

Gastroøsofageal refluxsygdom: Diagnostik og behandling

Forfattere

Troels Havelund, Anders Lødrup, Palle Miliam, Synne Semb, André Wettergren, Anne Lund Krarup, Peter Bytzer (tovholder)

Korrespondance

Professor, overlæge, ph.d. Peter Bytzer
Medicinsk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge
Lykkebækvej 1, 4600 Køge

Status

| | |
|----------------------------------|------------|
| Første udkast: | 12.04 2018 |
| Diskuteret på årsmøde: | 31.08 2018 |
| Korrigeret udkast: | 10.09.2018 |
| Endelig guideline: | 10.10.2018 |
| Guideline skal revideres senest: | 10.10.2023 |

Afgrænsning af emnet

Denne vejledning gælder diagnostik og behandling af gastroøsofageal refluxsygdom (GERD) hos voksne patienter. Barretts øsofagus (BE) og ekstraøsofageale syndromer dækkes ikke.

Forkortelser

| | |
|-------|----------------------------------|
| AET: | Acid exposure time |
| GERD: | Gastro esophageal reflux disease |
| H2RA: | H2-receptor antagonist |
| NERD: | Non-erosive reflux disease |
| PPI: | Proton pumpe inhibitorer |
| RCT: | Randomized controlled trial |
| RI: | Reflux index |
| SI: | Symptom index |
| SAP: | Symptom association probability |

Quick-guide

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

| | | |
|--|-----------|----------|
| De typiske symptomer på reflux er halsbrand og regurgitation | 2b | B |
| Ved typiske symptomer og fravær af alarmsymptomer er yderligere undersøgelser ikke nødvendige for at stille en formodet diagnose om gastroøsofageal reflux | 2b | A |
| Symptomrespons ved empirisk PPI-behandling (PPI-test) har begrænset diagnostisk værdi | 1b | A |
| Patienter, der ikke responderer på optimeret medicinsk behandling, bør endoskoperes | 2b | A |
| Fysiologiske målinger (manometri, pH-måling) kan overvejes ved usikker diagnose eller behandlingsrefraktære symptomer | 5 | A |
| Endoskopi diagnosticerer mindre end halvdelen af alle patienter med refluxsygdom | 1b | A |
| Hiatushernie er associeret med refluxsygdom og findes ved endoskopi hos mere end halvdelen med refluxøsofagitis | 2b | A |
| Den endoskopiske diagnose af små hiatushernier er upålidelig | 3b | B |
| Refluxøsofagitis graderes med Los Angeles-klassifikationen | 2b | B |
| Øsofagusbiopsier kan ikke anvendes til at verificere refluxsygdom | 2b | A |
| Kontrolendoskopi af refluxøsofagitis LA grad A og B er ikke indiceret | 3b | B |
| Kontrolendoskopi af refluxøsofagitis kan være indiceret ved LA grad C og D | 3b | B |
| Patologisk pH-måling defineres som refluxindeks > 6 (pH < 4 i mere end 6 % af undersøgelsestiden) | 2b | A |

| | | |
|---|-----------|----------|
| Kombineret pH/impedansmåling med vurdering af symptomassociation er den mest sensitive metode til diagnostik af reflukssygdom | 2b | A |
| Kombineret pH/impedansmåling med vurdering af symptomassociation definerer fænotyperne sur reflux, ikke-sur reflux, hypersensitiv øsofagus og ingen reflukssygdom | 2b | A |

Behandling

| | | |
|--|-----------|----------|
| Konservative antirefluksråd | | |
| Hovedgærdeelelevation kan forsøges hos patienter med natlige reflukssymptomer | 4 | C |
| Vægttab hos overvægtige reducerer symptombyrden | 2b | B |
| Undgåelse af sene/natlige måltider kan forsøges hos patienter med natlige reflukssymptomer | 4 | C |
| Det er ikke tilstrækkeligt undersøgt om kaffe, chokolade, citrusfrugt, kulsyre, pebermynte, fiberrig kost eller tobak påvirker symptombyrden | 5 | D |

| | | |
|--|-----------|----------|
| Antacida og barrieredannere | | |
| Antacida og alginater kan anvendes som korttids eller intermitterende symptombehandling, herunder som supplement til PPI-behandling | 2b | A |
| Sucralfat har ingen dokumenteret effekt på symptomer eller opheling | 1a | A |
| H₂-blokkere | | |
| H ₂ -blokkere er bedre end antacida, men mindre effektive end PPI, til symptomreduktion og opheling af erosiv reflukssygdom | 1a | A |

| | | |
|--|-----------|----------|
| H ₂ -blokkere til sengetid reducerer den natlige syresekretion, men effekten på natlige symptomer er ikke undersøgt | 1b | B |
| H ₂ -blokkere i kombination med PPI udviser takyfylaksi inden for ca. 1 uge | 3b | B |
| PPI | | |
| Der er ikke evidens for et PPI frem for de andre PPI'er ved primært valg af behandling | 1a | A |
| PPI i standarddosis to gange dagligt kan forsøges, hvis PPI i standard dosis en gang dagligt ikke har tilstrækkelig effekt. Effekten evalueres efter 8 uger | 1b | A |
| Utilstrækkelig symptomkontrol på PPI defineres som generende symptomer trods korrekt anvendelse (30-60 min før måltider, sikring af compliance) af PPI i standarddosis to gange dagligt i 8 uger | 5 | D |
| Der er ikke overbevisende evidens som støtter skift af et PPI til et andet PPI pga. manglende symptomlindrende effekt | 2b | B |
| Der er ikke evidens for klinisk betydningsfulde komplikationer som kontraindicerer velindiceret langtidsbehandling med PPI | 1a | A |
| Ved erosiv sygdom er langtidsbehandling med kontinuerlig daglig PPI mere effektivt end symptomstyret PPI for at forhindre endoskopisk recidiv | 1b | A |
| Patienter med svær erosiv sygdom (LA grad C og D) bør have vedvarende PPI-behandling af hensyn til symptomkontrol | 1a | B |
| Hos patienter med mild erosiv sygdom (LA grad A og B) er langtidsbehandling enten med p.n. eller kontinuert PPI i standard doser ligeværdigt | 1b | A |
| Ved NERD anbefales symptomstyret PPI-behandling efter initial kur (f.eks. 4 uger) | 1b | A |
| Anden medicinsk behandling | | |

| | | |
|--|-----------|----------|
| Prokinetika (5-HT-receptoragonister, GABA-B-receptoragonister, dopamin-receptor antagonist) er uden klinisk betydende effekt som supplement til PPI | 1b | A |
| Graviditet | | |
| Under graviditet kan symptombehandling med antacida, barrieredannere og sucralfat om nødvendigt anvendes baseret på den ringe systemiske absorption | 4 | A |
| Visse PPI (esomeprazol, lansoprazol og omeprazol) og H ₂ -blokkeren ranitidin kan om nødvendigt anvendes under graviditet | 4 | A |
| Operation | | |
| Reflukskirurgi kan tilbydes, hvor optimeret medicinsk behandling ikke er tilstrækkelig hos patienter med veldokumenteret refluks sygdom | 1a | A |
| Såfremt PPI <u>ingen</u> effekt har haft på halsbrand/sur regurgitation er sandsynligheden for effekt ved reflukskirurgi meget lille og kan således ikke anbefales | 2b | A |
| Laparoskopisk fundoplicatio a.m. Nissen og Toupet vurderes ligeværdige og som guldstandard | 1a | A |
| Før kirurgi skal der udføres gastroskopi, 24-timers pH-måling, manometri samt billeddiagnostik (CT eller røntgen af øsofagus med kontrast) | 5 | A |
| Hos svært overvægtige kan gastric by-pass overvejes som antirefluksprocedure | 5 | B |

Definition

Gastroøsofageal reflux er fysiologisk. Refluks sygdom kan af den grund ikke defineres præcist, hverken fysiologisk eller klinisk. Mest inkluderende er Montrealdefinitionen, hvor den centrale definition er: "en tilstand, hvor reflux af ventriklens indhold forårsager besværlige symptomer og / eller komplikationer" [1].

