

## Therapieresistentie van gastro-oesofageale refluxklachten: zure reflux, niet-zure reflux of geen reflux

A.J.Bredenoord en A.J.P.M.Smout

Zie ook het artikel op bl. 2553.

- De introductie van de protonpompremmers (PPI's) betekende een doorbraak in de behandeling van zuurgerelateerde aandoeningen zoals refluxziekte en maagzweren.
- Ondanks de hoge effectiviteit van PPI's faalt de behandeling bij een klein deel van de patiënten met refluxsymptomen.
- De mate van zuurremming die wordt bereikt met een PPI is afhankelijk van verschillende factoren, zoals infectie met *Helicobacter pylori*, genetische variatie in metaboliserende enzymen en therapietrouw.
- Nachtelijke zuurdoorbraak lijkt niet erg belangrijk in de pathogenese van therapieresistente refluxklachten.
- Niet alle reflux vanuit de maag in de oesofagus blijkt zuur te zijn. Zogenaamde niet-zure reflux kan ook typische refluxsymptomen veroorzaken; dit kan worden aangetoond met een impedantiemeting van de slokdarm.
- Echter, bij de meeste patiënten die slecht reageren op zuurremmende therapie blijkt dat er geen sprake is van refluxziekte, maar berusten de klachten op functionele dyspepsie, aerofagie of rumineren.
- Een goede anamnese is de eerste stap bij de evaluatie van deze patiënten, gevolgd door een gastro-duodenoscopie en eventueel een 24-uursrefluxmeting.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2548-52

Met de introductie van de protonpompremmers (PPI) werd een doorbraak bereikt in de behandeling van zuurgerelateerde aandoeningen, zoals gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en maagzweren. Eerst was er omeprazol; daarna kwamen pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol en esomeprazol op de markt. Deze middelen waren in 2005 goed voor ruim 6% van het totale geneesmiddelenbudget in Nederland, dat een bedrag van ruim 270 miljoen euro uitmaakt ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Ondanks de hoge effectiviteit van PPI's faalt de behandeling bij een klein deel van de patiënten met refluxsymptomen. Omdat deze symptomen zo frequent zijn, betekent dit dat dit kleine percentage patiënten verantwoordelijk is voor een relatief groot gedeelte van de werklast van huisartsen, internisten en maag-darm-leverartsen.

In dit artikel bespreken wij de onderliggende oorzaken van therapieresistente refluxsymptomen en de aanpak van dit probleem.

Sinds de introductie van PPI's zijn er vele klinische onderzoeken uitgevoerd, met als harde uitkomstmaat: genezing van erosieve oesofagitis. Studies naar het effect op symptomen zijn veel lastiger uit te voeren en klachten-

vermindering is mede afhankelijk van de verwachtingen van de patiënt. Zoals hierna wordt besproken, kan PPI-refractaire GORZ berusten op onvoldoende zuurremming, op niet-zure reflux als oorzaak van de symptomen, of op een onjuiste diagnose 'GORZ'.

### ONVOLDOENDE ZUURREMMING

De remming van de maagzuursecretie bij gebruik van een PPI is bijna altijd onvolledig. Zowel bij patiënten als bij gezonde vrijwilligers is tijdens het gebruik van omeprazol 20 mg 2 dd de pH in de maag 's nachts nog gedurende 30% van de tijd lager dan 4. Overdag is dit gedurende ongeveer 20% van de tijd het geval.<sup>1</sup> Dit leidt uiteraard lang niet altijd tot pathologische zuurexpositie van de slokdarm.

Het effect van PPI's is dosisafhankelijk; ook bestaan er aanzienlijke verschillen tussen individuen. Indien een lage dosis onvoldoende effect heeft, kan men dus soms volstaan met het ophogen van de dosering. Voorts is aangetoond dat de genezing van oesofagitis en de vermindering van symptomen wekelijks toenemen tot aan 12 weken behandeling.<sup>2-4</sup> Hieruit volgt dat een PPI-proefbehandeling van enkele weken volstrekt onvoldoende is om bij een patiënt vast te stellen dat hij of zij lijdt aan PPI-refractaire GORZ.

