

## Samenvatting proefschrift: Supra-esophageal manifestations of (duodeno-)gastroesophageal reflux in adult otorhinolaryngological patients

### SAMENVATTING

Zowel gastro-oesofagale refluxziekte (GORZ) als Neus, Keel en Oor (NKO) aandoeningen komen frequent voor in de algemene bevolking. In de loop van de laatste 4 decennia werd in toenemende mate een onderling verband tussen GORZ enerzijds en NKO en pulmonale aandoeningen anderzijds vastgesteld. Over een mogelijk oorzakelijk verband tussen beide type aandoeningen blijven voornamelijk vele onduidelijkheden bestaan.

Momenteel adviseert men geen diagnostische oesofago-gastroscopie bij NKO patiënten wanneer GORZ als een mogelijke oorzaak beschouwd wordt. Men neemt aan dat bij deze patiënten slechts zelden een oesofagitis wordt aangetroffen. Dit advies is echter gebaseerd op de resultaten van enkele studies met een beperkt aantal patiënten waarbij weinig accurate onderzoekstechnieken gebruikt werden voor het vaststellen van oesofagitis. Bij 405 opeenvolgende NKO patiënten met chronische onverklaarde symptomen, welke niet verbeterden met "conventionele" behandelingen, onderzochten wij op een prospectieve wijze de prevalentie van endoscopische afwijkingen zoals erosieve oesofagitis, Barrett's oesofagus en andere afwijkingen zoals peptische ulceraties. Een groep van 554 met zuurbranden als hoofdklacht die in dezelfde periode endoscopisch onderzocht werd vormde de controlegroep. Wij evalueerden bij deze patiënten ook de therapeutische respons van een antireflux behandeling met proton pomp inhibitoren (PPI's). De belangrijkste bevinding van dit onderzoek is dat de meerderheid van deze NKO patiënten (52%) endoscopische letsels vertoonde welke suggestief zijn voor GORZ. Het aantreffen van een erosieve oesofagitis bevestigt niet alleen de diagnose van GORZ maar is eveneens geassocieerd met een significant verhoogde symptoomrespons op PPI therapie gedurende de eerste 8 weken. Bovendien kan met behulp van endoscopie ook de ernst van GORZ bij deze patiënten vastgesteld worden. Een erosieve oesofagitis is doorgaans een ernstige vorm van GORZ, waarbij vaak een continue behandeling met PPI's noodzakelijk is voor symptoomcontrole en genezing van de oesofagitis. Op basis van deze bevindingen kunnen wij een endoscopie aanbevelen als een initieel diagnostisch onderzoek bij patiënten met mogelijke refluxgerelateerde chronische NKO symptomen. Deze aanbeveling geldt vooral wanneer de kostprijs van de endoscopie niet te hoog is en bij een eventuele aanwezigheid van risicofactoren voor Barrett's oesofagus of van verwickelingen van GORZ. Aansluitend op een behandeling met PPI's gedurende 4 weken (omeprazole 20 mg twee maal per dag of lansoprazole 30 mg éénmaal per dag) vertoonde 72% van de patiënten een duidelijke

symptomatische verbetering na 4 weken en 75% na 8 weken. Een initiële behandeling met PPI's gedurende 4 tot 8 weken lijkt daarom voldoende om de therapie respons te evalueren bij de meerderheid van de NKO patiënten met vermoeden van reflux-gerelateerde chronische symptomen

Mogelijke reflux-gerelateerde supra-oesofagale symptomen en aandoeningen zijn potentieel een gevolg van reflux van maaginhoud in de distale en proximale slokdarm en in de keelholte. Daarom zou het nuttig kunnen zijn om proximale oesofagale reflux te registreren bij patiënten met mogelijke reflux-gerelateerde symptomen of aandoeningen. De evaluatie van proximale pH metingen als een mogelijk diagnostisch onderzoek in de klinische praktijk was het doel van de volgende studie, waarbij de kenmerken van 345 patiënten met en zonder abnormale proximale reflux vergeleken werden. Zure reflux in de proximale slokdarm werd vaak gevonden bij patiënten met GORZ. De met abnormale proximale reflux geassocieerde factoren werden systematisch onderzocht. Bij slechts 6% van al de onderzochte patiënten werd pathologische reflux vastgesteld in afwezigheid van pathologische distale reflux. Bovendien kan de proximale pH meting typische GORZ symptomen niet van atypische atypische GORZ symptomen onderscheiden. Abnormale distale oesofagale galreflux was geen onafhankelijke risicofactor voor pathologische proximale oesofagale zuurexpositie. De bevindingen van dit onderzoek ondersteunen niet het routinematige gebruik van proximale oesofagale pH meting als diagnostische test in de klinische praktijk.

Wij hebben een verminderde sensitiviteit van het slokdarmslijmvlies aangetoond bij zuurinfusie alsook een vertraagde zuurklaring bij 26 patiënten met mogelijke reflux-gerelateerde chronische NKO symptomen. Deze vaststellingen kunnen gedeeltelijk de lage prevalentie van zuurbranden verklaren bij deze patiënten. De oesofagale zuurklaring biedt geen verklaring voor het verschil tussen patiënten met typische GORZ symptomen en reflux-gerelateerde NKO symptomen.

