluoksetyna	20 mg 1 x dziennie	

Tabela 7. Wskazania do leczenia chirurgicznego w chorobie refluksowej przełyku

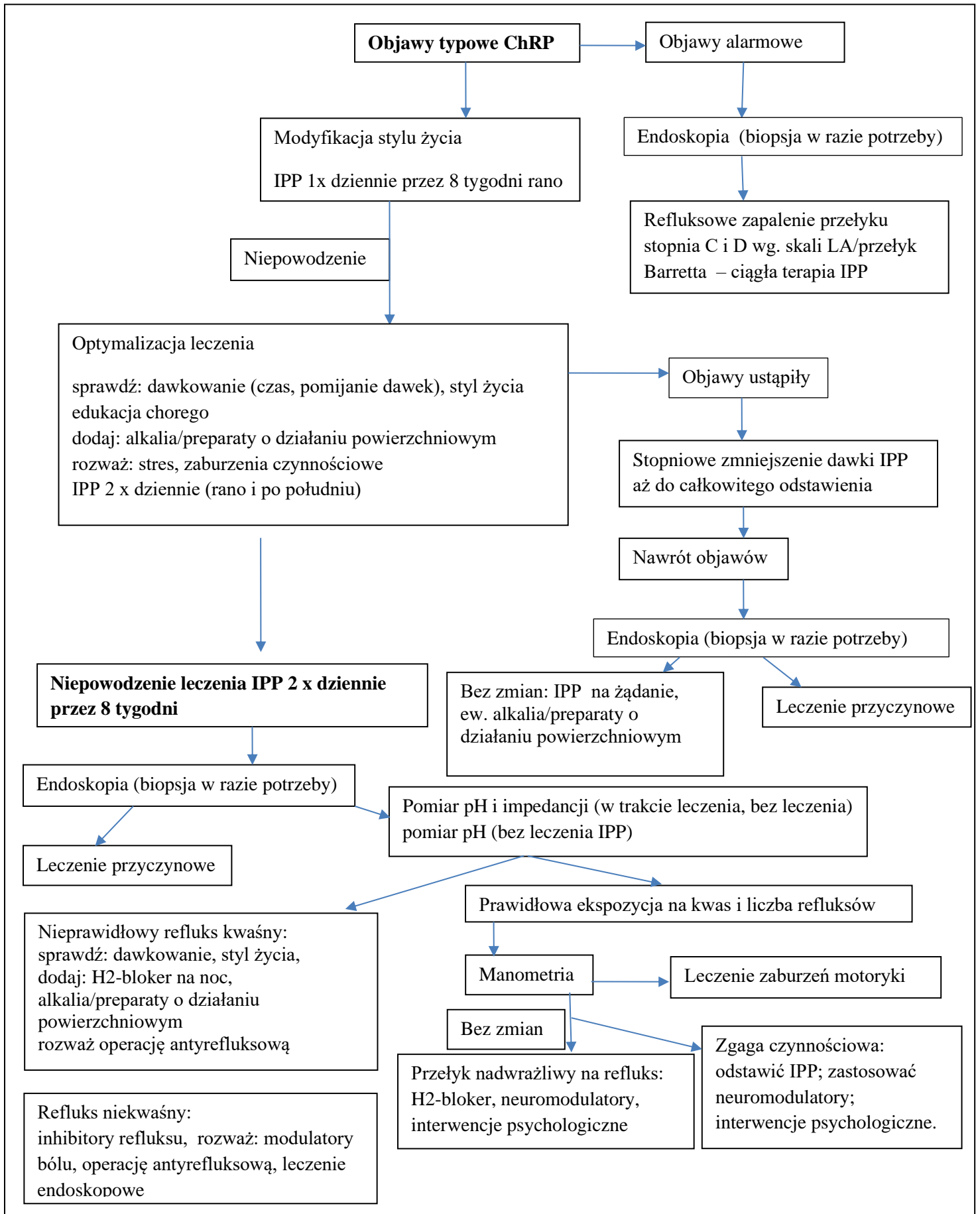
<p>Najlepszymi kandydatami do leczenia operacyjnego są:</p>	<p>Leczenie operacyjne należy unikać w przypadku:</p>
<p>Pacjenci dobrze odpowiadający na IPP, lecz źle tolerujący terapię.</p> <p>Pacjenci dobrze odpowiadający na IPP, lecz nie akceptujący długotrwałej terapii.</p> <p>Pacjenci z brakiem dostatecznego efektu IPP, pod warunkiem udowodnienia ChRP.</p> <p>Pacjenci z uciążliwymi objawami i dużą przepukliną rozworu przełykowego.</p>	<p>Objawów nietypowych/pozaprzełykowych zwłaszcza przy braku objawów typowych i bez potwierdzenia ChRP.</p> <p>Braku odpowiedzi na leczenie IPP (bez wykonania badań dokumentujących ChRP) Zgagi czynnościowej.</p> <p>W celu zapobiegania rozwojowi przełyku Barretta.</p>

IPP – inhibitor pompy protonowej, ChRP – choroba refluksowa przełyku

Rycina 1. Zespoły przełykowe i pozaprzełykowe choroby refluksowej przełyku.