Er zijn verschillende verklaringen voor de intra-individuele verschillen in zuurremming. Daarbij kunnen ook genetische factoren een rol spelen, zoals genetische variatie in metaboliserende enzymen.<sup>5</sup>

St. Antonius Ziekenhuis, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein.

Hr.dr.A.J.Bredenoord, arts in opleiding voor maag-darm-leverarts.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Utrecht.

Hr.prof.dr.A.J.P.M.Smout, maag-darm-leverarts.

Correspondentieadres: hr.dr.A.J.Bredenoord (a.bredenoord@antonius.net).

**Nachtelijke zuurdoorbraak.** Zoals gezegd is de zuurproductie vrijwel nooit gedurende 24 h volledig geblokkeerd tijdens behandeling met een PPI. Bij 24-uursmetingen van de pH in de maag werd gezien dat ook tijdens PPI-gebruik de pH geregeld beneden de 4 daalt (figuur 1).<sup>6,7</sup> Als men op zoek is naar PPI-refractaire symptomen, is een nachtelijke zuurdoorbraak niet klinisch relevant, omdat die ook voorkomt bij patiënten die geen klachten meer hebben nadat zij zijn begonnen met het gebruik van PPI, en bij gezonde vrijwilligers. Bovendien hebben de meeste patiënten met therapieresistente GORZ geen nachtelijke symptomen.

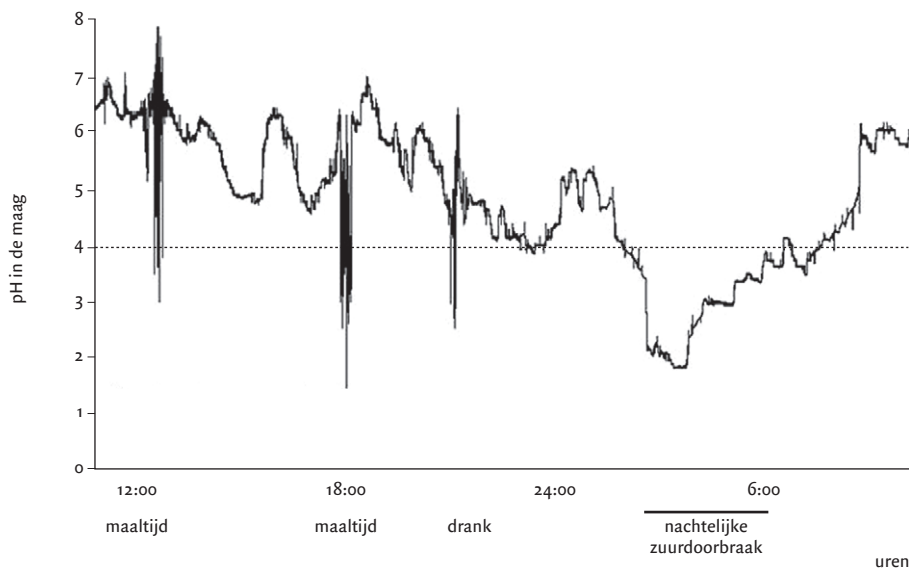
**Therapietrouw.** Een slechte tot matig slechte therapietrouw, dat wil zeggen een inname < 80% van de voorgeschreven PPI's, werd gezien bij 25-47% van de patiënten met symptomen of tekenen van refluxziekte.<sup>8</sup> Sommige patiënten zijn bang voor bijwerkingen, andere hebben een weerstand tegen medicijnen. Een te optimistische visie van de patiënt op duurzamer behandelingen, zoals een anti-refluxoperatie, kan bijdragen tot een slechte therapietrouw, omdat de patiënt hoopt hiermee de kans op verwijzing naar de chirurg te vergroten. Verder is het van belang dat patiënten goed worden geïnstrueerd om de medicatie in te nemen vóór een maaltijd, gezien de farmacodynamische eigenschappen van de PPI.

