

Gastro Highlights 2004

Werner Schwizer
Abteilung für Gastroenterologie
UniversitätsSpital Zürich

Gastro Highlights 2004

- ◆ **Motilitätsstörungen**
- ◆ **Refluxkrankheit**
- ◆ **Barrett Ösophagus**
- ◆ **Antireflux-Operation**

Achalasie und antineuronale Antikörper

- ◆ Patienten Seren:
 - 45 Achalasie, 16 GERD, 22 Gesunde
- ◆ Achalasie und GERD häufig positiv
- ◆ Gesunde meist negativ
- ◆ Kein Unterschied Achalasie vs. GERD

Antineuronale Antikörper

- 1) kein kausaler Faktor für Achalasie
- 2) ein Epiphänomen der Gewebeschädigung

Achalasie

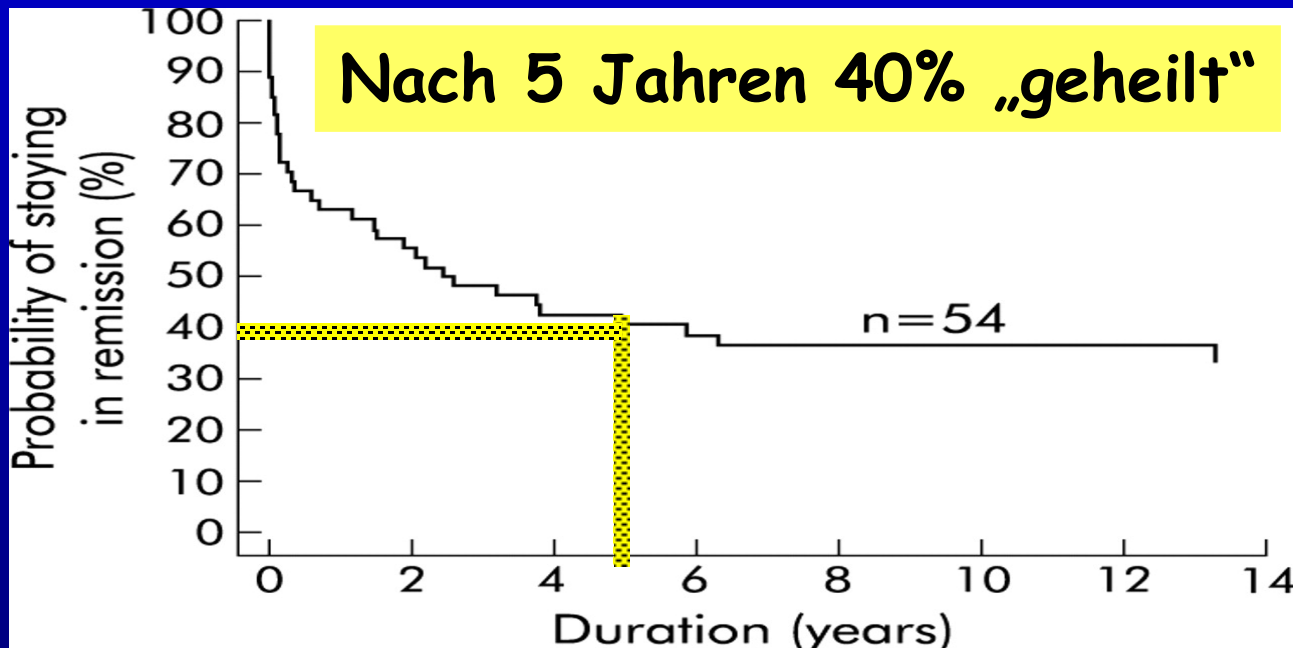
Dilatieren oder operieren?

- ◆ Wie ist der Langzeitverlauf nach erfolgreicher Dilatation?
- ◆ Ist der Verlauf besser nach mehrmaligen Dilatationen?
- ◆ Ist der Therapieerfolg altersabhängig?