Definitionens første led er symptomer og grænsen imellem ubetydelige og besværlige er arbitrær og i princippet patientens afgørelse. Til videnskabeligt formål kan anvendes moderate til svære symptomer mindst 1 gang eller milde symptomer mindst 2 gange om ugen. Symptomerne kan være øsofageale (halsbrand, regurgitation, dysfagi) eller brystmerter.

Definitionens andet led er komplikationer, som kan være øsofageale eller ekstraøsofageale. Til de første regnes refluxøsofagitis, striktur, Barretts øsofagus og adenokarcinom. De ekstraøsofageale komplikationer kan være fra luftveje og mundhule.

Refluxøsofagitis (ERD) er defineret endoskopisk ved synlige erosioner. Non-erosiv refluxsygdom (NERD) er defineret ved normal endoskopi, men patofysiologisk reflux. Kun et mindretal af alle med NERD vil få foretaget pH/impedansmåling som patofysiologisk dokumentation, hvorfor sammenhæng imellem refluxbehandling og symptomrespons i praksis vil være det mindre sikre diagnostiske kriterium.

Epidemiologi

Incidens og prævalens af GERD (symptomer og/eller komplikationer) i Danmark er henholdsvis ca. 2 % og 22 % [2, 3]. I den vestlige verden er prævalensen på samme niveau og generelt stigende [4]. Cirka 1/3 af personer med ugentlige refluxsymptomer har komplikationer; men 2/3 af GERD patienter med komplikationer har kun få eller ingen symptomer. [5].

GERD risikofaktorer inkluderer arvelighed, høj alder, overvægt, graviditet samt rygning og GERD er associeret med astma [6-9]. Helicobacterstatus hos patienter med GERD synes ikke at have effekt på refluxsymptomernes sværhedsgrad eller recidivtilbøjelighed. Eradikationsbehandling af H. pylori forværrer ikke allerede eksisterende GERD og påvirker ikke effekten af antirefluxbehandling [10]. Komplikationerne til GERD inkluderer erosiv øsofagitis, blødning, striktur, Barretts øsofagus og adenokarcinom. Langt den hyppigste komplikation er erosioner, og heraf er > 90 % mild til moderat (LA grad A og B) [5]. Risiko for udvikling af Barretts øsofagus over fem år er 6 % [11].

Diagnostik

Klinisk diagnose

De typiske symptomer på GERD er halsbrand og regurgitation [1, 12]. Symptomerne kan forværres af måltider, liggende stilling og fysisk aktivitet. Retrosternale smerter og dysfagi kan også optræde ved reflux

[12, 13]. Ved retrosternale smerter er det vigtigt at udelukke kardial årsag til smerterne inden PPI-behandling startes [13, 14]. Dysfagi er et alarmsymptom og kræver yderligere undersøgelse inden PPI behandling [15]. Det er vigtigt ikke at overse øvrige alarm symptomer som opkastninger, vægttab, udfyldning i abdomen og anæmi [10].

Ved de typiske symptomer halsbrand og regurgitation er yderligere diagnostik ikke nødvendig for at stille en formodet diagnose om GERD [15, 16]. I denne situation anbefales empirisk behandling med PPI i standarddosering x 1 dagligt i 8 uger [10, 15, 16].

Diagnosticering af GERD på baggrund af symptomlindring ved empirisk PPI-behandling (PPI-test) har dog begrænset værdi. Placeboeffekten er stor, med symptomlindring hos 51%, hvor reflukssygdom ikke kunne påvises ved endoskopi eller pH-måling, hvorimod der var symptomlindring hos 69% ved påvist reflukssygdom med disse metoder [17, 18].

Endoskopi

Indikation

Historisk har endoskopi været afgørende for erkendelse og forståelse af GERD og for vurdering af terapeutiske effekter ved erosiv øsofagitis. Endoskopi har lav diagnostisk sensitivitet i forhold til hele spektret af reflukssygdom. Pågående eller forudgående behandling med PPI begrænser yderligere mulighederne for diagnostik. Anvendelse af endoskopi ved GERD varierer nationalt og internationalt med tilgængelighed og traditioner [19].

Indikationerne for endoskopi er primær diagnostik ved dyspepsi, hvor henvisende læge er usikker på årsagen til symptomerne, atypiske symptomer, behandlingssvigt eller hvis patienten er angst for alvorlig sygdom. Hvis halsbrand er hovedsymptomet, er risikoen for malign sygdom meget lav. Alarmsymptomerne dysfagi, opkastninger, vægttab, blødning eller anæmi er absolutte indikationer [20]. Screening for Barretts øsofagus er en kontroversiel indikation, idet der ikke er evidens for nytteværdien hverken af screening eller overvågning. Kontrolendoskopi er ikke indiceret til kontrol af opheling af refluks øsofagitis grad A og B, men kan være indiceret ved grad C og D [19, 20].

Fund

Det klassiske endoskopiske fund er erosionen, som er en læsion, hvor pladeepitel er bortroderet med efterladt sårflade beklædt med fibrin og med hyperæmiske rande. Toppen af slimhindefolderne er mest eksponerede mod lumen i øsofagus og derfor i længst kontakt med refluxmaterialet. Længden oralt fra Z-linjen og den tværgående udbredelse af erosionerne er grundlag for den endoskopiske gradering af reflux øsofagitis. Erosionerne kan ses i forskellige helingsfaser og derfor fremtræde blot som røde striber eller egentlige cicatricer.

Den diagnostiske sensitivitet af disse fund i forhold til hele spektret af refluxsygdom er mindre end 50 %. Man har forsøgt at øge det diagnostiske udbytte ved at inddrage andre mere diskrete endoskopiske fund som hyperæmi, ødem, uregelmæssig Z-linje og ændringer i karstrukturen. Studier af interobservatørvariationen på disse fund har imidlertid vist så ringe overensstemmelse, at de ikke er anvendelige [21, 22].

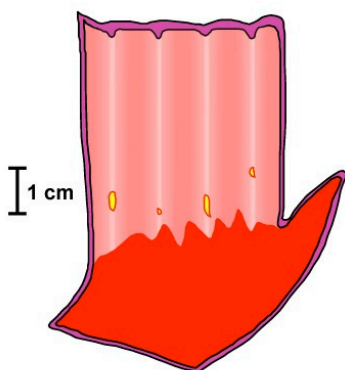
Reflux øsofagitis bør klassificeres endoskopisk med Los Angeles klassifikationen i fire grader (A – D; se figur side 9). Grad A = mucosalæsioner < 5 mm ved Z-linjen; grad B = mucosalæsioner > 5 mm på toppen af slimhindefolderne; grad C = mucosalæsioner, som breder sig imellem toppen af folderne, men mindre end 75 % af hele circumferensen; grad D = udbredte læsioner >75 % af circumferensen [23]. Los Angeles klassifikationen er valideret i interobservatørstudier. Endoskopisk erfaring bedrer overensstemmelsen imellem observatørerne [24].