**Helicobacter pylori.** De aanwezigheid van gastritis door *Helicobacter pylori*-infectie versterkt het effect van zuurremmende farmaca en vooral dat van PPI's. Dit kan verklaard

worden door de schade aan de zuurproducerende pariëtale cellen. *H. pylori*-positieve patiënten hebben een enigszins grotere kans op genezing van oesofagitis na 4 weken PPI-gebruik en op het verdwijnen van symptomen tijdens een behandeling met een PPI.<sup>9</sup> Het effect van *H. pylori*-infectie is echter gering en is reeds verdwenen na 8 weken behandeling.<sup>10</sup> Recidiverende oesofagitis komt niet minder frequent voor bij patiënten met een *H. pylori*-infectie en de *H. pylori*-status van een patiënt lijkt niet van klinisch belang bij patiënten met refractaire refluxklachten.<sup>11</sup>

#### NIET-ZURE REFLUX

Een pH-meting van de slokdarm was tot voor kort de gouden standaard voor het meten van gastro-oesofageale reflux. Recentelijk werd een nieuwe techniek ontwikkeld, waarmee men reflux onafhankelijk van de zuurgraad kan meten.<sup>12</sup> Deze techniek maakt gebruik van verschillen in elektrische impedantie van lucht, vloeistof en slokdarmwand. De combinatie van een pH- en een impedantiemeting maakt het mogelijk reflux in te delen in zure reflux, waarbij de pH onder de 4 ligt, niet-zure of zwak-zure reflux, bij een pH van 4-7, en alkalische reflux bij een pH boven de 7. Bij personen die geen zuurremmende farmaca gebruiken, is ongeveer de helft van de refluxepisoden zuur en de andere helft zwak-zuur.<sup>13</sup> Zwak-alkalische reflux beslaat minder dan 5% van het totale aantal refluxepisoden. Tijdens behandeling met PPI's vermindert het totale aantal refluxepisoden niet, maar



FIGUUR 1. Ambulante 24-uurszuurmeting van de maag bij een patiënt die 2 maal per dag een protonpompremmer gebruikte. Overdag en 's avonds is de maagzuurproductie adequaat geremd en is de pH in de maag constant boven de 4, maar tijdens maaltijden daalt de pH tijdelijk tot onder de 4, vermoedelijk door inname van zure voedingsmiddelen. In de nacht is er een langere periode waarin de inhoud van de maag zuur is; er is dan sprake van zogenaamde nachtelijke zuurdoorbraak.

verandert uitsluitend de zuurgraad van de refluxepisoden (figuur 2).

Recente studies hebben aangetoond dat zwak-zure reflux ook symptomen als brandend maagzuur en regurgitatie kan veroorzaken.<sup>14</sup> Indien een patiënt voornamelijk regurgitatieklachten heeft, is het duidelijk dat het veranderen van de zuurgraad met een PPI weinig zal veranderen aan de klachten veroorzaakt door het terugstromen van maaginhoud. Het wekt meer verbazing dat ook klachten over zuurbranden veroorzaakt kunnen worden door zwak-zure reflux.

