

Gastroösofageaalne reflukshaigus: ülediagnoosimisest ravimiresistentsuseni

Benno Margus – Ida-Tallinna Keskhaigla

gastroösofageaalne reflukshaigus, refluksköha, refluksastma, reflukslarüngiit, reflukshaiguse ekstraösofageaalsed sündroomid

Reflukshaigus on viimasel ajal kujunenud moehaiguseks. Üha sagedamini suunatakse gastroenteroloogi vastuvõtule patsiente, kelle peamiseks vaevuseks on köha, hääleprobleemid, limaeritus kurku. Kõigil neil on perearsti töödiagnosiks reflukshaigus, paljudel neist on proovitud vaevusi leevendada protonpumba-inhibiitoritega (PPI), kuid olulise eduta. Sageli on patsienti eelnevalt konsulteerinud ka kõrva-nina-kurguarst või pulmonoloog, leidmata oma eriala spetsiifikasse kuuluvat haigust. Kas küsimus on siis selles, et reflukshaigust diagnoositakse sagedamini, kui peaks, või on siiski tegemist reflukshaigusega, mis ei allu ravimitele, seega ravimiresistentse reflukshaigusega?

Gastroösofageaalse reflukshaiguse olemuseks on maosisu tagasivoolu tõttu tekkivad patsienti häirivad sümptomid ja/või tüsistused (1). Reflukshaigus on sage probleem, mille levimus varieerub laia avaldumisspektri ja piirkonniti erineva diagnostilise käsitluse tõttu, esinedes 10–20%-l rahvastikust Lääne-Euroopas ja Põhja-Ameerikas (2, 3) ning 10%-l Lõuna-Ameerikas (4). Asia maades on esinemissagedus väiksem. Reflukshaiguse sündroomid söögitorus ja väljaspool seda on toodud joonisel 1.

Reflukshaiguse klassikalised avaldumismvormid

Reflukshaiguse tüüpilised sümptomid on kõrvetised ja regurgitatsioon, sageli esineb neil haigeil ka ülakõhuvalu ning unehäireid (1, 5). Reflukshaigus on sageli mittekardiaalse rindkerevalu põhjuseks, gastroösofageaalset refluksi esineb kuni 66%-l mittekardiaalse rindkerevalu haigeist. Reflukshaigusest põhjustatud rindkerevalu kinnitab ka fakt, et nende haigete ravimisel omeprasooliga paraneb 81% (6).

Refluksösöfagiiti esineb veidi alla 50%-l tüüpiliste refluksisümptomitega haigetest (7, 8). Reflüksösöfagiidi tüsistusena tekib kuni 5%-l haigetest söögitorustriktuur (8), mille tüüpiliseks

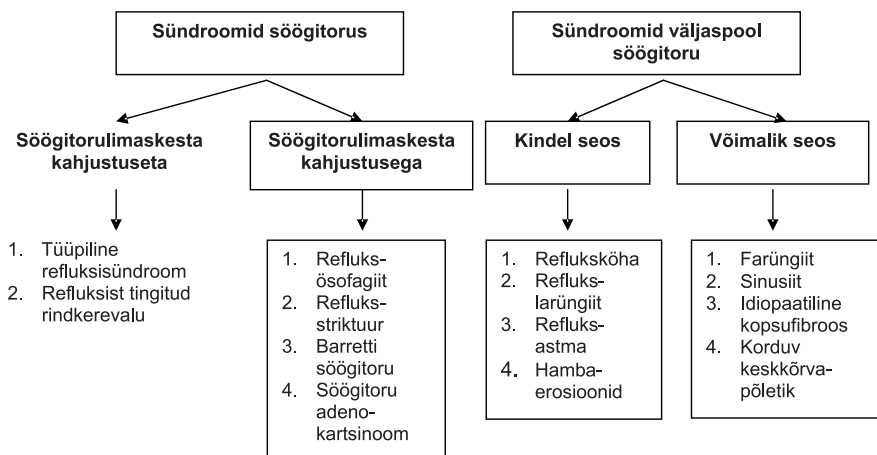
sümptomiks on düsfaagia. Siiski paraneb düsfaagia 83%-l haigeist PPI-raviga (9).

Barretti söögitoru esinemissagedus endoskoopial refluksisümptomitega patsientide seas on 9,1%, mittekardiaalse rindkerevalu patsientidel aga 4,4% (10). Montreali konsensusgrupp soovib Barretti söögitoru mõistet kasutada vaid siis, kui on histoloogiliselt tõestatud intestinaalse või gastrilise metaplaasia esinemine söögitorus (1). Suurtes kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes on tõestatud, et söögitoru adenokartsinoom on reflukshaiguse tüsistus, Barretti söögitoru on aga söögitoru adenokartsinoomi olulisim riskitegur (11, 12).