LOS ANGELES CLASSIFICATION of Reflux Esophagitis

Developed by the International Working Group for the Classification of Reflux Oesophagitis (IWGCO)

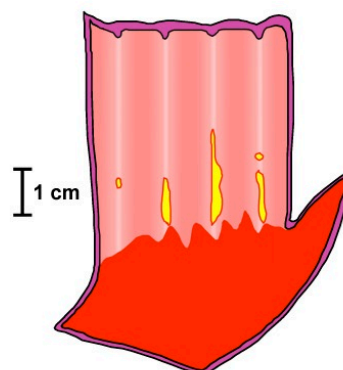


LA Grade A



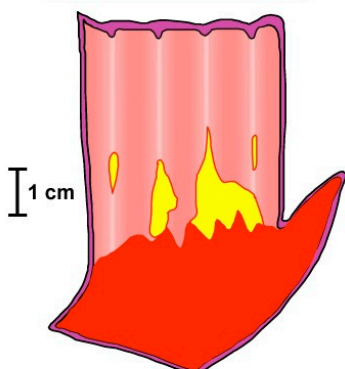
One (or more) mucosal break no longer than 5mm, that does not extend between the tops of two mucosal folds

LA Grade B



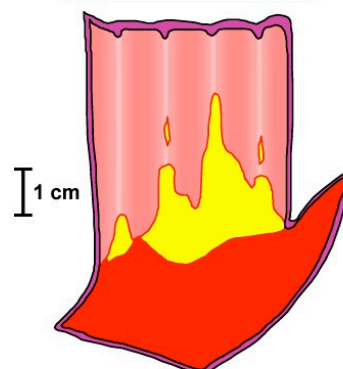
One (or more) mucosal break more than 5 mm long, that does not extend between the tops of two mucosal folds

LA Grade C



One (or more) mucosal break that is continuous between the tops of two or more mucosal folds, but which involves less than 75% of the circumference

LA Grade D



One (or more) mucosal break which involves at least 75% of the esophageal circumference

Biopsier er ikke indiceret ved typisk og simpel reflux øsofagitis. Biopsier kan være indiceret, hvor man ønsker at udelukke differentialdiagnoser, som infektioner eller eosinofil øsofagitis [7]. Biopsier kan ikke diagnosticere non-erosiv refluxsygdom. Elektronmikroskopisk er non-erosiv refluxsygdom karakteriseret ved dilaterede intercellulære rum, men det ses ikke ved almindelig histologisk teknik. Diagnostik for H. pylori (fx hurtig urease test) er ikke nødvendig i udredning af mulig refluxsygdom, men kan overvejes af andre grunde (www.dsgb.dk/images/guidelines).

Hiatushernie findes hos mere end halvdelen af patienterne med refluxøsofagitis og skal indgå i beskrivelsen. Der er stor interobservatørvariation ved små hiatushernier på grund af dynamiske ændringer i anatomi ved den gastroøsofageale overgang under den endoskopiske procedure. Hvis der er mindre end 2 cm fra diafragmaranden til Z-linjen må diagnosen hiatus hernie anses for usikker [25]. Cardiainsufficiens forstået som måling af øget diameter af cardia langs endoskopet ved inspektion i retrofleksion er associeret med GERD i et enkelt studie [26]. Det må dog anses for et upålideligt fund, som kan være forbigående og ikke troværdigt afspejler mere permanent patoanatomisk eller patofysiologi.

pH-metri og impedans

Indikation

Langtidsmåling af intraluminalt pH i øsofagus med eller uden samtidig impedansmåling kvantificerer gastroøsofageal reflux. Hovedformålet er at be- eller afkræfte tilstedeværelse af patologisk reflux. Sekundært vurderes den tidsmæssige sammenhæng mellem refluxepisoder og symptomer [27].

Fysiologiske målinger er ikke påkrævet i udredningen af ukompliceret gastroøsofageal refluxsygdom, men kan overvejes ved usikker diagnose herunder atypiske symptomer, behandlingsrefraktære symptomer samt hvis kirurgisk behandling overvejes [28].

pH-måling

Konventionelt måles intraluminalt pH i øsofagus over 24 timer transnasalt med en pH-sensor 5 cm over den manometrisk definerede øvre grænse af nedre øsofagusfinkter [29]. Alternativt anvendes et trådløst system, hvor en pH-sensor fæstes direkte på slimhinden i øsofagus 6 cm proksimalt for den endoskopisk

definerede z-linje [29]. Fordelen med sidstnævnte teknik er mindre ubehag for patienten og undersøgelsen kan således foretages over længere tid (typisk 48 timer), hvilket øger undersøgelsens sensitivitet [30]. Lokale forhold og patientens præference afgør valg af metode.

Undersøgelsen udføres normalt efter forudgående pausering med syrehæmmende medicin i mindst 7 dage [28]. Det primære mål er den totale syreeksponeeringstid (refluks indeks, *acid exposure time* [AET]), det vil sige den procentandel af undersøgelsestiden, hvor pH er < 4. Vigtigt er også dokumentation af den tidsmæssige relation mellem symptomer og refluksepisoder [31] samt det totale antal refluksepisoder (en refluksepisode defineres her som et fald i pH til < 4). Et forhøjet refluks indeks kan prædiktere et positivt respons på både medicinsk [32] og kirurgisk behandling [33]. Et refluks indeks på > 6 % anses som patologisk [28], medens en værdi på 4-6 % ligger i gråzonen. Der er dog en betydelig dag-til-dag variabilitet i refluks indekset [34, 35].

pH- og impedansmåling

Refluks af væske med pH > 4 medfører også nogle gange typiske reflukssymptomer [36]. Ved impedansmåling registreres forandringer i intraluminal elektrisk impedans mellem elektrodepar arrangeret som metalringe på en målesonde. Man kan detektere bevægelse af både gas og væske, fordi luft fører til øget impedans, medens nedsvælget bolus eller refluksbolus giver forbigående fald i impedans, og retningen af luft-/væskebevægelserne kan således aflæses [27, 37]. Ved kombineret pH/impedansmåling kan man således simultant bestemme bolusindhold (luft/væske/blandet), bevægelsesretning (antegrad/retrograd), surhedsgrad og eventuel symptomkorrelation [27, 37]. Kombineret pH/impedans-måling anses for den mest sensitive metode til evaluering af GERD.

Normalværdier for antal refluksepisoder i døgnet ved impedansmålinger varierer, og betydningen for behandlingsrespons er ikke helt klarlagt [32]. I en konsensusrapport fra 2017 angives at > 80 refluksepisoder er unormalt, medens < 40 anses som normalt [28]. Diagnosen kan ikke baseres udelukkende på denne parameter, som indtil videre må anses som en supplerende indikator på GERD [28]. Nylig beskrevne impedansparametre som '*mean nocturnal baseline impedance*' (MNBI) og '*postswallow peristaltic wave*

index' (PSPW) har vist sig lovende i den yderligere karakteristik af GERD, men deres kliniske betydning er indtil videre ikke fastslået [28, 38, 39].