Reflux onderzoeken (endoscopie en pH meting) toonden GORZ aan bij 12 van de 16 opeenvolgende patiënten met chronische onverklaarde, refractaire klachten van drukgevoelens in de oren en bij alle 5 patiënten met een chronische secreterende middenoorontsteking. Bovendien vertoonden deze laatste 5 patiënten meer ernstige vormen van GORZ dan de

patiënten met chronische onverklaarde klachten van drukgevoelens in de oren. Dit suggereert een oorzakelijk verband tussen GORZ enerzijds en deze chronische oorklachten en aandoeningen anderzijds. Alle patiënten reageerden gunstig op antireflux therapie met omeprazole, voedingsadviezen en levensstijlmaatregelen: de oorloop hield op en drukklachten in de oren verdwenen. Deze bevindingen suggereren dat bepaalde ooraandoeningen en symptomen ook bij volwassenen mogelijk een gevolg van GORZ zijn.

Overvloedige slijmvorming in de keel is in de klinische praktijk een frequent voorkomende klacht en kan niet altijd adequaat verklaard worden. Er is gesuggereerd dat overvloedige keelslijmvorming vaak het gevolg zou kunnen zijn van supra-oesofagale reflux van maaginhoud, maar enige vorm van bewijs voor deze hypothese is vooralsnog niet geleverd.

Met behulp van endoscopie en pH metingen bij 59 opeenvolgende patiënten met chronische, onverklaarde, refractaire overvloedige keelslijmvorming, 33 patiënten met transparante slijmen en 26 patiënten met gele slijmen, werd GORZ aangetoond bij 44 patiënten (75%). Tijdens de 24-uren galreflux metingen werd bij 32 patiënten (55%) pathologische galreflux vastgesteld; dit verschijnsel was geassocieerd met gele keelslijmen. Proximale oesofagale galreflux metingen toonden hoge waarden bij alle onderzochte patiënten. Met behulp van chemische analyse werden galzouten aangetroffen in 9 stalen van gele keelslijmen met een concentratie van gemiddeld 0.06  $\mu\text{M}$ ; in 7 transparante stalen van keelslijmen werden geen galzouten aangetroffen. Aansluitend op een behandeling met PPI's van gemiddeld 4 weken namen de klachten beduidend af bij de meeste patiënten terwijl 61% van hen klachtenvrij was. Bij patiënten met gele keelslijmen was er vaker een onderhoudsbehandeling met PPI's noodzakelijk dan bij patiënten met transparante keelslijmen. Met dit onderzoek toonden wij aan dat galreflux ook kan voorkomen in de proximale slokdarm en in de keelholte; dit laatste fenomeen is geassocieerd met geel gekleurde keelslijmen. Wij besluiten dat galreflux en supra-oesofagale galreflux mede verantwoordelijk kunnen zijn voor reflux-gerelateerde supra-oesofagale symptomen en klinische tekens bij NKO patiënten. Bij patiënten met geel gekleurde keelslijmen werd in de meeste gevallen niet alleen pathologische galreflux aangetoond maar ook een verhoogde zuurblootstelling in de distale en proximale slokdarm. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat onverklaarde refractaire overvloedige keelslijmen suggestief zijn voor gastro-oesofagale reflux en gastro-oesofago-pharyngeale reflux in het bijzonder. Geel gekleurde keelslijmen van onverklaarde oorsprong zijn suggestief voor supra-oesofagale galreflux.

Paroxysmale larynxspasmen (LS) kunnen eveneens veroorzaakt worden door GORZ maar onderzoek hierover is zeer beperkt. Bij 33 van 35 opeenvolgende patiënten (94%) met paroxysmale LS werd GORZ (oesofagitis en/of pathologische pH meting) aangetroffen. Patiënten met frequent recidiverende LS hadden, in vergelijking met patiënten met eerder occasionele LS, een hogere prevalentie van hiatale hernia, langduriger distale en proximale oesofagale zuurblootstelling, en hogere waarden van galreflux. Zes patiënten maakten gebruik van een symptoom merker tijdens de 24 uren pH meting: 21 van de 23 gedocumenteerde LS episodes (91%) traden simultaan op met zure reflux episodes in de slokdarm. Dit simultane optreden suggereert een oorzakelijk verband tussen reflux episodes enerzijds en LS episodes anderzijds. Bij alle patiënten verdwenen de LS episodes binnen de 6 weken aansluitend op een standaard gedoseerde PPI behandeling. Deze studie toont niet alleen de rol aan van gastro-oesofagale reflux in de pathogenese van LS en de efficiëntie van antireflux therapie maar suggereert verder dat LS, bij volwassenen (met een normale stembandmobiliteit), beschouwd kan worden als een typische, maar vaak miskende, supra-oesofagale manifestatie van gastro-oesofagale reflux.

Tot slot konden wij in enkele pre-liminaire studies aantonen dat de aanwezigheid van oesofagitis en een hogere oesofagale zuur- en galblootstelling geassocieerd zijn met de noodzaak van een PPI onderhoudstherapie bij patiënten met reflux-gerelateerde NKO symptomen. De respons van een disposable en gemakkelijk te plaatsen miniatuur zuurblootstelling-sensor kan patiënten identificeren welke een PPI onderhoudsbehandeling vereisen.