

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	ph-meetria (k.a. sonid sisse viimine)
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1446
Kuupäev	21.04.2021

Enne küsimustele vastamist on kindlasti oluline mainida, et tänapäeval ei teostata enamusele patsientidest mitte ainult söögitoru pH-meetriat, vaid tavaliselt kombineeritud söögitoru pH-meetria ja impedantsanalüüsi. Rahvusvaheliste juhiste alusel on ainult pH-meetria ilma impedantsanalüüsita näidustatud ainult patsientidel enne operatiivset refluksaiguste ravi, teiste näidustuste puhul on näidustatud nii pH-meetria kui ka impedantsanalüüs.

Kaasaegne aparatuur võimaldab samaaegselt teostada nii pH-meetriat kui ka impedantsanalüüsi. Arst saab vastavalt näidustusele protseduuri läbi viimiseks valida ühekordselt kasutatava sondi, mis mõõdab kas ainult söögitoru pH-d või paralleelselt ka söögitoru impedantsi. pH ja impedants sondi hind on ainult pH mõõdetava sondi hinnast ca poole võrra kallim, samas on pH ja impedants uuringu puhul arsti ajakulu suurem. Söögitoru impedantsanalüüsi tervishoiuteenuse loetelus ei ole.

Seega on minu ettepanek luua selleks lisakoodi koos suurema piirhinnaga:

7028 ph-meetria (k.a. sondi sisseviimine)

lisakood.....: koos impedants analüüsiga

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses puudub meditsiinilise näidustuse kirjeldus (ilmselt sellepärast, et tegemist on tervishoiuteenuse loetelu muutmise taotlusega). Haigekassa esitas EGEÜ-le lisaküsimusi, millele vastas dr. Karin Kull 20.04.21. Nende küsimuste seas oli ka küsimus teenuse näidustuste kohta. Vastuses kirjeldatud näidustused on minu meelest õiged:

- Patsientidel, kellel sümptomite (kõrvetised, regurgitatsioon) alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset refluksaigust, juhul kui sümptomid ei allu ravile prootonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas (8 nädalat PPI x 2 päevas), on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuuring. Pigem soovitakse kasutada pH-meetriat koos impedantsuuringuga kui ainult pH-meetriat, sest see meetod võimaldab diagnoosida happe suurenenud ekspositsiooni, seoseid sümptomite ja happelise või mitte-happelise refluksi

vahel ning fenotüübi määramist (nt. mitte-erosiivne reflukshaigus, ülitudlik söögitoru, funktsionaalsed kõrvetised).

Põhjendus: Umbes 30%-l reflukshaigusega patsientidest, kellel püsivad sümptomid 1 kord päevas PPI ravi ajal, on pH-meetrial tuvastatud püsiv happe ekspositsioon, samas PPI annuse kasutamisel 2 korda päevas esineb püsiv happe ekspositsioon umbes 7%-l kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni ning 1%-l rinnaku taguse valu, kurgu või respiratoorsete sümptomitega patsientidest. Edasise raviotsuse langetamiseks on oluline aru saada kas püsivate kaebuste puhul on tegemist funktsionaalsete kaebustega, halva ravisoostumusega, või vaatamata PPI ravile püsiva madala söögitoru ph-ga (tõeline „non-responder“).

- Idiopaatilise kopsufibroosi, tsüstilise fibroosi ning kopsusiirdamist vajavatel patsientidel gastroösofageaalse reflukshaiguse kahtluse korral. pH-meetria/impedantsuuring on vajalik, et avastada patoloogiline happeline või mitte-happeline gastroösofageaalne refluks enne intensiivse PPI ravi alustamist või refluksivastase kirurgilise ravi otsustamist.

Ma lisaksin/korrigeeriksin Ühendkuningriigi Gastroenteroloogia Seltsi reflukshaiguse diagnostika juhise alusel (*Trudgill NJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Gut 2019;68:1731–1750*):

- Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpiliste sümptomite alusel (rindkerevalu, kurguvalu, krooniline köha, ebaselge geneesiga astma) gastroösofageaalset reflukshaigust, juhul kui sümptomid ei allu ravile prootonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas (8 nädalat PPI x 2 päevas), on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuuring.
- Patsientidel, kellel sümptomite alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust refluksivastase kirurgilise ravi otsustamiseks.
Patsientidel, kellel kaebused alluvad PPI ravile on pH-meetria vajalik, et kinnitada liigse happe ekspositsiooni söögitorus ja/või seost sümptomite ja happe refluksi episoodide vahel.
Patsientidel, kellel kaebused ei allu PPI ravile, on näidustatud ph/impedants analüüs.
- Patsientidel, kellel püsivad peale refluksivastast kirurgilist ravi refluksile sobivad kaebused, on näidustatud pH-meetria/impedantsuuring

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses puudub aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus (ilmselt sellepärast, et tegemist on tervishoiuteenuse loetelu muutmise taotlusega).