Undersøgelse med eller uden PPI?

Når formålet med undersøgelsen er at undersøge om reflux er årsag til patientens symptomer, skal pH-impedansmåling foretages efter mindst 7 dages pause med PPI [28].

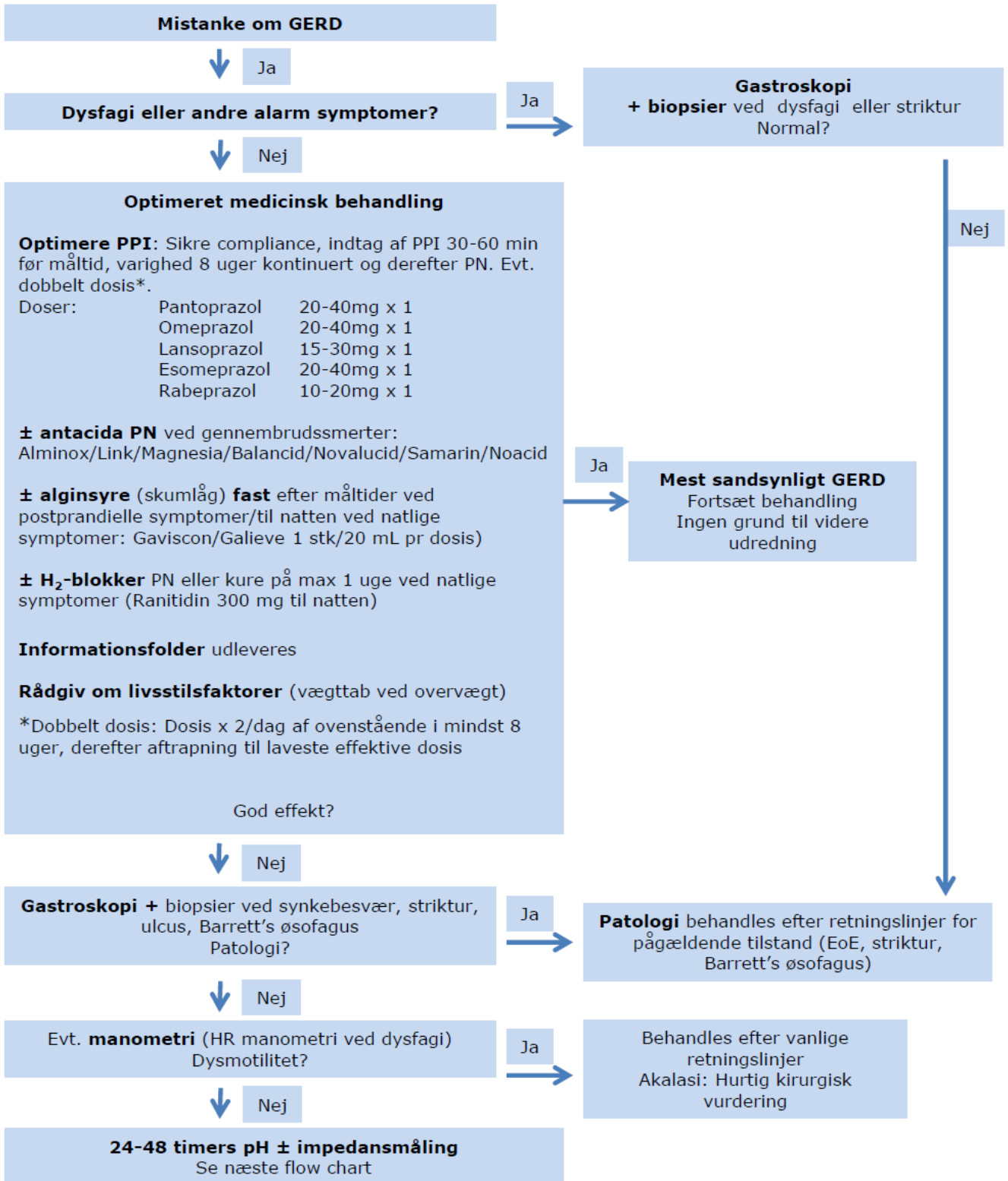
Hvis problemstillingen er manglende eller utilstrækkelig effekt af behandling hos en patient med kendt refluxsygdom (øsofagitis grad C og D, Barrett's øsofagus, peptisk striktur, tidligere positiv pH- måling), anbefales kombineret pH- og impedansundersøgelse under pågående PPI behandling [28].

Symptomassociation (SI og SAP)

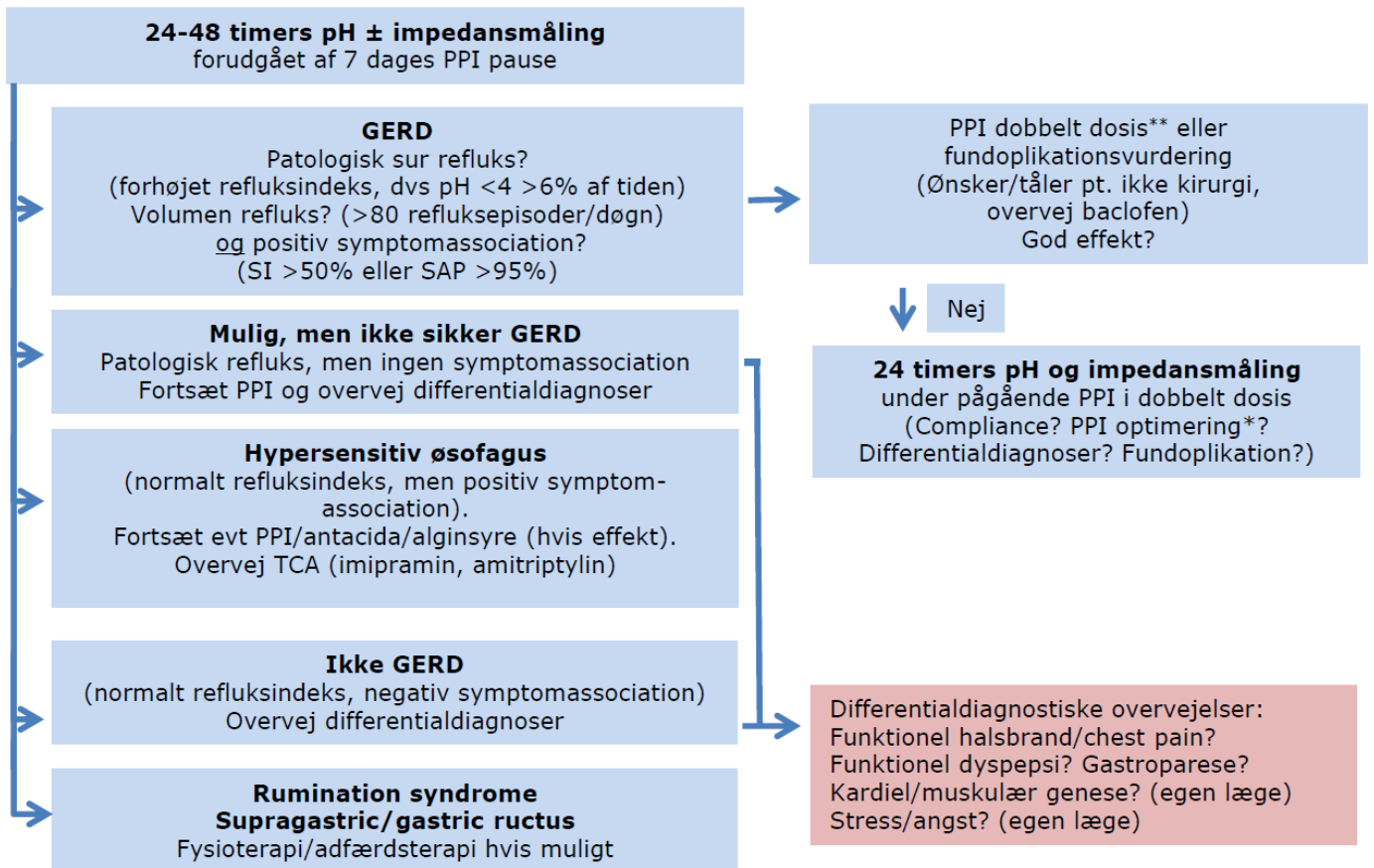
For at evaluere den tidsmæssige sammenhæng mellem rapporterede symptomer og refluxepisoder, anvendes symptomassociationsanalyser som udtrykker dette forhold numerisk. De mest anvendte er *Symptom Index* (SI) og *Symptom Association Probability* (SAP). SI defineres som den procentandel af symptomerne i undersøgelsesperioden, som er relateret til en refluxepisode, og angives typisk som positiv (klinisk relevant) ved en værdi over 50 % [28, 31]. SI tager dog ikke højde for det totale antal refluxepisoder, og en høj værdi kan være et tilfældigt sammenfald hos patienter med få symptommarkeringer og højt reflux indeks [40]. SAP udtrykker den statistiske sandsynlighed for at patientens symptomer er relateret til reflux og en værdi ≥ 95 % betegnes som positiv [31]. Reproducerbarheden for SI og SAP er henholdsvis 67% og 86% [41] og en positiv symptomkorrelation kan selvstændigt prædiktere sandsynligheden for behandlingsrespons [40, 42, 43].