Reflukshaiguse sündroomid väljaspool söögitoru

on põhjustanud palju vaidlusi. Reflukshaigus põhjustab sageli (kuni 40%) kroonilist köha (**refluksköha**). Ühes kontrollrühmaga uuringus on näidatud, et 8nädalane omeprasoolravi 40 mg päevas on tõhus refluksköha puhul (13). Teises, suurema patsientide arvuga randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus on aga leitud, et omeprasoolravi ei ole refluksköha ravimisel tõhus (14).

Reflukshaigus on sageli seotud astmaga (**reflüksastma**): 34–89%-l astmaatikuist esineb reflukshaigus (15–17), refluksösöfagiiti põeb kuni 40%-l astmaatikuist (15), 3kuuline omeprasoolravi



Joonis 1. Reflukshaiguse Montreali klassifikatsioon 2006 (1).

20–40 mg päevas parandab astmasümptomeid, ekspiratoorset tippvoolu >20% ja kopsufunktsiooni 73% reflukshaigusega astmaatikuil (17).

Kolmes suures rahvastiku-uuringus on näidatud ekstraösofageaalsete sümptomite kindlat seost ösofagiidi või refluksisümptomitega, tugevaim seos on leitud refluksi ja öise köha vahel. Olmsteadi maakonna (USA) elanike uuring viitas kõrvetiste ja regurgitatsiooni kindlale seosele mittekardiaalse rindkerevalu ja tükitundega kurgus, kuid ei suutnud tõestada seost astma, häälekäheduse, bronhiidi ega pneumooniaga (18). Teises suures USAs tehtud uuringus näidati, et refluksösofagiidiga patsientidel on suurenenud risk sinusiidi, farüngiidi, larüngiidi, afoonia, kõrstenosi, astma, vähemal määral ka kroonilise bronhiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, kopsufibroosi, bronhiektasiate ja pneumoonia tekkeks (19). Rootsisis tehtud uuring kinnitas, et magama heitmise järel tekkinud gastroösofageaalne refluks põhjustab nii astmat kui ka respiratoorseid sümptomeid, samuti obstruktiivset uneapnoed (20).

Gastroösofageaalne refluks võib põhjustada larüngiiti. Medikamentoosne ravi on **reflukslarüngiidi** patsientidel vähe tõhus: on saavutatud larüngiidsümptomite osalist paranemist (21, 22). Refluksköha puhul on soodsaid tulemusi saadud vaid kirurgilise raviga (23). Refluksastma puhul on nii medikamentoosse kui ka kirurgilise refluksivastase

ravi uuringutes näidatud astmasümptomite olulist paranemist ning astmaravimite tarviduse vähenemist, kuid mitte kopsufunktsiooni paranemist (24, 25). Ühes 14 000 patsiendiga epidemioloogilises uuringus on näidatud, et astmapatsiendid on ohustatud küll reflukshaiguse tekkest, kuid mitte vastupidi (26). Seega on reflukshaiguse korral astma teke vähetõenäoline.

Refluksköha, -larüngiidi ja -astma tekkemehhanism võib olla otsene (aspiratsiooni tõttu) või kaudne (närvisüsteemi vahendusel). On näidatud, et PPI-ravi (lansoprasool 30 mg, omeprasool 40 mg või esomeprasool 40 mg manustatuna 2 korda päevas) on refluksastma ja -larüngiidi puhul toimiv vaid neil haigeil, kel esinevad tüüpilised refluksisümptomid (kõrvetised või regurgitatsioon) (27–29).

Reflukshaigetel on leitud **hambaerosioonide** sagedasemat esinemist võrreldes kontrollrühmaga (47,5% vs 12,5%) (30).

Reflukshaigust on seostatud ka sinusiidi, idiopaatilise kopsufibroosi, farüngiidi ja korduva keskkõrva-põletikuga. Selliste seoste tõestamiseks kontrollrühmaga uuringuid ei ole, kirjanduses leidub vaid üksikute epidemioloogiliste uuringute andmeid, mille alusel on täheldatud refluksösofagiiti põdevatel USA sõjaveteranidel veidi suurenenud riski sinusiidi ja idiopaatilise kopsufibroosi tekkeks (1). Reflukshaiguse ja farüngiidi ning

korduva keskkõrvapõletiku vahelisi kindlaid seoseid tõestavaid andmeid ei ole.