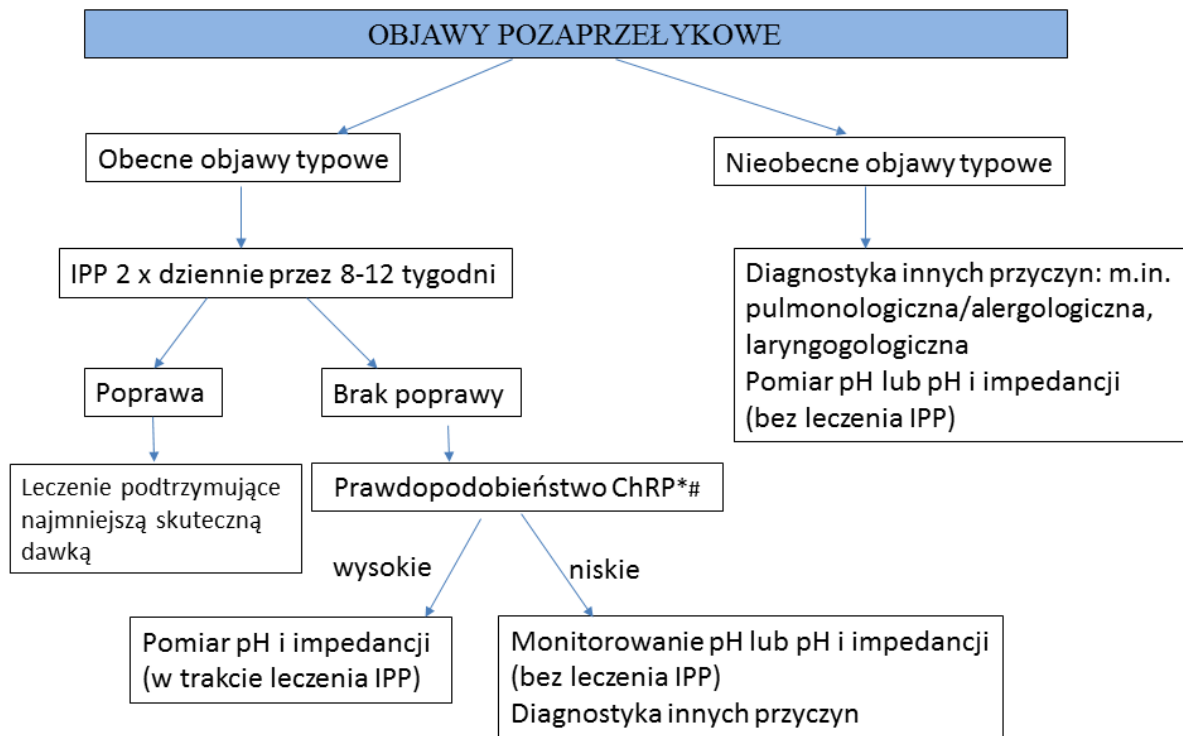


Rycina 2. Algorytm postępowania w chorobie refluksowej przełyku (ChRP).



IPP – inhibitor pompy protonowej, ChRP – choroba refluksowa przełyku

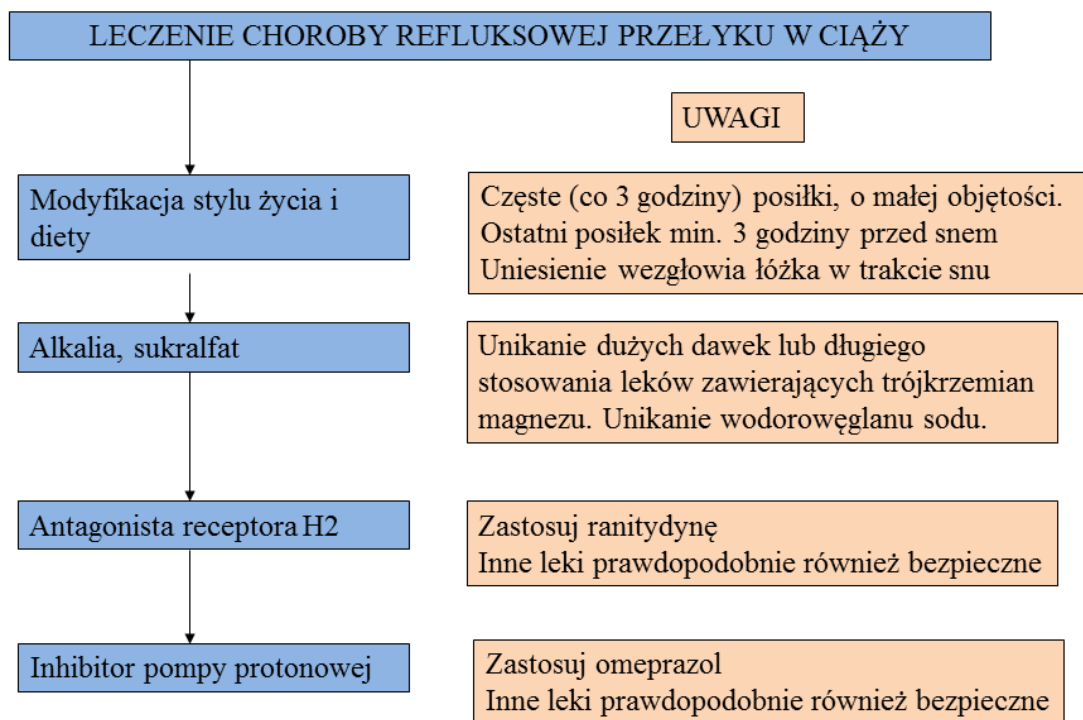
Rycina 3. Postępowanie w przypadku objawów pozaprzęłykowych.