Patienter kan have normalt reflux indeks, men positiv SAP. De kan defineres som havende hypersensitiv øsofagus med forventet effekt af antirefluxbehandling. Normalt reflux indeks og negativ SAP er ikke patofysiologisk foreneligt med refluxsygdom, men må klassificeres som funktionel dyspepsi eller funktionel halsbrand [44].

Udredning og behandling af GERD



Tolkning af pH ± impedansmåling af øsofagus



Behandling

Behandlingsmålet er at fjerne reflukssymptomerne eller, hvis dette ikke er muligt at opnå symptomkontrol. Symptomkontrol defineres som reduktion af symptomerne til et niveau hvor livskvaliteten ikke længere er påvirket. Epidemiologiske studier har fundet at dette kan svare til et niveau med moderate symptomer højst en gang ugentligt eller milde symptomer højst to gange ugentligt [1]. Behandlingsmålet kan opnås for langt de fleste hvis livsstilsmodifikation kombineres med optimeret medicinsk og eventuelt kirurgisk behandling. Ved manglende behandlingsrespons bør patienten henvises med henblik på videre udredning (se flow chart side 14).

Konservative antirefluksråd

Konservative antirefluksråd er baseret på få, små randomiserede undersøgelser (hvor effekt på symptombyrden sjældent er målt), en del fysiologiske studier og nogle epidemiologiske undersøgelser [45-47]. Den videnskabelige evidens for livsstilsråd er således svag, men interventionerne er billige og bivirkningsfrie, hvorfor nogle udvalgte råd anbefales. Det er vigtigt, at rådene individualiseres, og listen skal derfor primært opfattes som en inspiration til dialog med patienten om mulige ændringer i den daglige adfærd og ikke som generelle påbud. Rådgivningen kan inddeles i hovedgærde-elevation, væggtab, spisevaner og tobaksforbrug.

Hovedgærde-elevation kan forsøges hos patienter med natlige reflukssymptomer. Et lille RCT indikerer at hovedgærde-elevation afhjælper symptomerne ved GERD [48]. Et ublindet observationelt studie fandt færre symptomer hos patienter, der sov med 20 cm elevation [49]. De fysiologiske studier antyder, at elevation af hovedgærdet kan reducere natlig reflux hos nogle patienter [50-52]. Store hiatushernier forlænger refluxepisoder i liggende stilling, hvorfor især patienter med store hernier formodentlig vil kunne have gavn af hovedgærde-elevation. Der kan måles mindre reflux i venstre sideleje i forhold til højre, men effekten på symptomer er ikke målt.

Vægttab hos overvægtige reducerer symptombyrden på individniveau og reducerer forekomsten af GERD på gruppeniveau. Effekt af vægtændring på reflukssymptomer er aldrig undersøgt i RCT, men store kohortestudier har dokumenteret en klar association imellem vægttab og reduktion af reflukssymptomer [53-55]. Derudover har fysiologiske studier vist reduceret syreeksponeringstid efter vægttab [47]. Der er således

tilstrækkelig evidens til at anbefale vægttab hos overvægtige reflukspatienter for at reducere symptombyrden.

Undgåelse af sene/natlige måltider er ikke belyst tilstrækkeligt i terapeutiske studier til en generel rekommandation, men kan forsøges hos patienter med natlige refluks symptomer. Et måltid to timer før sengetid medførte øget reflux i forhold til et måltid seks timer før [56]. Et case-kontrol studie har vist kortere interval imellem sidste måltid og sengetid hos patienter med natlige refluks symptomer i forhold til en kontrolgruppe [57].

Kostråd. Der foreligger ikke evidens til at rådgive omkring kaffe, chokolade, citrusfrugt, kulsyre, pebermynte eller fiberrig kost [58]. Epidemiologiske studier kan ikke påvise sammenhæng imellem kaffe og refluks symptomer. Små fysiologiske studier har vist effekt af chokolade på sfinktertryk og refluksparametre, men den kliniske relevans heraf er uvis. Infusion af citrusfrugtjuice kan ligesom kaffe inducere halsbrand hos sensitive personer. Kulsyreholdige drikke kan inducere sfinkterrelaksationer via den sædvanlige bøvserrefleks, men om det ledsages af øget reflux er uvist. I et kohortestudie prædikerede indtagelse af kulsyreholdige drikke halsbrand. En hypotese om at pebermynte relaxerede den nedre sfinkter kunne ikke bekræftes hos raske forsøgspersoner.

Effekten af tobaksrygning er ikke entydig i fysiologiske studier. Ophør bedrede symptomerne hos normalvægtige, men ikke ved BMI > 25 [59]. Vægtøgning efter rygestop kan inducere eller forværre reflux [54].

Antacida

Antacida (salte af natrium, calcium, magnesium eller aluminium) er designet til at neutralisere syre fra ventriklen. Effekten indtræder hurtigt, men er kortvarig. Antacida synes bedre end placebo til at lindre halsbrand [60], men er ikke så effektive som H2RA [61, 62]. Antacida har ikke tilstrækkelig effekt til at hele mucosalæsioner ved erosiv øsofagitis [61, 63]. På grund af den kortvarig effekt samt bivirkningsprofilen og muligheden for mere effektiv medicinsk behandling med PPI, anbefales antacida kun til kortvarig eller intermitterende behandling af milde refluks symptomer. Antacida kan også anvendes som supplement til PPI-behandling ved gennembrudssymptomer, hvor hurtig effekt er ønsket. Gastrointestinale bivirkninger (diare og obstipation) er almindelige.