Gastroösofageaalne reflukshaigus on seisund, mille puhul tekib patsiendil normaalsest füsioloogilisest olukorrast suurem happeline või mittehappeline maosisu tagasivool söögitorru. Kuni 50-1 %-l patsientidest tekivad selle foonil

põletikulised muutused söögitoru limaskestal (erosiivne gastroösofageaalne reflukshaigus: erosioonid, haavandid). Tüüpilised sümptomid on kõrvetised, rõhatised, regurgitatsioon, aga osal patsientidel ka rindkerevalu, kurguvalu või krooniline köha (n. ö. söögitoru välised või atüüpilised sümptomid).

Haiguse patofüsioloogiliseks aluseks on ebapiisav alumise söögitoru sfinkteri toonus (nt. hiatushernia foonil), normist sagedasem söögitoru alumise sfinkteri relaksatsioon ja söögitoru peristaltika häired.

Esinemissagedus maailmas on väga varieeruv, 8 -33%, selle haigusega seotud kulud nt Ameerika Ühendriikides olid 2006a seisuga umbes 10 mrd dollarit aastas.

Standardravi on medikamentoosne ravi prootonpumba inhibiitoritega (PPI), mille toimemehhanism on maohappe produktsiooni pärssimine. Seega püsib patsientidel ka ravi foonil gasroösofageaalne refluks, kui tagasivoolav maosisu ei ole enam happeline.

Kirjanduse alusel ei saa 10 – 40% patsientidest diagnoositud gastroösofageaalse reflukshaigusega PPI-dest piisavalt ravivastust. Põhjuseks võib olla halb ravisoostumus, ebapiisav maohappe produktsiooni pärssimine („non-responder“), ülitundlik söögitoru (patsiendi kaebused korreleeruvad 24t söögitoru ph/impedants mõõtmisel nõrgalt happeliste/mitte happeliste refluksi episoodidega) või funktsionaalsed kaebused (24t söögitoru ph/impedants mõõtmisel ei esine patoloogiline refluks ja puudub seos kaebuste ja refluksepisoodide vahel).

See jaotus on edasise ravi strateegia suhtes väga oluline. Nimelt ei ole maohappe produktsiooni pärssiva ravi intensiiveerimine (PPI annuse suurendamine või PPI preparaati vahetus) näidustatud funktsionaalsete kaebustega patsientidel, samuti ei anna see tihti ka patsientidel ülitundliku söögitoruga soovitud ravivastust. Nendel patsientidel võib olla näidustatud neuromodulatsioon nt antidepressandi näol. Tõelistel „non-responder“ patsientidel võib seevastu olla näidustatud ka operatiivne reflukshaiguse ravi.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses kliinilised uuringud/metanalüüsid esitatud ei ole.

Khan MQ et al. Diagnostic Utility of Impedance-pH Monitoring in Refractory Non-erosive Reflux Disease J Neurogastroenterol Motil, Vol. 20 No. 4 October, 2014

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	60 patsienti kellel kahtlustatakse mitte erosiivset reflukshaigust ja kellel püsivad kaebused PPI ravi foonil (2 kuud, 2 x päevas)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH/impedants analüüs
Võrdlusravi	

<i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kellel ei esine patoloogilist gastroösofageaalset refluksi
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	47% (28/60). Seega sai umbes poolel patsientidest mitteerosiivse reflukshaiguse välistada
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Patsientide osakaal, kellel esineb ülitundlik söögitoru (inglise keeles <i>hypersensitive esophagus</i>) või funktsionaalsed kõrvetised
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	- ülitundlik söögitoru (22%; 12/60) - funktsionaalsed kõrvetised (25%; 15/60)

Gharib A et al Diagnostic Efficacy of 24-hr Esophageal pH Monitoring in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Open Access Maced J Med Sci. 2018 Jul 20; 6(7):1235-1238.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	572 patsienti, kellel kahtlustatakse mitteerosiivset reflukshaigust ja kellel püsivad kaebused PPI ravi foonil (vähemalt 1 kuu, 2 x päevas)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH/impedants analüüs
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	2009 – 2017
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kellel on funktsionaalsed kaebused (ei esine patoloogilist refluksi, kaebused ei ole refluksepisoodidega seotud)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	58,4%
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	- Patsientide osakaal, kellel on ülitundlik söögitoru - Patsientide osakaal, kellel on patoloogiline refluks
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	- ülitundlik söögitoru: 28% - patoloogiline refluks: 13%

Savarino E et al: The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. Am J Gastroenterol . 2008 Nov;103(11):2685-93.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	150 patsienti, kellel kahtlustatakse mitteerosiivset reflukshaigust
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH/impedants analüüs
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	2004 – 2007
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kellel esineb patoloogiline happeline refluks (tõeline mitteerosiivne reflukshaigus)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	63 (42%)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Patsientide osakaal, kellel on ülitundlik söögitoru - Patsientide osakaal, kellel on funktsionaalsed kaebused (ei esine patoloogilist refluksi, kaebused ei ole refluksepisoodidega seotud)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> - ülitundlik söögitoru: 48 (32%) - funktsionaalsed kaebused: 39 (26%)