Achalasie

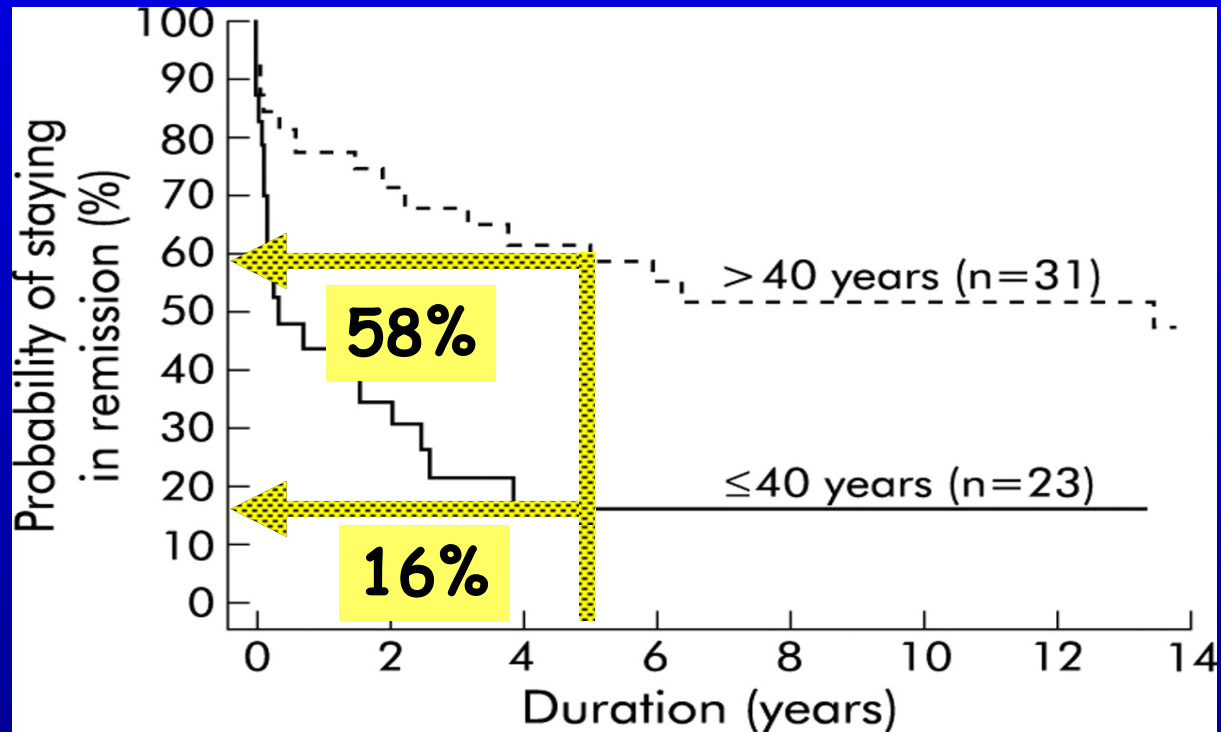
Langzeitverlauf nach Dilatation

- ◆ 54 Patienten, dilatiert mit Browne-McHardy Dilatator
- ◆ Behandelt zwischen 1981-1991
- ◆ Kompletter follow-up bis 2002: 98%
- ◆ Mittlerer follow-up 13.8 Jahre