Barrieredannere

Alginater ([alginsyre](#), [natriumalginat](#)) fremkalder en viskøs gummilignende barriere, som flyder oven på ventrikellindholdet og derved beskytter mod syrerefluks. Effekten ved symptomatisk GERD er bedre end antacida og placebo, men mindre end PPI og H2RA [64]. Da effekten er hurtigt indsættende, er disse midler velegnede til behandling af sporadiske gener. De er endvidere formentlig velegnede som supplement ved fortsatte symptomer på trods af daglig PPI [65, 66]. Alginater kan anvendes ved graviditet og amning, da de har ringe systemisk absorption.

Sucralfat virker ved mukosaprotektion og er registreret til anvendelse ved refluks sygdom [67]. En metaanalyse kunne ikke påvise effekt på øsofagitis eller symptomer sammenlignet med placebo eller antacida [68]. Sucralfat er mest virksomt i surt miljø og bør derfor ikke kombineres med syreneutraliserende medicin.

Hyaluronsyre og chondroitinsulfat (Ziverel®) er vist at have symptomlindrende effekt, når det anvendes som supplement til PPI hos NERD-patienter [69].

H₂-receptorantagonister (H2RA)

Fysiologiske data har vist at det natlige pH-fald i ventriklen reduceres kortvarigt på H2RA, men hvorvidt dette ændrer på pH i øsofagus eller reducerer refluks symptomer er uafklaret. Kun studier med kort varighed (1-7 dage) har kunnet vise nedsat gastrisk pH [70]. H2RA under samtidig PPI-behandling udviser takyfylaksi bedømt på fysiologiske parametre inden for 1 uge [71, 72]. Om kombinationsbehandlingen har symptomatisk effekt, er ikke undersøgt. H2-blokkere er bedre end antacida, men mindre effektive end PPI, til symptomreduktion og opheling af erosiv refluks sygdom [68]. Standarddosis H2RA en gang dagligt opheler erosiv sygdom lige så godt som højdosis H2RA og delt døgndosis [68]. Patienter, der ikke kan behandles med PPI, kan behandles med H2RA for at reducere symptombyrden. Et review baseret på tre RCT (610 patienter) viste at 58 % behandlet med H2RA stadig havde symptomer sammenlignet med 84 % i placebo gruppen [73].

PPI

Generelt om PPI-behandling

Talrige studier har vist at PPI er H2RA overlegne ved GERD. Der er ikke evidens for at vælge et PPI frem for et andet i præparatgruppen. I en metaanalyse baseret på i alt 15.316 patienter, fandt man ingen klinisk betydende forskelle i ophealing af erosiv øsofagitis eller symptomlindring imellem de forskellige PPI [5].

PPI-effekt indtræder først flere timer efter indtag, og maksimal effekt opnås først efter flere dages behandling. PPI i dobbelt dosis kan forsøges, når standarddosis ikke har tilstrækkelig effekt. Ved dosisøgning er der bedre evidens for at tage en standarddosis x 2 end for at fordoble dosis x 1.

Der er god effekt af PPI på sikker syreinduceret sygdom (erosiv refluxsygdom, BE, patologisk pH-måling), hvor omkring 75 % af patienterne opnår symptomlindring. Der kan kun forventes placeboeffekt hos patienter med funktionel halsbrand, hæshed og kronisk hoste.

Det er ikke direkte dokumenteret at kontinuerlig PPI ved erosiv sygdom forhindrer udvikling af komplikationer, men incidensen af peptiske strikturer har været faldende efter anvendelse af PPI. Risikoen for recidiv efter dilatationsbehandling af peptisk striktur/stenose halveres ved efterfølgende vedvarende PPI-behandling [74].

Kontinuerlig eller symptomstyret behandling?

Fast daglig dosering er mere effektivt end p.n. til ophealing af øsofagitis og til at forhindre endoskopisk recidiv. Ved ukompliceret refluxsygdom er det primært patientens symptomer, der skal foranledige behandling. De patienter, der ikke ønsker daglig terapi, kan derfor anbefales symptomstyret behandling. Vælges kontinuerlig langtidsbehandling anbefales at trappe ned på den laveste dosis, der holder symptomerne i ro. Det anbefales helt at seponere PPI, hvis der ingen effekt er af behandlingen.

Utilstrækkelig effekt af PPI

Ved insufficient effekt af PPI i standarddosis to gange dagligt i 8 uger, bør behandlingen optimeres ved at sikre *compliance* samt korrekt indtagelse (30 minutter før måltid). Utilstrækkelig symptomatisk respons trods

optimeret behandling bør udløse differentialdiagnostiske overvejelser og evt. yderligere udredning (se flow chart side 14).

PPI og syre-rebound

Fysiologiske studier har vist, at syresekretionen øges forbigående efter seponering af længerevarende PPI behandling [75] og i tråd med dette har man hos raske forsøgspersoner påvist en øget forekomst af syrerelaterede symptomer efter seponering af PPI givet i 4-8 uger [76, 77]. Symptomerne opstod oftest omkring en uge efter at behandlingen var seponeret og varede i gennemsnit 4-5 dage. Den kliniske betydning af syre-rebound hos patienter med GERD er ikke klarlagt [78] og den optimale strategi ved forsøg på seponering af PPI (brat seponering eller langsom aftrapning) er utilstrækkeligt undersøgt [79]. Ved forsøg på seponering/dosisreduktion er det derfor relevant at gøre patienten opmærksom på, at der er en risiko for opblussen i syrerelaterede symptomer i flere uger efter ophør, hvilket ikke nødvendigvis er udtryk for behov for at genoptage behandlingen. Ofte kan det være relevant med antacida/alginat til at kupere symptomerne og hvis der er behov for genoptagelse af PPI kan symptomstyret behandling ofte være tilstrækkeligt.

PPI og bivirkninger

PPI tolereres generelt godt og bivirkninger som hovedpine, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse, diarré, flatulens, udslæt og svimmelhed rapporteres hos kun 1-3 % [80, 81]. Ved generende bivirkninger kan man forsøge skift til andet PPI, om end der er begrænset evidens herfor [15, 16]. Det er ingen holdepunkter for forskelle i bivirkningsprofil indenfor præparatgruppen [80].

Langtidsbehandling med PPI er blevet associeret med talrige mulige komplikationer, inklusive malabsorption af vitaminer og mineraler, gastrointestinale og pulmonale infektioner, osteoporose og øget risiko for frakturer, hjertesygdom, nyresygdom og demens [80, 82, 83]. Associationerne er overvejende påvist i sporadiske case-reports samt i observationelle studier uden overbevisende årsagssammenhæng. Generelt er der ikke evidens for at langtidsbehandling med PPI giver klinisk betydningsfulde komplikationer som opvejer behandlingens fordele hos patienter med veletableret behandlingsindikation. Der er således ikke holdepunkter for at anbefale hverken rutinemæssig biokemisk kontrol af nyrefunktion, vitamin- eller mineralniveauer, screening for osteoporose eller vitamin/mineral supplement hos patienter i langtidsbehandling med PPI.

Anden medicinsk behandling

Farmakologisk behandling kan rettes imod reflukssygdommens tilgrundliggende patofysiologi med nedsat gastroøsofageal sfinktertonus og/eller transitoriske sfinkterrelaksationer.