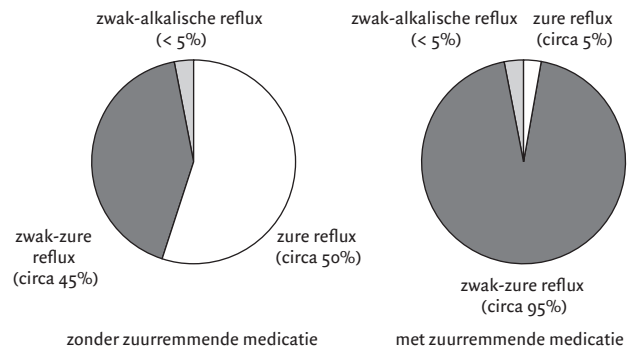
Ook andere bestanddelen van het maagsap behalve zuur, zoals pepsine en gal, zijn mogelijk verantwoordelijk voor refluxsymptomen.<sup>15</sup> Er zijn echter geen studies waaruit blijkt dat episoden van reflux bij PPI-refractaire patiënten verschillen in samenstelling van die bij patiënten die goed reageren op PPI's. Waarschijnlijk speelt oesofageale hypersensitiviteit voor zuur en voor andere bestanddelen van het refluxaat een belangrijke rol in het veroorzaken van symptomen.

De huidige medicatie voor refluxziekte leidt tot een vermindering van de zuurgraad van refluxepisoden, maar niet tot een vermindering van het aantal refluxepisoden. De enige geaccepteerde behandeling die zowel zure, zwak-zure als zwak-alkalische refluxepisoden vermindert, is een anti-refluxoperatie.

#### ONJUISTE DIAGNOSE 'GORZ'

Verscheidene studies hebben laten zien dat behandeling met een PPI minder effectief is bij patiënten met zogenaamde niet-erosieve refluxziekte, dat wil zeggen zonder slijmvliesafwijkingen.<sup>2</sup> Het is echter waarschijnlijk dat de lage succesratio van behandeling in die studies is beïnvloed door de inclusie van patiënten met symptomen die niet werden veroorzaakt door reflux van maaginhoud. In veel gevallen zal een zorgvuldige anamnese uitwijzen dat een alternatieve diagnose inderdaad veel waarschijnlijker is (tabel). Wanneer dit niet het geval is, zal aanvullend onderzoek moeten plaatsvinden om GORZ uit te sluiten of te bevestigen.<sup>16</sup>

**Functionele dyspepsie.** Het frequentst blijken klachten die niet voldoende reageren op zuurremming te worden veroorzaakt door functionele dyspepsie. De kenmerkende symptomen van functionele dyspepsie zijn een vol gevoel, vroege postprandiale verzadiging, epigastrische pijn en een branderig gevoel in de bovenbuik. Brandend maagzuur en regurgitatie zijn geen typische symptomen. Hoewel er enige overlap in symptomenbeeld bestaat tussen GORZ en dyspepsie zijn dit twee verschillende aandoeningen. Dyspepsie reageert aanzienlijk minder goed dan GORZ op behandeling met een PPI, maar er kan wel sprake zijn van symptoomvermindering.<sup>17</sup> Volledige of gedeeltelijke vermindering van symptomen tijdens behandeling met een PPI is dus niet noodzakelijkerwijs een teken dat de klachten worden ver-



FIGUUR 2. Verdeling van de percentages van zure, zwak-zure en zwak-alkalische refluxepisoden zonder zuurremmende behandeling en tijdens gebruik van een protonpompremmer. Het totale aantal refluxepisoden verandert niet door gebruik van een zuurremmer, alleen de zuurgraad van de refluxepisoden wordt gewijzigd.

oorzaakt door refluxziekte.<sup>18 19</sup> Anders gezegd: de reactie op omeprazol is geen sterkere aanwijzing voor refluxziekte dan de reactie op acetylsalicylzuur een aanwijzing is voor artritis.