Savarino E et al: The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease Dig Liver Dis . 2011 Jul;43(7):542-7.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	219 patsienti, kellel kahtlustatakse mitteerosiivset reflukshaigust
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH/impedants analüüs
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud</i>	24 t söögitoru pH analüüs (impedants mõõtmata)

<i>ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	- Patsientide osakaal, kellel esineb patoloogiline happeline refluks (tõeline mitteerosiivne reflukshaigus)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	- 24 t ph/impedants analüüs: 67 (31%) - 24 t ph analüüs: 62 (28%)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	- Patsientide osakaal, kellel on ülitundlik söögitoru - Patsientide osakaal, kellel on funktsionaalsed kaebused (ei esine patoloogilist refluksi, kaebused ei ole refluksepisoodidega seotud)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ülitundlik söögitoru: -- 24 t ph/impedants analüüs: 83 (38%) -- 24 t ph analüüs: 61 (28%) Funktsionaalsed kaebused: -- 24 t ph/impedants analüüs: 63 (29%) -- 24 t ph analüüs: 85 (39%)
	Kokkuvõtvalt tuvastas 24t ph/impedants analüüs võrreldes ainult 24 t ph analüüsiga 10 % (ca. 21 patsienti) rohkem patsiente, kellel esineb funktsionaalse häire asemel ülitundlik söögitoru.

Bajbouj M et al: Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. Digestion 2007;76(3-4):223-8.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	41 patsienti atüüpiliste refluksi sümptomidega (kurguvalu, tükkitunne, krooniline kõha)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH/impedants analüüs
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	- Ösofagogastroskoopia - 24 t söögitoru ph analüüs (impedants mõõtmata)
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patoloogiline leid 24 t söögitoru pH/impedants analüüsis

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	61% patsientidest
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Patoloogiline leid 24 t ph meetrias (impedants mõõtmata) - Patoloogiline leid ösofagogastroskoopias
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> - Patoloogiline leid 24 t ph meetrias (impedants mõõtmata) 29% patsientidest - Patoloogiline leid endoskoopias 23% patsientidest - <p>Järeldus: 24 t Söögitoru pH/impedants analüüs on kõige tundlikum meetod patoloogia tuvastamiseks</p>

Kleiman D et al. Early Referral for 24-Hour Esophageal pH Monitoring May Prevent Unnecessary Treatment With Acid-Reducing Medications. Surg Endosc. 2013 April ; 27(4): 1302–1309

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	100 patsienti, kellele kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust ja kellele teostati 24t ph-meetria
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	24 t Söögitoru pH-meetria
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	-
Uuringu pikkus	
Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kelle 24t ph-meetria leid oli patoloogiline
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<ul style="list-style-type: none"> - patsientidel tüüpiliste reflukssümptomidega: 69% - patsientidel atüüpiliste reflukssümptomitega: 29%
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Kui palju ravimeid (maohapet alandavad ravimid) oli ordineeritud patsientidele, kellel oli ph meetrias normileid
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	- 28% ordineeritud ravimitest (151 inimese aastat 536st inimese aastast) olid määratud patsientidel, kellel oli ph meetrias normileid

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses andmeid võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta ei ole.

5 – 10% patsientidest ei talu pH/impedants sondi sisseviimist (läbi nina ja kurgu söögitorru) või olemasolu 24 t jooksul ja katkestavad 24 t pH/impedants analüüsi.

Ühes uuringus kirjeldatud kõrvaltoimed (Wong WM et al: Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring –a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 155–163.). 25 patsienti:

Ninavalu (%) 15 (60)

Eritus (lima) ninast (%) 24 (96)

Kurguvalu (%) 12 (48)

Ebameeldiv tunne kurgus (%) 23 (92)

Köha (%) 7 (28)

Ebameeldiv tunne rindkeres (%) 2 (8)

Peavalu (%) 14 (56)

Nina verejooks (%) 0

Raskeid kõrvaltoimeid (hospitaliseerimine, surm, püsiv tervise kahjustus) ei ole kirjeldatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses ei ole esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas.

24 t söögitoru pH/impedants analüüs on üle maailma gastroösofageaalse reflukshaiguse diagnostikas standardmeetodiks nagu näitavad rahvusvahelised juhised (vaata punkt 7).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses alternatiivid nimetatud ei ole.

Alternatiivmeetodeid gastroösofageaalse tagasivoolu sageduse, pH ja mahu mõõtmiseks/objektiveerimiseks ei ole.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses ravijuhendeid kajastatud ei ole.

Kõige aktuaalsem ravijuhis, mis käsitleb söögitoru refluksdiagnostikat, on Ühendkuningriigi Gastroenteroloogia Seltsi juhised aastast 2019:

Trudgill NJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2019;68:1731–1750

Selle juhise alusel on refluksdiagnostika näidustatud:

- Patsientidel, kellel sümptomite (kõrvetised, regurgitatsioon) alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust, juhul kui sümptomid ei allu

ravile prootonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas (8 nädalat PPI x 2 päevas), on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuuring.