Baklofen er en GABA-agonist, som via hæmning af vagusreflekser øger sfinktertonus og reducerer antallet af sfinkterrelaksationer. Fysiologiske studier har i overensstemmelse hermed dokumenteret reduktion af både natlige og postprandiale refluksepisoder. Antal volumenrefluksepisoder og symptomer reduceredes ved behandlingsrefraktær reflukssygdom [84]. Sedation, svimmelhed og kvalme er betydende bivirkninger, som begrænser den kliniske anvendelse.

Metoclopramid og domperidon øger sfinktertrykket, men har ingen effekt på syreeksposition, symptomer eller heling af øsofagitis og bør ikke anvendes.

Generelt er der ikke dokumentation for klinisk betydende effekt af prokinetika i form af 5-HT-receptor og GABA-B-receptor agonister eller dopamin-receptor antagonist når disse anvendes som supplement til PPI i placebo- kontrollerede studier [85].

Behandling under graviditet

Halsbrand og sure regurgitationer optræder hos mere end halvdelen af alle gravide og forværres særligt i sidste trimester.

Der findes kun få og små randomiserede studier af effekten af medicinsk intervention ved graviditet, og ingen af disse har undersøgt effekten af syresekretionshæmning [86]. Baseret på den ringe systemiske absorption kan symptombehandling med antacida, barrieredannere og sucralfat om nødvendigt anvendes. Visse PPI (esomeprazol, lansoprazol og omeprazol) [87] og H₂-blokkeren ranitidin kan om nødvendigt anvendes under graviditet og har størst effektivitet. På grund af utilstrækkelige data bør pantoprazol og rabeprazol ikke anvendes (www.promedicin.dk).

Operation

Antirefluksoperation (ARO) er normalt kun indiceret hos patienter med dokumenteret GERD når optimeret medicinsk behandling: 1) ikke har tilstrækkelig effekt på typiske refluks symptomer og/eller øsofagitis, 2) giver uacceptable bivirkninger eller 3) hos patienter med dårlig compliance. Recidiv af benigne strikturer, større refluks symptomerne samt udvikling af dysplasi ved Barrett's øsofagus kan også indicere operation.

Såfremt PPI ingen effekt har haft på refluks generne er sandsynligheden for effekt ved ARO meget lille og kan således ikke anbefales [88].

Fortsat behov for PPI efter kirurgi er set hos > 80 %, og et ønske om at slippe for en ellers effektiv medicinsk behandling er derfor ikke indikation for kirurgi [89].

Effekten af ARO på refluks symptomer er godt dokumenteret på selekterede patienter [90]. Mortaliteten er meget lav (0,1 %) [91], men morbiditeten ved kirurgi er ikke ubetydelig i form af dysfagi, nedsat evne til at bøvse og manglende evne til vomitus samt øget borborygmi og flatulens. Hertil kommer den perioperative risiko for komplikationer (4,1 %) [91], samt et rapporteret behov for re-operation hos 7 % de første tre år postoperativt [88]. Kirurgi har størst effekt på typiske refluks symptomer (halsbrand og regurgitationer) med et vist respons på PPI-behandling, hvorimod ekstraøsofageale symptomer ikke bedres nævneværdigt [15].

Før kirurgi skal patienten udredes med gastroskopi, pH-måling, manometri (dysmotilitetslidelser som akalasi og sklerodermi skal udelukkes) samt røntgen af øsofagus med kontrast for at udelukke større herniering. Ved volumenrefluks kan ventrikeltømmningshastighedsundersøgelse og evt. tyndtarmspassage være indiceret for at udelukke anden patologi.

Laparoskopisk fundoplicatio a.m. Nissen og laparoskopisk fundoplicatio a.m. Toupet vurderes at have ligeværdig effekt [92]. Hos svært overvægtige kan *gastric bypass* anvendes som mulig antirefluks procedure [93]. Alternative operationsmetoder (LINX, ENDOSTIM), inklusive endoskopiske (Stretta, transoral incisionless fundoplication) har endnu ikke vist at have effekt ligeværdig med Nissen eller Toupet.

Referencer

1. Vakil, N., et al., *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(8): p. 1900-20; quiz 1943.
2. Hansen, J.M., M. Wildner-Christensen, and O.B. Schaffalitzky de Muckadell, *Gastroesophageal reflux symptoms in a Danish population: a prospective follow-up analysis of symptoms, quality of life, and health-care use*. Am.J.Gastroenterol., 2009. **104**(10): p. 2394-2403.
3. Reimer, C. and P. Bytzer, *A population-based survey to assess troublesome symptoms in gastroesophageal reflux disease*. Scand.J Gastroenterol, 2008: p. 1-7.
4. El-Serag, H.B., et al., *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review*. Gut, 2014. **63**(6): p. 871-80.
5. Ronkainen, J., et al., *High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report*. Scand J Gastroenterol, 2005. **40**(3): p. 275-85.
6. Zheng, Z., et al., *Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins*. Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 87-95.
7. Nilsson, M., et al., *Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux*. Gut, 2004. **53**(12): p. 1730-1735.
8. Corley, D.A. and A. Kubo, *Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(11): p. 2619-28.
9. Havemann, B.D., C.A. Henderson, and H.B. El-Serag, *The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review*. Gut, 2007. **56**(12): p. 1654-64.
10. Hunt, R., et al., *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease*. J Clin Gastroenterol, 2017. **51**(6): p. 467-478.
11. Malfertheiner, P., et al., *Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(1): p. 154-64.
12. Kahrilas, P.J., *Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(3 Suppl): p. S15-23.
13. Cremonini, F., et al., *Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(6): p. 1226-1232.
14. Kahrilas, P.J., *Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(16): p. 1700-7.
15. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(3): p. 308-28; quiz 329.
16. Kahrilas, P.J., N.J. Shaheen, and M.F. Vaezi, *American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease*. Gastroenterology, 2008. **135**: p. 1392-1403.
17. Bytzer, P., et al., *Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(12): p. 1360-6.
18. Dent, J., et al., *Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study*. Gut, 2010. **59**(6): p. 714-721.
19. Hatlebakk, J.G., *Endoscopy in gastro-oesophageal reflux disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010. **24**(6): p. 775-86.
20. Shaheen, N.J., et al., *Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2012. **157**(11): p. 808-16.
21. Bytzer, P., T. Havelund, and J.M. Hansen, *Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis*. Scand J Gastroenterol, 1993. **28**: p. 119-125.
22. Dent, J., *Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008. **22**(4): p. 585-99.
23. Lundell, L.R., et al., *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. Gut, 1999. **45**(2): p. 172-80.
24. Rath, H.C., et al., *Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: Impact of level of experience*. Gastrointest Endosc, 2004. **60**(1): p. 44-9.