* W dokumentacji pacjenta: refluksowe zapalenie przełyku/przełyk Barretta/nieprawidłowy wynik pomiaru pH lub pH i impedancji – wysokie prawdopodobieństwo ChRP lub
wynik HAs-BEER (kaszel/chrypka 0 pkt, zgaga 1 pkt, astma 1 pkt, BMI > 25 1 pkt): 3 pkt – wysokie prawdopodobieństwo, ≤ 2 pkt – niskie prawdopodobieństwo ChRP

IPP – inhibitor pompy protonowej, ChRP – choroba refluksowa przełyku

Rycina 4. Postępowanie z chorobą refluksową przełyku u kobiet w ciąży.



Supplementary material, *Part 2*

2.1

Biopsy for GERD diagnosis

STATEMENT 23. Routine distal esophageal biopsy for GERD diagnosis is not recommended (B/I-70%, II-30%).

Routine distal esophageal biopsy for GERD diagnosis is not recommended [17, 37, 95]. The Roman IV criteria for the diagnosis of functional heartburn and reflux-hypersensitive esophagus recommend a biopsy of the esophageal mucosa during upper GI endoscopy in order to exclude eosinophilic esophagitis [96]. A biopsy may also be helpful in the differential diagnosis of NERD in patients with hypersensitive esophagus, functional heartburn, and in healthy subjects. The best known histological classification for the diagnosis of reflux esophagitis is the Ismail-Beigi classification, later modified by Heilmann [97]. The most frequently assessed and graded parameters in the histopathological examination are: papillar elongation, basal layer cell hyperplasia, dilated intercellular spaces, infiltration of inflammatory cells (neutrophils, eosinophils), necrosis, and erosions [37, 59, 98]. This evaluation is time consuming and should be performed by qualified pathologists. However, it has been suggested that the result of the histopathological examination is not sufficiently accurate as a diagnostic method for GERD. The histopathological changes described above are found in approximately 15% of healthy people and in some patients with functional heartburn [98-100]. Electron microscopy of dilated intercellular spaces suggests a detrimental effect of reflux on the esophagus [101, 102], but this phenomenon also occurs in healthy and stressed people and its clinical application is uncertain [37].

2.2

Other methods of monitoring reflux

STATEMENT 28. Pharyngeal pH monitoring is not recommended in GERD diagnosis (C/I-90%, II-10%).

STATEMENT 29. Routine evaluation of duodenogastro-oesophageal reflux is not recommended in GERD diagnosis (C/I-90%, II-10%).

In cases of high GERD suspicion and negative results of a 24-hour pH-metry or transnasal intolerance of the probe, a 48-hour measurement with a wireless capsule can be performed. This method improves the diagnostic value of the classic pH-metry, but it is not widely available and requires endoscopy [17, 37, 95].

Currently, there is no standardization of studies assessing esophageal proximal reflux or pharyngeal reflux. The accuracy of the pharyngeal probe, which enables the detection of acid reflux in gaseous and liquid form, is questionable due to the drops in the pharyngeal pH it records without simultaneous changes in pH and impedance in the esophagus, even in patients after gastrectomy [35, 115-117].

The measurement of duodenogastroesophageal reflux (DGER) with the Bilitec 2000 system uses the absorption properties of bilirubin as a marker of the presence of bile reflux. Previous studies have shown that bile reflux can damage the mucosa in the esophagus, especially when combined with gastric acid and pepsin, and cause symptoms, particularly in patients after gastrectomy or during PPI treatment [39]. The test may be considered in a small group of patients with GERD refractory to PPI therapy [39]. The Lyon consensus states that the assessment of bile reflux is irrelevant in the common GERD diagnosis [37].

2.3

Manometry

STATEMENT 30. Esophageal manometry is not recommended for GERD diagnosis (C/I-90%, II-10%).

STATEMENT 31. Esophageal manometry should be performed in GERD patients qualified for anti-reflux surgery (C/I-90%, II-10%).

Classic or high-resolution manometry (HRM) is not useful for direct GERD diagnosis, but it allows to precisely determine the LES location, which allows for accurate probe placement for pH or pH and impedance monitoring. As recommended by the Lyon Consensus, esophageal manometry - especially HRM, provides additional information such as: assessment of the gastroesophageal junction function, including its morphology (types I to III) and pressure; assessment of the esophageal motility, which correlates with esophageal clearance, and assessment of the esophageal body peristalsis in the rapid swallowing test. HRM is helpful in the evaluation of patients with GERD refractory to PPI therapy [17, 37, 103, 118-121]. Moreover, it should be performed in all patients qualified for anti-reflux surgery, as well as in patients reporting dysphagia after such surgery [103].

2.4

Radiographic examination of the esophagus with contrast.

STATEMENT 32. Contrast-enhanced radiography of the esophagus should not be performed in GERD diagnosis (B/I-80%, II-20%).