Andere ziektebeelden die soms worden aangezien voor refluxziekte zijn het ruminatiesyndroom, aerofagie, achalasia en eosinofiele oesofagitis.<sup>20 21</sup>

**Supra-oesofageale uitingen van refluxziekte.** Klachten als heesheid, globusgevoel, hoesten en keelpijn noemt men dikwijls 'supra-oesofageale refluxsymptomen', in de veronderstelling dat ze worden veroorzaakt door reflux van maaginhoud. Hoewel het inderdaad zo is dat reflux de laryngeale en faryngeale structuren kan beschadigen, is het bijna onmogelijk om bij een individuele patiënt reflux met zekerheid aan te wijzen als oorzaak van dergelijke afwijkingen. Als een behandeling van enkele maanden met een hoge dosis PPI

#### Verklaringen voor medicatierefractaire refluxsymptomen

- incomplete zuurremming
- onvoldoende therapietrouw
- onvoldoende behandelingsduur
- nachtelijke zuurdoorbraak\*
- niet-zure reflux
- oesofageale hypersensitiviteit
- geen GORZ
  - functionele dyspepsie
  - ruminatiesyndroom
  - aerofagie
  - achalasia
  - eosinofiele oesofagitis

GORZ = gastro-oesofageale refluxziekte.

\*De betekenis van nachtelijke zuurdoorbraak is discutabel; vermoedelijk speelt deze geen rol in het onderhouden van refluxklachten.

geen effect heeft op de supra-oesofageale symptomen van een patiënt, zou men daarom naar andere oorzaken van de symptomen moeten zoeken.

Bij chronische hoest ligt dit anders. Meerdere studies hebben een relatie laten zien tussen reflux van maaginhoud en hoest. Met behulp van 24-uursrefluxmetingen kan men de temporele relatie tussen hoest en het vóórkomen van reflux bestuderen. Hoest kan worden uitgelokt door zowel zure als zwak-zure reflux en daarom is een gecombineerde pH-impedantiemeting het beste instrument om deze klachten te analyseren.<sup>22</sup>

#### BELEID BIJ PATIËNTEN MET ONVOLDOENDE RESPONS OP PPI'S

Het spreekt voor zich dat bij alle patiënten een zorgvuldige anamnese dient te worden afgenomen, want met een goede anamnese kan men in veel gevallen de hypothese 'GORZ' al verwerpen. Is er inderdaad zuurbranden, gedefinieerd als kortdurende episoden van een retrosternaal brandend gevoel, die voornamelijk vóórkomen na maaltijden en tijdens het vooroverbuigen? Is er werkelijk sprake van regurgitatie, het spontaan tot in de mond terugstromen van maaginhoud? Wanneer komen de klachten voor – kenmerkend is 1-2 uur post prandium? Zijn er uitlokkende factoren in het dieet te identificeren, zoals volumineuze maaltijden, gebruik van koffie, alcohol, ui of sinaasappelsap?

Wanneer de anamnese bevestigt dat de patiënt inderdaad last heeft van refluxsymptomen, wordt meestal een gastro-duodenoscopie verricht. De meeste patiënten met refluxziekte hebben echter zogenaamde niet-erosieve refluxziekte, waarbij geen afwijkingen worden gezien tijdens endoscopie. Men kan gastroduodenoscopie dan ook gebruiken om refluxziekte uit te sluiten. Verder gebruiken patiënten dikwijls al enige tijd PPI's voordat de endoscopie wordt uitgevoerd, wat eventuele slijmvliesafwijkingen kan maskeren die aanwezig waren voordat de behandeling werd gestart.

Wanneer oesofagitis wordt gevonden, kan men de PPI-dosis ophogen, overschakelen naar een andere PPI of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist toevoegen. Het toevoegen aan de behandeling van ranitidine 300 mg in de avond vermindert nachtelijke zuurdoorbraak, maar dit effect duurt slechts enkele weken.

Wanneer er geen endoscopische afwijkingen zijn, is de volgende stap een 24-uurs-pH-meting van de slokdarm, idealiter gecombineerd met een impedantiemeting. Met deze techniek kan een verband tussen het optreden van refluxepisoden en symptomen worden onderzocht en tevens de totale zuurexpositie in de slokdarm worden vastgesteld.<sup>23</sup>

Wanneer symptomen persisteren die gerelateerd zijn aan zwak-zure reflux ondanks adequate zuurremming, kan men

proberen de bestaande hypersensitiviteit te verminderen door een lage dosis van een tricyclisch antidepressivum toe te voegen of kan men besluiten tot een chirurgische behandeling.