Soovitatakse pigem kasutada pH-meetriaat koos impedantsuuringuga, kui pH-meetriaat üksi, sest see meetod võimaldab diagnoosida happe suurenenud eksoositsiooni, seoseid sümptomite ja happelise või mitte-happelise refluksi vahel ning fenotüübi määramist (nt. mitte-erosiivne reflukshaigus, ülitundlik söögitoru, funktsionaalsed kõrvetised).

GRADE tõendus põhisis: mõõdukas, soovitus tugevus: tugev

- Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpiliste sümptomite alusel (rindkerevalu, kurguvalu, krooniline köha, ebaselge geneesiga astma) gastroösofageaalset reflukshaigust, juhul kui sümptomid ei allu ravile prootonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas, on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuuring.
GRADE tõendus põhisis: madal, soovitus tugevus: tugev

- Patsientidel, kellel sümptomite alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust refluksivastase kirurgilise ravi üle otsustamiseks.
Patsientidel, kellel kaebused alluvad PPI ravile on pH-meetria vajalik, et kinnitada liigse happe eksoositsiooni söögitorus ja/või seost sümptomite ja happe refluksi episoodide vahel.

GRADE tõendus põhisis: mõõdukas, soovitus tugevus: tugev

Patsientidel, kellel kaebused ei allu PPI ravile, on näidustatud pH/impedants analüüs.

GRADE tõendus põhisis: madal, soovitus tugevus: tugev

- Idiopaatilise kopsufibroosi, tsüstilise fibroosi ning kopsusiirdamist vajavatel patsientidel gastroösofageaalse reflukshaiguse kahtluse korral. pH-meetria/impedantsuuring on vajalik, et avastada patoloogiline happeline või mitte-happeline gastroösofageaalne refluks enne intensiivse PPI ravi alustamist või refluksivastase kirurgilise ravi otsustamist.

GRADE tõendus põhisis: madal, soovitus tugevus: võib/nõrk

- Patsientidel, kellel püsivad peale refluksivastast kirurgilist ravi refluksikaebused, on näidustatud pH-meetria/impedantsuuring

GRADE tõendus põhisis: madal, soovitus tugevus: võib/nõrk

Sarnased soovitus annavad ka järgmised juhised ja rahvusvaheliste ekspertide konsensus avaldused:

- Hirano I et al: ACG (American College of Gastroenterology) Practice Guidelines: Esophageal Reflux Testing. Am J Gastroenterol 2007;102:668–685
- Roman S et al: Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group Neurogastroenterology & Motility. 2017;29:e13067

- Gyawali CP et al: Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut 2018;67:1351–1362
- Koop H et al. S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013. Z Gastroenterol 2014 Nov;52(11):1299-346 (Saksa keeles)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on teenuse tegevus lühidalt kirjeldatud. Haigekassa poolt EGEÜ-le esitatud lisaküsimustele vastas dr. Karin Kull 20.04.21. Küsimuste seas oli ka küsimus teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kohta, vastus on koostatud PERHi kolleegide poolt, kes söögitoru 24t pH/impedants analüüsi juba teostavad ja kirjeldavad vastavaid tegevusi põhjalikult:

PH-meetria kateetri paigaldamisel ettevalmistavad tegevused:

- a. Kaasatud personal:
 1. gastroenteroloog
 2. üks õde, võimalusel kaks õde
 3. registraator
- b. Teenuse osutamise koht: uuringu/ protseduuri kabinet.
- c. Kasutatavad seadmed, tarvikud, ressursid:
 1. pH/Impedantskateeter ja pH-kateeter;
 2. pH-kateetri andmete salvestusseade;
 3. Nahast pH- kateetri andmete salvestusseadme hoidmise ja kandmise kott;
 4. Kolm katseklaasi pH kalibreerimiseks;
 5. Katseklaaside hoidik;
 6. Kaks erinevat puhverlahust: pH4.00; pH7.01. ja puhas vesi;
 7. USB kaabel- salvestusseadmelt andmete laadimine spetsiaalsesse programmi;
 8. pH-analüüsi tarkvara installatsiooni programm;
 9. üks AA patarei salvestusseadmesse;
 10. Patsiendi logileht ja seirepäevik;
 11. Kohver salvesti, tarvikute hoiustamiseks;
 12. steriilsed kindad;
 13. neerukauss;
 14. steriilne, kateetrit libestav anesteetiline/antiseptiline geel;
 15. kateetri fikseerimise plaaster ninale kinnitamiseks;
 16. rullplaaster tekstiilist kateetri kinnitamiseks nahale;
 17. jäätmekäitlus
 18. registratuur
 19. personali kaitsevahendite komplekt
 20. IT ressursid
 21. arsti tööjaam piltagnostika kirjeldamiseks
- d. soorituste ajad:

1. katseklaaside ettevalmistamine puhverlahustega- pH4.00; pH7.01 ja puhas vesi (10 minutit)
 2. salvestaja ettevalmistamine- patarei asetamine salvestisse, salvesti sisse lülitamine, eelmise patsiendi andmete mahalaadimise kontroll, uue patsiendi andmete sisestamine, seire määramine 24tundi/48tundi (15 minutit)
 3. kateetri väljavõtmine pakendist ja ühendamine salvestiga (5 minutit)
 4. kateetri eelleotus pH4.00 puhverlahuses ja loputamine puhta veega (15 minutit)
 5. teistkordne kateetri kalibleerimine pH4.00 puhverlahuses ja loputamine puhta veega (10 minutit)
 6. kalibleerimine pH7.01 lahusega ja loputamine puhta veega (10 minutit)
 7. patsiendi nõustamine enne kateetri paigaldamist, seirepäeviku ja logilehe pidamise selgitamine, salvesti kasutamise koolitus, kateetri sügavuse määramine (20 minutit);
 8. patsiendile kateetri paigaldamine, kateetri kinnitamine, salvesti aktiveerimine seireks (20 minutit)
- e. Uuringu läbivaatamiseks koos vajadusel käsitsi andmete korrigeerimisega kulub arstil 45-60 minutit.

Esitatud tegevused, ressursid ja ajakulu on minu meelest õiged, aga lisaks lauses „PH-meetria kateetri paigaldamisel ettevalmistavad tegevused“ sõna: „ph-meetria või ph-meetria/impedants kateeter“

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Andmed puuduvad taotluses.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Tegemist on ambulatoorse protseduuriga, teenuseosutaja peaks olema eriarst.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

-

9.3. Raviarve eriala

24t ph-meetria/impedants uuringu peaks teostama eriarst, kes tegeleb regulaarselt gastroösofagealse reflukshaiguse diagnostika ja raviga, seega üldjuhul gastroenteroloog või kirurg.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Rahvusvahelistes publikatsioonides/juhistes ei ole minimaalseid vajalikke protseduuri numbreid kirjeldatud. Söögitoru ph analüüs toimib automaatselt

tarkvara kaudu, kuid söögitoru impedants analüüs vajab arsti poolt ülevaatamist ja artefaktide korrigeerimist. Minu isikliku hinnangu järgi peaks teenuse osutaja teostama aastas vähemalt 20 24t söögitoru pH/impedants analüüsi.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Tervishoiu asutuses teenust osutatavast personalist peaksid vähemalt 1 arst ja 1 õde läbima aparatuuri tootja poolt pakutud koolituse. Kui tervishoiuasutuses on arst/õde koolitatud, võivad need ka teisi arste/õdesid koolitada.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Teenuse osutamiseks ei ole peale aparatuuri ostu ja personali koolitamise erilisi ettevalmistusi vaja. Maailmapraktikas on söögitoru pH/impedants analüüs igas suuremas gastroenteroloogia keskuses/praksises standard.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses teenuse osutamise kogemust Eestis kirjeldatud ei ole.

Haigekassa esitas EGEÜ-le lisaküsimusi, millele vastas dr. Karin Kull maili teel 20.04.21. Küsimuste seas oli ka küsimus teenuse osutamise kogemuse kohta, vastus oli järgmine:

„2020 aastal on registreeritud 24 pH-meetria uuringut Regionaalhaiglas. Praegu teeme 1 uuringu nädalas, kokkuleppel 2 uuringut nädalas. (Eelmisel aastal tuleb arvesse võtta ka Covid -19 kriisi kus me 5 kuu vältel uuringuid ei teinud). Uuringute arv on väiksem eelkõige seetõttu, et hinnakirjakood ei ole vastavuses tegeliku uuringu hinnaga. Hetkel järjekorra pikkus uuringule on kolm kuud..... TÜK-is 15 pH-meetriaat aastas. Kommentaar dr. K. Kull: TÜK-is kasutusel aparatuur, mis impedantsuuringut ei võimalda. Põhiliselt kasutavad pH-meetriaat kirurgid enne refluksivastase kirurgilise ravi otsuse tegemist. Tervishoiuteenusele kulupõhise hinna kehtestamisel kaaluksime aparatuuri kaasajastamist ning ka teenuse laialdasemat kasutamist vastavalt ravijuhistes toodud näidustustele.