X-ray examination of the esophagus with barite should not be performed to diagnose GERD [17]. The sensitivity of barite radiographs in the diagnosis of erosive esophagitis is very low [122]. In patients with GERD, fluoroscopy may not reveal the presence of contrast reflux from the stomach to the esophagus. Conversely, reflux may occur in healthy people [39, 95]. The sensitivity and specificity of the test in GERD diagnosis is 67% and 47%, respectively, and the presence or absence of reflux during the test is not a predictor of the presence of reflux in pH and impedance monitoring [123]. Contrast-enhanced radiography may be helpful in the diagnosis of complications such as esophageal rings and strictures. The test may be useful in patients qualified for anti-reflux surgery. In some cases, it allows to clarify

pathologies not visible in endoscopic examination or is a supplement to manometric examination, e.g. when suspecting the initial phase of achalasia, spastic disorders of the esophagus (e.g. diffuse esophageal spasms, jackhammer esophagus), nonspecific motor disorders or suspicion of a large para-esophageal hernia or hernia with wide gates and dislocated abdominal organs within the hernial sac.

2.5

Laryngoscopy

STATEMENT 33. The diagnosis of reflux laryngitis syndrome as extraesophageal GERD should not be based on the results of laryngoscopy (B/I-100%).

The role of laryngoscopy in the assessment of extraesophageal GERD symptoms is limited [17, 37, 95]. However, in recent years there has been an increase in overdiagnosis of reflux laryngitis. The symptoms of gastroesophageal reflux reaching the larynx/pharynx are not specific. If reflux laryngitis is suspected, laryngoscopy is recommended mainly to exclude neoplastic disease. Symptoms of throat irritation (e.g. erythema, oedema) found during laryngoscopy may also be a result of allergies, smoking, and overuse of the voice. Moreover, they can be present in over 80% of asymptomatic people [124-126]. In another study, the most common morphological changes found in an otolaryngological examination in both patients with and without PD were abnormalities of the posterior throat wall. Only posterior pharyngeal wall cobblestoning was significantly more frequent in patients with PD (66% vs.50%), while no differences were found in the frequency of other lesions, e.g. interarytenoid bar findings, arytenoid medial wall erythema, and posterior commissure changes [127]. In other studies, the consistency of the assessment of the severity of changes suggesting GERD in children between laryngologists was low, and no correlation was found between the assessment of changes in laryngoscopy and the results of pH and impedance monitoring [128, 129]. Moreover, there is interobserver variability in the endoscopic assessment of the larynx,

so the final diagnosis may be subjective and unreliable [128, 129]. Frequently performed laryngoscopy means that too many patients are suspected of changes caused by reflux and expose patients to unnecessary further diagnostics. According to experts, it is not a mistake to suspect GERD as a possible cause of the disease, but to insist on diagnosing it despite the lack of response to aggressive treatment [129].

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN GERD

2.6

Typical reflux syndrome

STATEMENT E 42. The presence of a typical reflux syndrome is an indication for empirical PPI therapy (A/I-90%, II-10%).

STATEMENT 43. Empirical PPI therapy for 8 weeks is recommended for symptom relief (A/I-90%, II-10%).

STATEMENT 44. Empirical PPI therapy should be started at the standard dose, applied once a day (A/I-90%, II-10%).

STATEMENT 45. For optimal inhibition of hydrochloric acid secretion, classic PPIs are administered 30-60 minutes before meals (A/I-90%, II-10%).

STATEMENT 46. Maintenance treatment with PPIs is recommended in patients with recurrence of symptoms after PPI discontinuation. This treatment should be carried out with the lowest effective dose, either daily, "on-demand" or intermittently (B/I-80%, II-20%).

STATEMENT 47. On-demand or intermittent PPI therapy may be considered in patients with non-erosive and uncomplicated GERD and in patients with LA grade A esophagitis at an early age who have eliminated other potential factors contributing to acid reflux (B/I-60%, II-40%).

STATEMENT 48. Histamine H2 antagonists may be used as maintenance therapy in patients with normal endoscopy to control symptoms. Alkali and/or topical mucosal preparations may also be considered (B/I-90%, II-10%).

STATEMENT 49. In the absence or partial response to once-daily PPIs, apply PPIs at the standard dose twice daily for 8 weeks. Alternatively, a different PPI can be used and/or a drug from a different group can be added (add-on therapy): histamine H2 receptor antagonists, alkali and/or topical mucosal preparations. The addition of itopride may be considered (B/I-60%, II-30%, III-10%).

In troublesome typical symptoms (heartburn, regurgitation) and no alarm symptoms, it is possible to diagnose GERD and initiate empirical treatment with PPIs in the standard dose used once a day for 8 weeks (Figure 2). Classic PPIs are administered 30-60 minutes before meals, usually before the first meal of the day in order to obtain optimal inhibition of hydrochloric acid secretion. In most patients, reduction or resolution of symptoms as well as healing of inflammatory lesions in the esophagus are seen within 8 weeks of PPIs treatment. In patients whose symptoms have decreased or are sporadic, an attempt may be made to use alkali, alginates, histamine H2 receptor blocker or a hyaluronic acid with chondroitin sulfate.

Once the improvement of symptoms is achieved, treatment should be continued with the lowest dose that is effective. In people without GERD complications, on-demand or intermittent therapy may be effective. It has been shown that dosing PPIs twice a day allows for a faster inhibition of hydrochloric acid secretion than dosing once a day [213].