#### CONCLUSIE

De introductie van PPI's heeft de behandeling van refluxziekte sterk vooruitgeholpen, maar een klein deel van de patiënten reageert toch onvoldoende op deze medicijnen. De onvoldoende zuursecretieremming bij hen kan uiteenlopende oorzaken hebben. Recente gegevens laten zien dat ook zogenaamde niet-zure refluxepisoden refluxklachten kunnen veroorzaken. Het falen van de behandeling van refluxklachten komt echter meestal doordat de initiële diagnose 'refluxziekte' niet juist was. Het is dus altijd verstandig om deze diagnose te heroverwegen bij patiënten die niet goed reageren op behandeling met PPI's.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 januari 2008

---

#### Literatuur

- 1 Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:763-7.
- 2 Dean BB, Gano jr AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:656-64.
- 3 Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:227-31.
- 4 Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1461-9.
- 5 Egan LJ, Murray JA. New perspectives in gastric acid suppression: genetic polymorphisms predict the efficacy of proton pump inhibitors. *Dig Dis.* 2000;18:58-63.
- 6 Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Combined gastric and oesophageal 24-hour pH monitoring and oesophageal manometry in patients with reflux disease, resistant to treatment with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4:485-95.
- 7 Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1527-31.
- 8 Soest EM van, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:377-85.
- 9 Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology.* 1999;117:11-6.

- 10 Peters FT, Kuipers EJ, Ganesh S, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:921-6.
- 11 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000;118:661-9.
- 12 Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Mot.* 1991; 3:151-62.
- 13 Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology.* 2001;120:1588-98.
- 14 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120:1599-606.
- 15 Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2033-40.
- 16 Wit NJ de, Barneveld TA van, Festen HP, Loffeld RJ, Pinxteren B van, Numans ME. Richtlijn 'Maagklachten'. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005; 149:1386-92.
- 17 Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001961.
- 18 Numans ME, Lau J, Wit NJ de, Bonis PA. Proefbehandeling met protonpompremmers ongeschikt als test voor gastro-oesofageale refluxziekte: een meta-analyse van de diagnostische-testeigenschappen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:1924-8.
- 19 Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, Wit NJ de, Baron A, Smout AJ. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:1377-84.
- 20 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130:1466-79.
- 21 Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Vandevoorde RRA, Smout AJPM. Boeren (ructus). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1385-9.
- 22 Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005;54: 449-54.
- 23 Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2005;54: 1810-7.

---

### Abstract

#### Therapy resistance of gastro-oesophageal reflux symptoms: acid reflux, non-acid reflux or no reflux

- The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) was a huge step forward in the treatment of gastric acid-related disorders such as reflux disease and gastric ulcers.
  - Despite the strong effectiveness of PPIs, in a small number of patients reflux symptoms are not adequately relieved by these drugs.
  - The amount of acid inhibition that can be achieved using a PPI depends on a number of different factors, such as *Helicobacter pylori* infection, genetic variation in metabolizing enzymes, and lack of compliance.
  - Nocturnal gastric acid breakthrough does not appear to be important in the pathogenesis of therapy-resistant reflux symptoms.
  - Not all reflux from the stomach into the oesophagus appears to be acidic. Episodes of non-acid reflux may also elicit typical reflux symptoms. This can be established by impedance measurements of the oesophagus.
  - However, most patients whose symptoms do not respond satisfactorily to PPI therapy appear not to have reflux disease but instead be suffering from other conditions such as functional dyspepsia, aerophagy or rumination.
  - Careful history-taking is pivotal in patients with reflux symptoms and should always precede additional investigations such as upper endoscopy and if necessary 24-hour reflux monitoring.
- Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:2548-52