Ida-Tallinna-Keskhaiglas pH/impedants-monitooringut ei teostata, teiste raviasutuse kohata puuduvad andmed (teadaolevalt ei teostata). „

Need andmed on minu arvates õiged.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses andmed puuduvad. Haigekassa poolt EGEÜ-le esitatud lisaküsimused, millele vastas dr. Karin Kull maili teel 20.04.21:

PERHi gastroenteroloogi dr. K. Palk hinnang: „Uuringute arv on väiksem eelkõige seetõttu, et hinnakirjakood ei ole vastavuses tegeliku uuringu hinnaga. Hetkel järjekorra pikkus uuringule on kolm kuud. Kui uuringu hind hakkab vastama tegelikkusele siis uuringute arv kasvab, oletatavalt 50-70 uuringut aastas”

TÜKi gastroenteroloogi dr. K. Kull hinnang: „Tervishoiuteenusele kulupõhise hinna kehtestamisel kaaluksime aparatuuri kaasajastamist ning ka teenuse laialdasemat kasutamist vastavalt ravijuhistes toodud näidustustele.“

Minu samas kirjas antud hinnang: „Ida-Tallinna-Keskhaiglas arvestasime sellega, et aastas läheb tegelikult vaja ca. 50 pH/impedants-monitooringu protseduuri. Kui samade numbriga arvestada ka teiste suurte gastroenteroloogia vastuvõtuga raviastutuste kohta (TÜK, PERH, LTKH) peab aasta peale arvestama kindlasti 200 – 300 protseduuriga Eestis”.

Minu meelest on need hinnangud asjakohased.

Ühe ravijuhu peale läheb üldjuhul ainult 1 24t söögitoru pH/impedants analüüs. Harva võib ette tulla tehnilisi probleeme (nt sondidefekt), mille tõttu on vaja protseduuri korrata.

Protseduuride arvu tulevikus prognoosida on keeruline. Rahvusvahelises kirjanduses puuduvad andmed, mitu 24t söögitoru pH/impedants analüüsi tehakse teistes riikides aastas nt 100.000 elaniku kohta või mitmel protsendil reflukshaiguse diagnoosiga patsientidest pH/impedants analüüsi teostatakse. Samuti ei olnud mul võimalik TAI statistikast pärida uute gastroösofageaalse reflukshaiguse esmadiagnooside arvu aastas või teostatud operatiivse reflukshaiguse ravi arvu, mis lubaks vähemalt osa vajalikest 24t söögitoru pH/impedants analüüsi protseduuride arvust hinnata.

Seega jääb protseduuride arvu hindamiseks ainult teenuste osutajate isiklik hinnang. Suur osa nii gastroenteroloogia kui ka kirurgia eriarsti vastuvõtust toimib 4 asutustes:

- Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)
- Põhja Eesti Regionaalhaigla (PERH)
- Ida-Tallinna-Keskhaigla (ITK)
- Lääne-Tallinna-Keskhaigla (LTKH)

Nii dr. K. Palk (PERH) kui ka mina (ITK) hindasid aastas vajaliku protseduuride arvu enda haigla kohta ca. 50 – 70. Sama arv on ilmselt ka realistlik nii TÜKi kui ka LTKH puhul.

Seega peaks iga üleval mainitud raviastutuse kohta arvestama 50 – 70 protseduuriga aastas, seega kokku aastas Eesti peale 200-300 24t söögitoru pH/impedants analüüsi protseduuriga. Erilist protseduuri arvu tõusu oodata ei ole.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Taotluses andmed puuduvad.

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Enamusel juhtudest on lisaks söögitoru pH-meetria näidustatud ka söögitoru impedantsanalüüs, mida teostatakse üldjuhul paralleelselt ühe ja sama aparatuuriga. Rahvusvaheliste juhiste alusel on ainult pH-meetria ilma

impedantsanalüüsita näidustatud ainult patsientidel enne operatiivset reflukshaiguste ravi. Söögitoru impedantsanalüüsi tervishoiuteenuse loetelus ei ole. Seega on minu ettepanek luua selleks lisakoodi koos suurema piirhinnaga:

7028 ph-meetria (k.a. sondi sisseviimine)

lisakood.....: koos impedants analüüsiga

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivset teenust ei ole.

12.2. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei.

12.3. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

24t söögitoru pH-meetria/impedants analüüsi rakendamisega uusi ravijuhte oodata ei ole. Teenus laiendab olemasoleva haiguse diagnoosimise võimalusi ja patsientide täpsemat kategoriseerimist, mis omakorda võimaldab isegi ebavajalike ravimikulude ja ravijuhtude kokkuhoidmist (nt kui patsientidel diagnoositaks gasatroösofageaalse reflukshaiguse asemel funktsionaalset haigust, mille puhul PPI ja kontrollgastroskoopia näidustatud ei ole).

12.4. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Ei ole.

12.5. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivset raviviisi ei ole

12.6. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Osa patsientidest talub 24t söögitoru pH-meetria/impedants analüüsi halvasti (sond paikneb 24 t läbi nina/kurgu söögitorus), seega on oodata, et osa patsientidest on protseduuri ajal (1- 1,5 päeva) töövõimetu.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada:

1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

Teisi, odavamad meetodid, millega analüüsida gastroösofageaalset refluksi, ei ole.