In situations where treatment with standard doses of PPIs did not bring satisfactory improvement, compliance (e.g. skipping doses, time of taking the drug) and lifestyle modifications should be discussed with the patient. This is the first and most important step in optimizing treatment. Non-adherence to recommendations may affect up to 45% of patients. The correct timing of dosing is reported by 2/3 of patients if the drug was prescribed by a

gastroenterologist, but only about 1/3 of patients if the drugs were purchased without a prescription [37]. If there is no improvement after PPIs treatment in the standard once daily dose, the therapy should be modified – the addition of a histamine H2 receptor antagonist and/or alkali, alginates, hyaluronic acid with chondroitin sulphate. PPIs may also be used in the standard dose 2 times a day or the existing PPI may be changed to another PPI and the addition of itopride may be considered. Additional doses of an afternoon PPI (e.g. 20 mg of esomeprazole before breakfast and dinner vs 40 mg of esomeprazole before breakfast) may improve the control of intragastric pH, however it is not known whether the improvement in intragastric pH correlates with the symptoms [37]. Although there are no significant differences between the individual PPI formulations, switching to a different PPI may be helpful in some patients. In one study, the number of heartburn-free days was similar in patients treated with lansoprazole (30 mg) twice daily and with esomeprazole (40 mg) once daily [214]. In another study, a change to dexlansoprazole (30 mg) once daily was successful in 88% of patients receiving a standard dose of a PPI twice a day [215]. Adding an afternoon dose of a PPI not only increases the rate of healing of inflammatory changes in the esophagus, but also increases the rate of heartburn relief by approximately 22-26% [51].

Refractory GERD should be considered in the absence of improvement despite PPI therapy in a standard dose twice a day. This situation requires verification of treatment and further diagnostics.

2.7

Refractory GERD

STATEMENT 50. Refractory GERD should be considered in the absence of symptom improvement after 8 weeks of treatment with the standard dose of PPIs used twice daily (B/I-90%, II-10%).

STATEMENT 51. The first step in managing a patient suspected of refractory GERD is to reassess the symptoms and ensure that the patient is taking the medication correctly (A/I-90%, III-10%).

STATEMENT 52. Diagnosis of refractory GERD includes EGD, ambulatory pH and impedance monitoring, and esophageal manometry (B/I-100%).

STATEMENT 53. Functional heartburn and hypersensitive esophagus are significant causes of PPI therapy failure (B/I-60%, II-40%).

GERD refractory to therapy means no improvement in symptoms after treatment with PPIs - the most common definition is a lack of improvement after PPI treatment at a standard dose twice a day for 8 weeks. This problem affects approximately 30% of patients and is associated with a significant reduction in their quality of life. The likelihood of non-response to PPI treatment is greater in the case of atypical symptoms than in the case of typical symptoms. The group of patients with refractory GERD is heterogeneous, as the lack of treatment effect is defined differently by patients. Each patient presenting with persistent troublesome symptoms despite PPI therapy requires further diagnostics [17, 51, 53, 93, 95, 216-219].

Among the reasons for a lack of response to PPIs, the first thing to consider is a patient's non-compliance with treatment. Other causes include: misdiagnosis of GERD, presence of non-acid reflux, esophageal motility disorders, LES dysfunction, decreased resistance of the esophageal mucosa to reflux, abnormal gastric emptying, and biliary reflux. One should kept in mind functional heartburn and a hypersensitive esophagus, the diagnosis of which, taking into account the complete diagnosis of upper gastrointestinal tract is discussed in the Rome IV Criteria [17, 51, 53, 96, 131, 216-219].

In all patients with typical and/or dyspeptic symptoms, EGD should be performed (if not previously performed) in order to exclude other causes of symptoms. Laryngological,

pulmonary and allergological diagnostics should be performed in patients reporting extraesophageal symptoms.

Negative results of the above tests are an indication to perform functional tests of the esophagus: ambulatory pH and impedance monitoring, and manometry. If pH and impedance monitoring were performed during PPI therapy, persistent acid reflux may be the cause of symptoms only in a small group of patients (approx. 16%). In this situation, the current treatment should first be modified. Non-acid reflux is the cause of typical symptoms in approximately 37-57% of patients with refractory GERD [51, 131, 136, 144, 215-220]. In a significant proportion of patients (about half), the results of pH and impedance tests exclude GERD as the cause of symptoms and PPIs can be discontinued. The method of performing pH and impedance monitoring – during PPI therapy or after its discontinuation depends mainly on the reported symptoms and the likelihood of GERD, as agreed above [17, 49, 51, 53, 95, 131, 144, 216-220]. No improvement after PPIs is an indication for esophageal manometry to exclude esophageal motility disorders such as achalasia [118-121].