Reflukshaiguse võimalik seos kõha, larüngiidi, astma ja hambaerosioonidega on tõestatud, kuid reflukshaiguse avaldumisvormina esinevad nimetatud sündroomid üliharva isoleeritult, ilma tüüpiliste söögitorusümptomiteta; tõendusmaterjal refluksiravimite soodsast mõjust söögitoruväliste refluksisündroomide ravis on nõrk (1).

Kokkuvõtteks võib öelda, et reflukshaiguse diagnoos on kindel, kui haigel esinevad teda häirivad kõrvetised ja regurgitatsioon. Ebaselge põhjusega krooniline kõha, larüngiit, astma ja rindkerevalu ei viita veel esmajoones reflukshaigusele. Juhul kui haigel esinevad tüüpilised refluksisümptomid, tuleb eelloetletud söögitoruväliste sümptomite ja sündroomide puhul kõige muu kõrval mõelda ka võimalikule

seosele reflukshaigusega. Kliiniline praktika näitab, et mõningatel juhtudel reflukshaiguse diagnoosiga gastroenteroloogi konsultatsioonile suunatud patsientidel see diagnoos ei leia kinnitust, seega reflukshaiguse puhul võib rääkida kergest ülediagnoosimisest, mida aga tuleb pidada loomulikuks nähtuseks mis tahes haiguse puhul. Söögitoruvälise refluksisündroomiga haigete raviks on kliinilistes uuringutes kasutatud protonpumbainhiibitorit manustatuna 2 korda päevas, nii omeprasooli kui ka esomeprasooli ühekordne raviannus on 40 mg. Kui kliinilises praktikas eeltoodud raviskeem ei too oodatud paranemist, ei saa veel rääkida ravimiresistentsusest: paljudel haigetel ei olegi PPI-ravi söögitoruvälise refluksisündroomide paranemiseks tõhus. See aga ei välista ega kinnita reflukshaiguse söögitoruvälise sündroomide diagnoosi.

Kirjandus

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
2. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:29–37.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710–7.
4. Prado J, Moraes-Filho P. Gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:23–6.
5. Vakil N, Katz P, Traxler B, et al. Resolution of epigastric pain accompanies resolution of heartburn in endoscopy-negative GERD. *Gastroenterology* 2003; 124:A-542.
6. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42(10):2138–45.
7. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al., on behalf of the Genval Working Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1–16.
8. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999;72:81–92.
9. 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;2:665–8.
10. Dickman R, Mattek N, Holub J, et al. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from a National Endoscopic Database. *Am J Gastroenterol* 2007;Mar22:[epub ahead of print].
11. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825–31.
12. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1930–6.
13. Kiljander TO, Salomaa ERM, Hientanen EK, et al. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633–8.
14. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of oesophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131–8.
15. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996;276(12):983–8.
16. Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39(10):2127–33.

17. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100(4):395-405.
18. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112(5):1448-56.
19. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755-60.
20. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158-63.
21. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastro-esophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32.
22. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Prospective trial of omeprazole in the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321-6.
23. Allen CJ, Anvari M. Gastro-esophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998;53:963-8.
24. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-83.
25. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastro-esophageal reflux. *Chest* 1999;116:766-74.
26. Ruigómez A, Rodríguez G, Wallander M, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005;128:85-93.
27. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-83.
28. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147-51.
29. Harding S, Kiljander T, Field S, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg twice daily for 16 weeks in adults with asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128(suppl 2):A-61.
30. Munoz JV, Herreros B, Sanchiz V, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2003;35:461-7.

Summary

Gastroesophageal reflux disease: from overdiagnosing towards resistance to treatment

Gastro-esophageal reflux disease is a frequent problem around the world with a prevalence of up to 20% of population. Besides typical reflux symptoms – heartburn and regurgitation – and oesophageal lesions (oesophagitis, stricture, Barrett’s oesophagus, adenocarcinoma), gastro-esophageal reflux may cause extra-esophageal syndromes, such as reflux cough, laryngitis, asthma and

dental erosions, which are sometimes overdiagnosed. It has been shown that PPI treatment for extra-esophageal reflux syndromes is usually effective in patients with other typical reflux symptoms. Ineffective PPI treatment for extra-esophageal reflux syndromes does not indicate drug resistance; neither does it prove nor exclude the diagnosis of reflux disease.

benno.margus@itk.ee