- 2) *kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;*

Teenus on suunatud haiguse diagnoosimise ja patsientide kategoriseerimise parandamisele. Nagu ülal kirjeldatud, saab teenuse abil patsientidel, kellel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust, aga kes ei saa PPI ravist leevendust, diagnoosida kas ülitundlikku söögitoru või funktsionaalset haigust ja seega välistada gastroösofageaalse reflukshaiguse. Seega saab ära hoida ravi ravimitega, mis tegelikult näidustatud ei ole (PPI) ja selle asemel alustada sobivama raviga, nt. antidepressant ja vajadusel ka psühholoogiline nõustamine. Samas saab üksikutel juhtumitel ära hoida ka ebavajaliku operatsiooni: operatiivse refluksravi (*fundoplikatio*) patsientidel, kellel tegelikult reflukshaigust ei ole.

Seega on teenus kindlasti suunatud haiguse diagnoosi ja ravi parandamisele, millest omakorda tuleneb elukvaliteedi paranemine.

- 3) *kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

See sõltub kindlasti patsiendi sotsiaalmajanduslikust olukorrast. Kuna ravikindlustus peaks patsiendile sõltumata tema sissetulekust pakkuma sama kvaliteetset teenust, ei pea ma rahvusvahelistes juhistes soovitatud protseduuri puhul õigeks, et patsient peaks ise teenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses puuduvad selle kohta andmed. Kui osutada teenust vastavalt ülal välja toodud näidustustele, eriti mis puudutab eelnevalt läbi viidavat PPI ravikatset (PPI 2 x päevas 8 nädalalt), on väär-/liigkasutamise tõenäosus väike.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses puuduvad selle kohta andmed. 5 -10% patsientidest ei talu ph/impedants sondi sisseviimist (läbi nina ja kurgu söögitorru) või olemasolu 24 t jooksul ja katkestavad 24 t ph/impedants analüüsi. Eelnevalt prognoosida, kes patsientidest protseduur katkestab, on keeruline.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses puuduvad selle kohta andmed.

Nagu eelnevalt mainitud, peaks väär-/liigkasutamise vältimiseks sätestama ülal välja toodud näidustused, mis sisaldavad enne 24 t ph/impedants analüüsi suunamist PPI ravikatset (PPI 2 x päevas vähemalt 8ks nädalaks). Teenuse näidustuse üle saab otsustada ainult reflukshaiguse diagnostikas ja ravis kogenud eriarst, üldjuhul gastroenteroloog, juhul kui tegemist on patsiendiga enne reflukshaiguse kirurgilist ravi ka kirurg. Sellest tulenevalt peaks sätestama,

et 24 t pH/impedants analüüsile saab suunata ainult gastroenteroloogi või kirurgi vastuvõtult.

17. Kokkuvõte

Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühing taotleb tervishoiuteenuse 7028 – pH-meetria piirhinna muutmist.

Nagu ülal välja toodud, on kindlasti oluline mainida, et tänapäeval ei teostata enamustele patsientidest ainult söögitoru pH-meetriat, vaid tavaliselt kombineeritud söögitoru pH-meetriat ja impedantsanalüüsi. Rahvusvaheliste juhiste alusel on ainult pH-meetria ilma impedantsanalüüsita näidustatud ainult patsientidel enne operatiivset reflukshaiguste ravi, teiste näidustuste puhul on näidustatud nii pH-meetria kui ka impedantsanalüüs.

Kaasaegne aparatuur võimaldab samal ajal teostada nii pH-meetriat kui ka impedantsanalüüsi. Arst saab vastavalt näidustusele enne protseduuri valida sobiva ühekordselt kasutatava sondi, mis mõõdab kas ainult söögitoru pH-d või paralleelselt ka söögitoru impedantsi. pH/impedants sondi hind on ainult pH mõõdetava sondi hinnast ca poole võrra kallim, samas on pH/impedants uuringu puhul arsti ajakulu suurem. Söögitoru impedantsanalüüs tervishoiuteenuse loetelus ei ole.

Seega on minu ettepanek luua selleks lisakoodi koos suurema piirhinnaga:

7028 ph-meetria (k.a. sondi sisseviimine)

lisakood.....: koos impedants analüüsiga

Teenuse hüvitamist taotletakse:

- Patsientidel ,kellel sümptomite (kõrvetised, regurgitatsioon) alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust, juhul kui sümptomid ei allu ravile protonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas (8 nädalat PPI x 2 päevas), on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuring. Soovitatakse kasutada pigem pH-meetriat koos impedantsuuringuga kui pH-meetriat üksi, sest see meetod võimaldab diagnoosida happe suurenenud ekspositsiooni, seoseid sümptomite ja happelise või mitte-happelise refluksi vahel ning fenotüübi määramist (nt. mitte-erosiivne reflukshaigus, ülitundlik söögitoru, funktsionaalsed kõrvetised).
- Patsientidel idiopaatilise kopsufibroosiga, tsüstilise fibroosiga ning kes vajavad kopsusiirdamist gastroösofageaalse reflukshaiguse kahtluse korral. pH-meetria/impedantsuuring on vajalik, et avastada patoloogiline happeline või mitte-happeline gastroösofageaalne refluks enne intensiivse PPI ravi alustamist või refluksivastase kirurgilise ravi otsustamist.