In patients with normal endoscopy and manometry results functional heartburn is found in 21-24% of patients, and hypersensitive esophagus in 14-36% of patients based on pH and impedance monitoring off PPI therapy. Among symptomatic patients, despite a standard dose of PPI therapy twice daily, functional heartburn occurs in 29-39% of patients and hypersensitive esophagus in 28-36% of patients. In order to diagnose these patients according to the Rome IV Criteria, it is necessary to exclude other causes, which includes endoscopy with esophageal biopsy, manometry and pH or pH and impedance monitoring (with the patients off PPI therapy). Identification of these patients is of great importance in further therapeutic management [53, 96, 220, 221]. PPIs are not effective in patients with functional heartburn. Also, anti-reflux surgery should not be recommended in this group of patients [221]. Patients with functional heartburn or hypersensitive esophagus may benefit from

neuromodulators, i.e. tricyclic antidepressants, trazodone, selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and adrenaline reuptake inhibitors [53, 221]. In one study, the addition of the histamine H₂ receptor antagonist ranitidine (150 mg) reduced esophageal hypersensitivity to acid infusion compared to placebo [222]. In another study, citalopram (20 mg) administered for 6 months significantly reduced symptoms compared to placebo [223]. Other helpful methods described in the literature include acupuncture and diaphragmatic breathing techniques [221, 224, 225].

2.8

Extraesophageal syndromes

STATEMENT 54. Due to the multifactorial etiology of extraesophageal symptoms, in these cases a laryngological, pulmonological/allergological evaluation is necessary.

Ideally, diagnosis of the causes of extraesophageal symptoms should be performed prior to gastroenterological evaluation (C/I-80%, II-20%).

STATEMENT 55. Empirical PPI therapy (standard dose twice a day) can be started in patients with extraesophageal symptoms with concomitant typical GERD symptoms.

This treatment should be continued for 8-12 weeks (C/I-90%, II-10%).

STATEMENT 56. In patients with improvement of symptoms after PPI therapy, treatment should be continued with the lowest effective dose. Lack of improvement after IPP requires further diagnostics (C/I-90%, II-10%).

STATEMENT 57. Empirical PPI therapy should not be initiated in patients reporting only extraesophageal symptoms. In these cases, a comprehensive laryngological, pulmonological/allergological assessment (if not performed previously) and pH and impedance or pH monitoring (before PPIs are instituted) are necessary to confirm or rule out GERD (C/I-80%, II-20%).

In patients with extraesophageal symptoms, the role of the gastroenterologist is to assess whether GERD may contribute to their occurrence. As the etiology of these symptoms is multifactorial, evaluation by a laryngologist, pulmonologist, or allergist is crucial and should often be performed prior to gastroenterological evaluation [17, 46, 95]. Similarly, the 2016 guidelines for the management of chronic cough recommend considering possible causes of cough other than GERD [45]. There is no single test to accurately assess GERD in patients with extraesophageal symptoms. Therefore, the evaluation must be comprehensive, taking into account symptoms, treatment response, and test results [95].

The 2013 ACG and 2017 AGA guidelines recommend empirical treatment with PPIs in the presence of concomitant typical symptoms of GERD [17, 46]. It is recommended that PPIs be used at the standard dose twice daily for 8-12 weeks [17] (Figure 3). The 2016 guidelines for the management of chronic cough emphasize that most typical symptoms resolve within 4-8 weeks of PPI treatment, while cough may require longer therapy - up to 3 months [45]. In patients that improve with PPI treatment, therapy should be continued with the lowest effective dose. Adding alginates or a preparation of hyaluronic acid with chondroitin sulfate to the PPI can be also considered. If there is no improvement, the likelihood of GERD should be reassessed and the diagnosis of other causes of symptoms should be considered. Esophageal pH and impedance monitoring on PPI therapy may be considered in patients with a high probability of GERD (endoscopically demonstrated esophagitis or Barrett's esophagus, abnormal pH-metry). Monitoring of pH and impedance, or pH during no PPI therapy should be performed in patients with a low GERD probability. The HAS-BEER scale is helpful in assessing the likelihood of GERD and includes the following symptoms: cough / hoarseness (0 point), heartburn (1 point), asthma (1 point) and BMI > 25 (1 point). Low GERD probability is a result of ≤ 2 points, a high probability is a result of = 3 points (Figure 3) [226]. With no response to PPIs and a normal pH (without PPI therapy) or

pH and impedance monitoring (during PPI treatment) results, the likelihood that reflux is a contributing factor to extra-esophageal symptoms decreases significantly with no response to PPIs and a normal pH (off PPI therapy) or pH and impedance monitoring (on PPI therapy) [45, 46, 95].

It should also be added that a recently published study suggested a beneficial effect of dietary modification in the treatment of extraesophageal symptoms [227].

2.9

Chest pain

STATEMENT 58. In case of chest pain, possible cardiological causes should be ruled out first. Before starting PPI therapy, the following diagnostics should be performed: EGD, pH or pH and impedance monitoring, and esophageal manometry (C/I-70%, II-20%, III-10%).

STATEMENT 59. PPI therapy should be started in patients with chest pain and confirmed GERD (C/I-90%, II-10%).

STATEMENT 60. In patients with chest pain that do not respond or partially respond to PPI therapy, the addition of pain modulators may be considered (C/I-50%, II-50%).

In the case of chest pain syndrome, cardiac causes should be ruled out first. Chest pain may coexist with typical symptoms or be the predominant symptom of GERD. Other causes of chest pain related to the gastrointestinal tract may include: esophageal motility disorders, functional chest pain, or eosinophilic esophagitis. If chest pain is not related to GERD, the likelihood of its relief with PPI treatment is low. Therefore, a diagnosis including upper GI endoscopy, ambulatory pH or pH impedance monitoring, and esophageal manometry should be performed prior to treatment initiation [17]. After GERD confirmation, PPIs should be started at the standard dose twice a day for a period of 4 weeks with evaluation of their effect. In the absence of sufficient improvement, treatment modification and/or diagnostic tests

should be performed [17]. In patients with GERD and chest pain, adding neuromodulators e.g. tricyclic antidepressants may be considered [228].