25. Kahrilas, P.J., H.C. Kim, and J.E. Pandolfino, *Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008. **22**(4): p. 601-16.
26. Seltman, A.K., et al., *Endoscopic measurement of cardia circumference as an indicator of GERD*. Gastrointest Endosc, 2006. **63**(1): p. 22-31.
27. Sifrim, D., et al., *Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux*. Gut, 2004. **53**(7): p. 1024-31.
28. Roman, S., et al., *Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(10): p. 1-15.
29. Pandolfino, J.E., et al., *Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(4): p. 740-9.
30. Prakash, C. and R.E. Clouse, *Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(4): p. 329-34.
31. Bredenoord, A.J., B.L. Weusten, and A.J. Smout, *Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring*. Gut, 2005. **54**(12): p. 1810-7.
32. Patel, A., G.S. Sayuk, and C.P. Gyawali, *Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(5): p. 884-91.
33. Campos, G.M., et al., *Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication*. J Gastrointest Surg, 1999. **3**(3): p. 292-300.
34. Johnsson, F. and B. Joelsson, *Reproducibility of ambulatory oesophageal pH monitoring*. Gut, 1988. **29**(7): p. 886-9.
35. Scarpulla, G., et al., *The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(12): p. 2642-7.
36. Smith, J.L., et al., *Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease*. Gastroenterology, 1989. **96**(3): p. 683-9.
37. Bredenoord, A.J., *Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-oesophageal reflux*. Neurogastroenterol Motil, 2008. **20**(5): p. 434-9.
38. Frazzoni, M., et al., *Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives*. Dig Dis Sci, 2017. **62**(8): p. 1881-1889.
39. Vaezi, M.F., et al., *White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(8): p. 1162-1172.
40. Patel, A., G.S. Sayuk, and C.P. Gyawali, *Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(6): p. 836-44.
41. Aanen, M.C., et al., *Reproducibility of symptom association analysis in ambulatory reflux monitoring*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2200-8.
42. Watson, R.G., et al., *Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesofagus,"* Gut, 1997. **40**(5): p. 587-90.
43. Taghavi, S.A., et al., *Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole*. Gut, 2005. **54**(8): p. 1067-71.
44. Patel, A., et al., *GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation*. Neurogastroenterol Motil, 2016. **28**(4): p. 513-21.
45. Aalykke, C. and T. Havelund, *Ikkefarmakologiske behandlingsmuligheder ved gastroøsofageal refluksdyspepsi*. Ugeskr Læger, 1994. **156**: p. 5105-5109.
46. Kaltenbach, T., S. Crockett, and L.B. Gerson, *Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach*. Arch.Intern.Med., 2006. **166**(9): p. 965-971.
47. Ness-Jensen, E., et al., *Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(2): p. 175-82 e1-3.
48. Harvey, R.F., et al., *Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis*. Lancet, 1987. **ii**: p. 1200-1203.
49. Khan, B.A., et al., *Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(6): p. 1078-82.
50. Person, E., et al., *A Novel Sleep Positioning Device Reduces Gastroesophageal Reflux: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Gastroenterol, 2015. **49**(8): p. 655-9.

51. Stanciu, C. and J.R. Bennett, *Effects of posture on gastro-oesophageal reflux*. *Digestion*, 1977. **15**(2): p. 104-9.
52. Hamilton, J.W., et al., *Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid*. *Dig Dis Sci*, 1988. **33**(5): p. 518-22.
53. Ness-Jensen, E., et al., *Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(3): p. 376-82.
54. Jacobson, B.C., et al., *Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(22): p. 2340-8.
55. Singh, M., et al., *Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial*. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. **21**(2): p. 284-90.
56. Piesman, M., et al., *Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter?* *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(10): p. 2128-34.
57. Gerson, L.B. and R. Fass, *A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. **7**(4): p. 372-8; quiz 367.
58. Kaltenbach, T., S. Crockett, and L.B. Gerson, *Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(9): p. 965-71.
59. Ness-Jensen, E., et al., *Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study*. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(2): p. 171-7.
60. Weberg, R. and A. Berstad, *Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis*. *Scand J Gastroenterol*, 1989. **24**(4): p. 401-6.
61. Earnest, D., et al., *Managing heartburn at the 'base' of the GERD 'iceberg': effervescent ranitidine 150 mg b.d. provides faster and better heartburn relief than antacids*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14**(7): p. 911-8.
62. Graham, D.Y. and D.J. Patterson, *Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis*. *Dig Dis Sci*, 1983. **28**(6): p. 559-63.
63. Moayyedi, P. and B. Delaney, *GORD in adults*. *BMJ Clin Evid*, 2008. **2008**.
64. Leiman, D.A., et al., *Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis*. *Dis Esophagus*, 2017. **30**(2): p. 1-8.
65. Reimer, C., et al., *Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. **43**: p. 899-909.
66. Coyle, C., 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**(12): p. 1524-1533.
67. Simon, B., G.P. Ravelli, and H. Goffin, *Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. **10**(3): p. 441-6.
68. Khan, M., et al., *Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD003244.
69. Savarino, V., et al., *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**(5): p. 631-642.
70. Wang, Y., et al., *Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD004275.
71. Qvigstad, G., et al., *Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in Helicobacter pylori-negative patients*. *Scand J Gastroenterol*, 1998. **33**(12): p. 1244-8.
72. Fackler, W.K., et al., *Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(3): p. 625-32.
73. van Pinxteren, B., et al., *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002095.
74. Smith, P.M., et al., *A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture*. *Restore Investigator Group*. *Gastroenterology*, 1994. **107**(5): p. 1312-8.
75. McColl, K.E. and D. Gillen, *Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(1): p. 20-22.
76. Reimer, C., et al., *Proton Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy*. *Gastroenterology*, 2009. **137**: p. 80-87.

77. Niklasson, A., et al., *Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial*. *Am.J.Gastroenterol.*, 2010. **105**(7): p. 1531-1537.
78. Lodrup, A.B., C. Reimer, and P. Bytzer, *Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment*. *Scand.J.Gastroenterol.*, 2013. **48**(5): p. 515-522.
79. Haastrup, P., et al., *Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review*. *Fam Pract*, 2014. **31**(6): p. 625-30.
80. Scarpignato, C., et al., *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression*. *BMC Med*, 2016. **14**(1): p. 179.
81. Vaezi, M.F., Y.X. Yang, and C.W. Howden, *Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy*. *Gastroenterology*, 2017. **153**(1): p. 35-48.
82. Freedberg, D.E., L.S. Kim, and Y.X. Yang, *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**(4): p. 706-715.
83. Reimer, C., *Safety of long-term PPI therapy*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013. **27**(3): p. 443-54.
84. Blackshaw, L.A., et al., *Pharmacologic treatments for esophageal disorders*. *Ann N Y Acad Sci*, 2014. **1325**: p. 23-39.
85. Ren, L.H., et al., *Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(9): p. 2412-9.
86. Phupong, V. and T. Hanprasertpong, *Interventions for heartburn in pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(9): p. CD011379.
87. Pasternak, B. and A. Hviid, *Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects*. *N.Engl.J.Med.*, 2010. **363**(22): p. 2114-2123.
88. Pandit, S., et al., *Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians*. *Pathophysiology*, 2017.
89. Lodrup, A., et al., *Use of proton pump inhibitors after antireflux surgery: a nationwide register-based follow-up study*. *Gut*, 2014. **63**(10): p. 1544-1549.
90. Richter, J.E., et al., *Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(5): p. 1298-1308 e7.
91. Maret-Ouda, J., et al., *Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux*. *JAMA*, 2017. **318**(10): p. 939-946.
92. Du, X., et al., *A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270 degrees) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults*. *BMC Gastroenterol*, 2016. **16**(1): p. 88.
93. Varela, J.E., M.W. Hinojosa, and N.T. Nguyen, *Laparoscopic fundoplication compared with laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease*. *Surg Obes Relat Dis*, 2009. **5**(2): p. 139-43.