Ma lisaksin/korrigeeriksin Ühendkuningriigi Gastroenteroloogia Seltsi reflukshaiguse diagnostika juhise alusel (*Trudgill NJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Gut 2019;68:1731–1750*):

- Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpiliste sümptomite alusel (rindkerevalu, kurguvalu, krooniline köha, ebaselge genesiga astma) gastroösofageaalset reflukshaigust, juhul kui sümptomid ei allu ravile prootonpumba inhibiitoritega (PPI) 2 korda päevas (8 nädalat PPI x 2 päevas), on näidustatud pH-meetria/impedants jälgimisuuring.
- Patsientidel, kellel sümptomite alusel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust refluksivastase kirurgilise ravi otsustamiseks.
Patsientidel, kellel kaebused alluvad PPI ravile on pH-meetria vajalik, et kinnitada liigse happe ekspositsiooni söögitorus ja/või seost sümptomite ja happe refluksi episoodide vahel.
Patsientidel, kellel kaebused ei allu PPI ravile, on näidustatud ph/impedants analüüs.
- Patsientidel, kellel püsivad peale refluksivastast kirurgilist ravi refluksile sobivad kaebused, on näidustatud pH-meetria/impedantsuuring.

Teenuse abil saab patsientidel, kellel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust, aga kes ei saa maohapet alandavast ravist piisavat ravivastust (10 – 40% patsientidest!!!) määrata, kas põhjuseks on halb ravisoostumus, ebapiisav maohappe produktsiooni pärssimine („non-responder“), ülitundliku söögitoru (patsiendi kaebused korreleeruvad 24t söögitoru ph/impedants mõõtmisel nõrgalt happeliste/mitte happeliste refluks epidoosidega) või funktsionaalse kaebusega (24t söögitoru ph/impedants mõõtmisel ei esine patoloogilisti refluks ja puudub seos kaebuste ja refluksepisoodide vahel).

See jaotus on edasise ravi strateegia suhtes väga oluline. Nimelt ei ole maohappe produktsiooni pärssiva ravi intensiiveerimine (PPI annuse suurendamine või PPI preparaadi vahetus) näidustatud funktsionaalsete kaebustega patsientidel ning see ei anna tihti ka ülitundliku söögitoruga patsientidel soovitud ravivastust. Nendel patsientidel on pigem näidustatud neuromodulatsioon nt antidepressandi näol. Tõelistel „non-responder“ patsientidel võib seevastu olla näidustatud ka operatiivne reflukshaiguse ravi.

Kuigi teenuse tõenduspõhisus on nt Ühendkuningriigi Gastroenteroloogia Seltsi reflukshaiguse diagnostika juhise alusel kas madal või mõõdukas, on siiski tegemist rahvusvaheliselt tunnustatud gastroösofageaalse reflukshaiguse diagnostilise meetodiga, mis on ülemaailmselt laialt kasutusel ja mida soovitavad nii mitmete erinevate riikide ravijuhised (Ühendkuningriigid, Ameerika Ühendriigid, Saksamaa) kui ka mitmed rahvusvaheliste ekspertide konsensusavaldused (vaata punkt 7).

24t söögitoru ph/impedants analüüs on ohutu, alternatiivset gastroösofageaalse refluksi määramise meetodit ei ole.

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutuse tagamiseks on oluline tagada, et patsiendi suunab uuringule ainult reflukshaiguse diagnostikas ja ravis kogenud eriarst, üldjuhul gastroenteroloog, juhul kui tegemist on patsiendiga enne reflukshaiguse kirurgilist ravi ka kirurg. Sellest tulenevalt peaks sätestama, et 24 t ph/impedants analüüsile saab suunata ainult gastroenteroloogi või kirurgi vastuvõtult.

18. Kasutatud kirjandus

1. Trudgill NJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2019;68:1731–1750
2. Khan MQ et al. Diagnostic Utility of Impedance-pH Monitoring in Refractory Non-erosive Reflux Disease *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 20 No. 4 October, 2014
3. Gharib A et al Diagnostic Efficacy of 24-hr Esophageal pH Monitoring in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jul 20; 6(7):1235-1238.
4. Savarino E et al: The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008 Nov;103(11):2685-93.
5. *Savarino E et al: The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease Dig Liver Dis . 2011 Jul;43(7):542-7.*
6. Bajbouj M et al: Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007;76(3-4):223-8.
7. Kleiman D et al. Early Referral for 24-Hour Esophageal pH Monitoring May Prevent Unnecessary Treatment With Acid-Reducing Medications. *Surg Endosc*. 2013 April ; 27(4): 1302–1309
8. Hirano I et al: ACG (American College of Gastroenterology) Practice Guidelines: Esophageal Reflux Testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668–685
9. Roman S et al: Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group *Neurogastroenterology & Motility*. 2017;29:e13067
10. Gyawali CP et al: Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351–1362
11. Koop H et al. S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013. *Z Gastroenterol* 2014 Nov;52(11):1299-346 (Saksa keeles)

12. Wong WM et al: Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 155–163.