2.10

Dysphagia

STATEMENT 61. The presence of dysphagia is an indication for an urgent endoscopy with biopsy to exclude cancer, GERD complications, and eosinophilic esophagitis (A/I-100%).

The presence of dysphagia is an indication for endoscopy in order to exclude organic changes, e.g. exclude cancer and GERD complications. In patients with esophagitis, dysphagia resolves with PPI therapy in 83% of cases [47]. In the absence of changes in the esophagus, samples should be taken from the esophageal mucosa (from the distal and proximal parts of the esophagus) to exclude eosinophilic esophagitis [17, 38, 39, 229]. The next diagnostic step should be esophageal manometry. Contrast-enhanced radiography of the esophagus may be considered when endoscopy is not possible or to assess the extent of organic lesions [103]. High-resolution manometry may be helpful in evaluating patients with dysphagia after anti-reflux surgery [103].

2.11

Belching

STATEMENT 62. Belching can be a symptom of GERD, but it can also result from functional and behavioral disorders (C/I-70%, II-30%).

Excessive belching may be an accompanying GERD symptom. It can also accompany functional disorders, i.e. functional dyspepsia and rumination syndrome or result from behavioral disorders [95, 96]. Roman IV criteria distinguish a group of belching disorders divided into gastric and supragastric belching [96]. Acid inhibition therapy has little or no

effect on belching other than a reduction in sour taste, heartburn, or chest pain which may be due to transient LES relaxation. Functional disorders should be considered especially in the absence of other GERD symptoms and no improvement after PPI therapy. Manometry with impedance and pH and impedance monitoring can be helpful in the diagnosis of excessive reflux to assess the association with reflux and to differentiate between supragastric and gastric belching. Patients with gastric belching may benefit from behavioral therapy and speech therapy. Patients with gastric belching and GERD diagnosis in pH and impedance monitoring may benefit from acid secretion suppression therapy, and patients without GERD mainly from reflux inhibitors (e.g. baclofen). In this group of patients, the role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of belching and addition of neuromodulators or behavioral therapy should be considered [95, 96, 230].

2.12

GERD management in pregnancy

STATEMENT 63. In pregnant women with GERD, it is recommended to modify the lifestyle and diet. Pharmacological treatment should be carried out at the lowest effective dose and for the shortest duration possible. Preferred drugs are alginates and sucralfate. PPIs can be used in case of severe symptoms (B/I-100%).

Among pregnant women, heartburn is reported by about 22% in the first trimester, 39% in the second trimester and 72% in the third trimester. Only 14% of women had heartburn before pregnancy [231]. The presence of heartburn before pregnancy is a risk factor for symptoms during pregnancy. Heartburn tends to worsen during pregnancy and is most likely to decline after birth [232]. Factors increasing the risk of heartburn persistence within 1 year postpartum were frequent GERD symptoms and weight gain during pregnancy [233]. Maternal age is negatively correlated with the risk of GERD. Diagnosis of GERD in pregnancy should be based on an analysis of symptoms as most patients do not require additional diagnostics. In

the case of significant indications for endoscopy, the examination should be performed preferably after the first trimester [49].

During treatment, it is recommended to modify the lifestyle and diet, including: frequent and small meals with the last meal being at least 3 hours before bedtime and increasing inclination angle of bed during sleep. Pharmacological treatment should be used in the lowest effective doses for the possibly shortest time. Alkali and protective drugs - alginates and sucralfate (category B according to FDA) are most often included in the treatment. Most alkali containing calcium, magnesium, or aluminum are safe in pregnancy. However, long-term use or high doses of preparations with magnesium trisilicate or sodium bicarbonate should be avoided [49, 234]. For mild symptoms, ranitidine can be used (category B according to FDA). Data on other histamine H₂ receptor antagonists are limited, but are likely to be safe as well. PPIs can be administered in more severe symptoms. Most observations concern omeprazole (FDA category C), although other PPIs also appear to be safe in pregnancy [49, 234-237] (Figure 4). One should bear in mind the recently published systematic review with a meta-analysis on the safety of drugs in pregnancy [238]. Twenty-six observational studies (20 cohort, 6 case-control) were analyzed, of which 19 assessed PPIs and 12 assessed histamine H₂ receptor blockers. PPIs use was associated with an increased risk of congenital malformations (OR 1.28), especially in case-control studies (OR 2.04). However, there was no association between histamine H₂ receptor antagonists and the occurrence of congenital malformations. There was no significant relationship between the PPIs use and miscarriages, premature deliveries and low birth weight. The use of histamine H₂ receptor antagonists appears to be associated with the risk of preterm labor (OR 1.25). The authors emphasize that the limitation of this analysis was the heterogeneity of the studies and the risk of selection bias. Additionally, the available data were insufficient to precisely estimate specific defects and drugs.

2.13

GERD complications

STATEMENT 64. PPIs in the standard dose taken once a day for 8 weeks are used in the treatment of reflux esophagitis. Patients with LA grade C and D reflux esophagitis and esophageal stricture require maintenance therapy (A/I-80%, II-10%, III-10%).

In the treatment of reflux esophagitis, PPIs in the standard dose taken once a day for 8 weeks are used [49, 144, 239]. Patients with LA Grade C and D esophagitis require long-term maintenance treatment with PPIs due to the high risk of relapse after drug discontinuation [17, 48, 49, 136, 144].

Chronic PPI therapy is also recommended in patients with esophageal stenosis in the course of GERD in order to reduce dysphagia and the number of endoscopic dilation procedures [17]. Indications for surgical treatment should also be considered.

Treatment of Barrett's esophagus

STATEMENT 65. Chronic PPIs therapy in asymptomatic patients with Barrett's esophagus, although under discussion, is recommended by most experts (B/I-80%, II-20%).

STATEMENT 66. In patients with Barrett's esophagus and GERD symptoms and/or esophagitis, it is recommended to use PPIs in doses sufficient to control GERD symptoms and heal inflammatory lesions (B/I-80%, II-20%).

STATEMENT 67. In patients with Barrett's esophagus without GERD symptoms, PPI therapy in a standard dose once a day is recommended (C/I-80%, II-20%).

In patients with BE and GERD symptoms, PPIs therapy is recommended to control symptoms. Chronic PPI therapy in asymptomatic patients with BE, while debated, is recommended in most guidelines [17, 67, 70, 136, 138, 141, 240].

STATEMENT 68. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus should be carried out in an expert center specializing in this field (C/I-90%, II-10%).

As with surveillance in selected cases, endoscopic treatment of BE should be performed in expert centers [71, 85].

STATEMENT 69. Endoscopic resection and/or ablative therapy should not be used in Barrett's esophagus without dysplasia (B/I-90%, II-10%).

In BE without dysplasia, the risk of progression to cancer is low [241]. Due to the high cost of preventing progression to cancer, the risk of complications of endoscopic treatment and the inability to resign from surveillance, endoscopic treatment in BE without dysplasia is not recommended [70, 71, 242].

STATEMENT 70. All visible focal lesions, regardless of the degree of neoplasia, should be removed endoscopically (preferably by endoscopic mucosal resection – EMR) to obtain an appropriate histopathological assessment (A/I-100%).

Only complete removal of the focal lesion enables appropriate histopathological evaluation [243, 244]. Both endoscopic mucosal resection (EMR) and submucosal dissection techniques are similarly effective, but EMR is much easier to perform and has a lower risk of complications [245-247]. This procedure applies only to focal lesions which, when examined visually, give the impression of surface lesions and can be completely removed endoscopically.

STATEMENT 71. Endoscopic treatment of esophageal adenocarcinoma T1a meeting the criteria of oncological completeness is considered the treatment of choice (A/I-100%).

STATEMENT 72. Endoscopic treatment of esophageal adenocarcinoma in T1b (sm1) stage, meeting the criteria of oncological completeness, may be an alternative to surgical treatment (C/I-90%, II-10%).

The following conditions in the histopathological examination of the postoperative preparation are considered to be complete oncological treatment:

- removal of the lesion completely (R0); when using the EMR technique with multiple bands, for lesions of large diameter, an infiltration in the horizontal margin is allowed, but there cannot be an infiltration in the vertical margin (VMO); in this case, the resection is defined as RX (completeness of resection impossible to assess),
- cancer differentiation good or intermediate (G1 or G2),
- no infiltration of blood vessels (V0) and lymphatic (L0).

In the case of T1b adenocarcinomas, the depth of the infiltration in the submucosa must not exceed 500 µm, i.e. it must be limited to the sm1 layer. In such cases, the risk of cancer spreading to the lymph nodes does not exceed 2%, so it may be acceptable as an alternative to surgical esophagectomy [70, 71, 245, 248, 249].

STATEMENT 73. Barrett's esophagus with persistent (in two consecutive studies) macroscopically invisible (low or high grade) dysplasia (diagnosed by random biopsy) should undergo ablative treatment (B/I-100%).

STATEMENT 74. After endoscopic removal of visible focal lesions containing dysplasia/neoplasia (regardless of its degree), the remaining metaplastic epithelium should be destroyed, preferably by RFA technique (A/I-80%, II-20%).

If the area of dysplasia or cancer cannot be identified macroscopically (it is present only in random biopsies), the entire metaplastic segment should be destroyed [70, 71, 85, 94, 250, 251]. The same should be done in the case of endoscopic removal of endoscopically visible

dysplasia/cancer as the risk of recurrence of dysplasia or cancer ranges from 15% in 5 years to 30% in 3 years.

Currently, the radio-frequency ablation (RFA) technique is considered the most effective and has the best safety profile and is recommended as the technique of choice in BE [71, 85, 250, 252].

In cases of small metaplastic areas, EMR may be an acceptable treatment. In contrast, for larger area segments, especially circular segments, ablation is the preferred procedure. Implementation of the so-called complete endoscopic resection of the entire metaplastic segment is technically possible, but this procedure does not significantly increase the treatment efficacy and is associated with a clearly higher percentage of complications - the risk of perforation and bleeding is approximately 7 times higher, and the risk of stricture is approximately 5 times higher after a complete EMR than after ablation [253].