Achalasie

Dilatation und Alter



Behandlungserfolg bei <40 jährigen ist schlecht

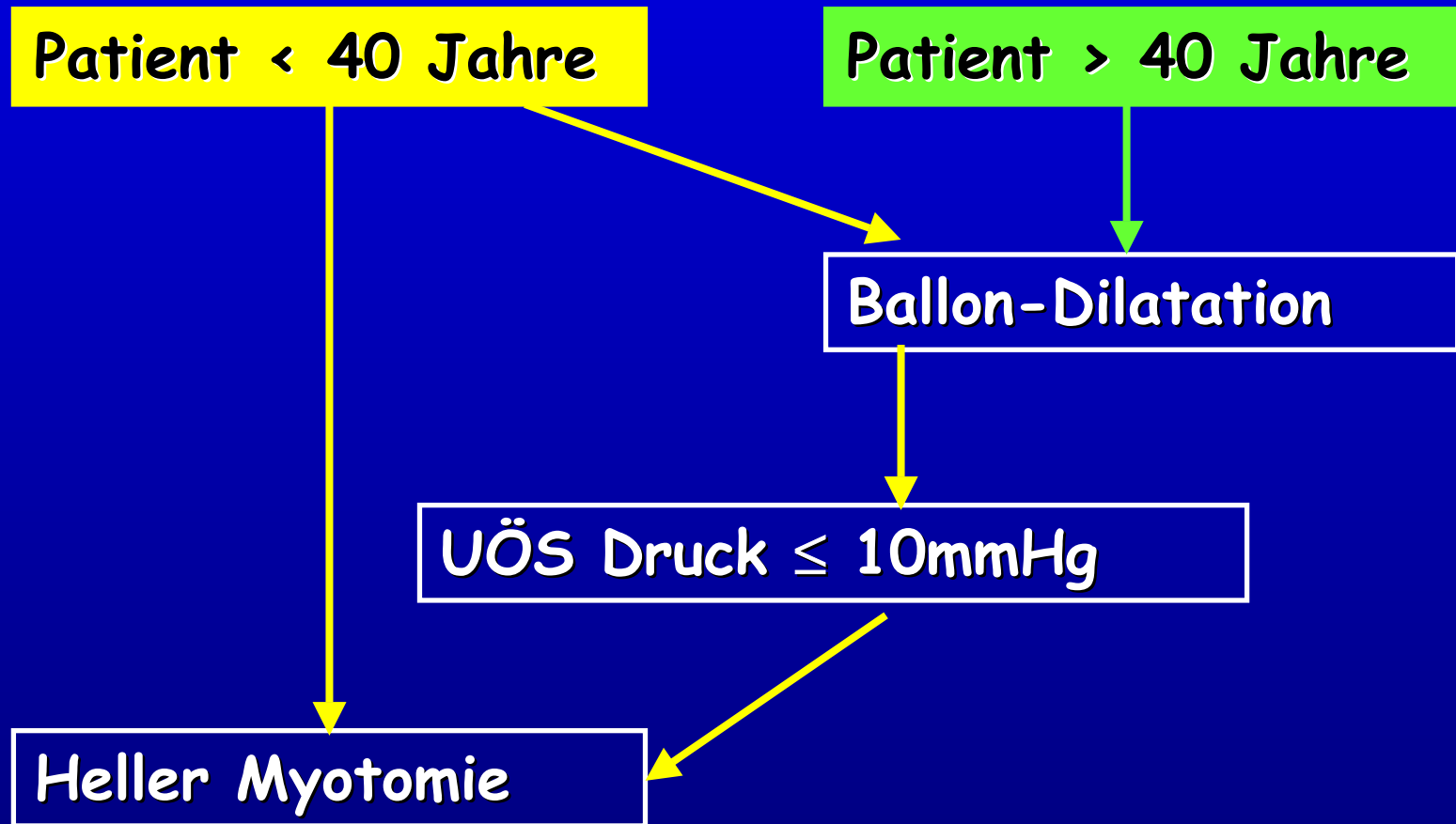
Achalasie

Langzeitergebnisse

- ◆ **Mehrfach Dilatationen unwirksam**
 - Remission nach 5 Jahren:
 - 1 x Dilatation: 6%
 - 3 x Dilatation: 28%
- ◆ **Schlechte Resultate bei < 40 Jahren**
 - Remission nach 5 Jahren:
 - <40 Jahre: 16% (1%-32%)
 - >40 Jahre: 58% (40%-76%)
- ◆ **Postdilatations UÖS-Druck ist prädiktiv**
 - <10mmHg: 75% (60%-90%) in Remission nach 10 Jahren
 - 10-20mmHg: 53% (32%-75%)

Achalasie

Wie behandeln 2004?



Laryngitis und Reflux

- ◆ Extra-ösophageale Refluxsymptome
 - Husten, Asthma, Laryngitis
- ◆ Posteriore Laryngitis = Refluxzeichen (?)
- ◆ „Reflux“ häufig nur durch Laryngoskopie diagnostiziert
- ◆ Empirische Behandlung mit PPI durch ORL

Laryngitis und Reflux

- ◆ Offene Studie, 70 Pat, 20 eingeschlossen
 - Dysphonie >3 Monate, Laryngitis
 - Keine Raucher, Sänger, Redner, Asthmatiker etc.
 - Gastroskopie, Laryngoskopie, ph-Metrie, Manometrie
 - Behandlung mit Omeprazol 2x20mg für 12 Wochen

Laryngitis und Reflux

- ◆ 12 Wochen Omeprazol 2x20mg
 - 63% (12) hatten deutlich geringere Laryngitis
 - Symptome besser bei 45%
 - 100% Ansprechen wenn Pharyngs pH-Metrie positiv
 - Schweregrad der Laryngitis und der Säureexposition im distale Ösophagus sind wenig aussagekräftig

Empirische Behandlung mit hoch dosiertem PPI während 12 Wochen ist eine akzeptable Strategie

Laryngitis und Reflux

Empirische Behandlung mit hoch dosiertem PPI während 12 Wochen

Falls empirische PPI Therapie wirkungslos

- Keine Eskalation in der GERD Therapie
- Suche nach:
 - Allergien
 - Lungenerkrankungen
 - Andere Ursachen

Reflux ein ursächlicher Faktor für idiopathische Lungenfibrose?

◆ Idiopathische Lungenfibrose

- Progressive interstitielle Lungenerkrankung
- Ätiologie unbekannt (EBV, Paraquat, autoimmun, etc)
- Krankheitsbeginn > 50 Jahre
- Progressive Dyspnoe
- Mittlere Überlebenszeit 4 Jahre
- Keine prospektiven Studien
- Therapien wenig evidence based

Reflux ein ursächlicher Faktor für idiopathische Lungenfibrose?

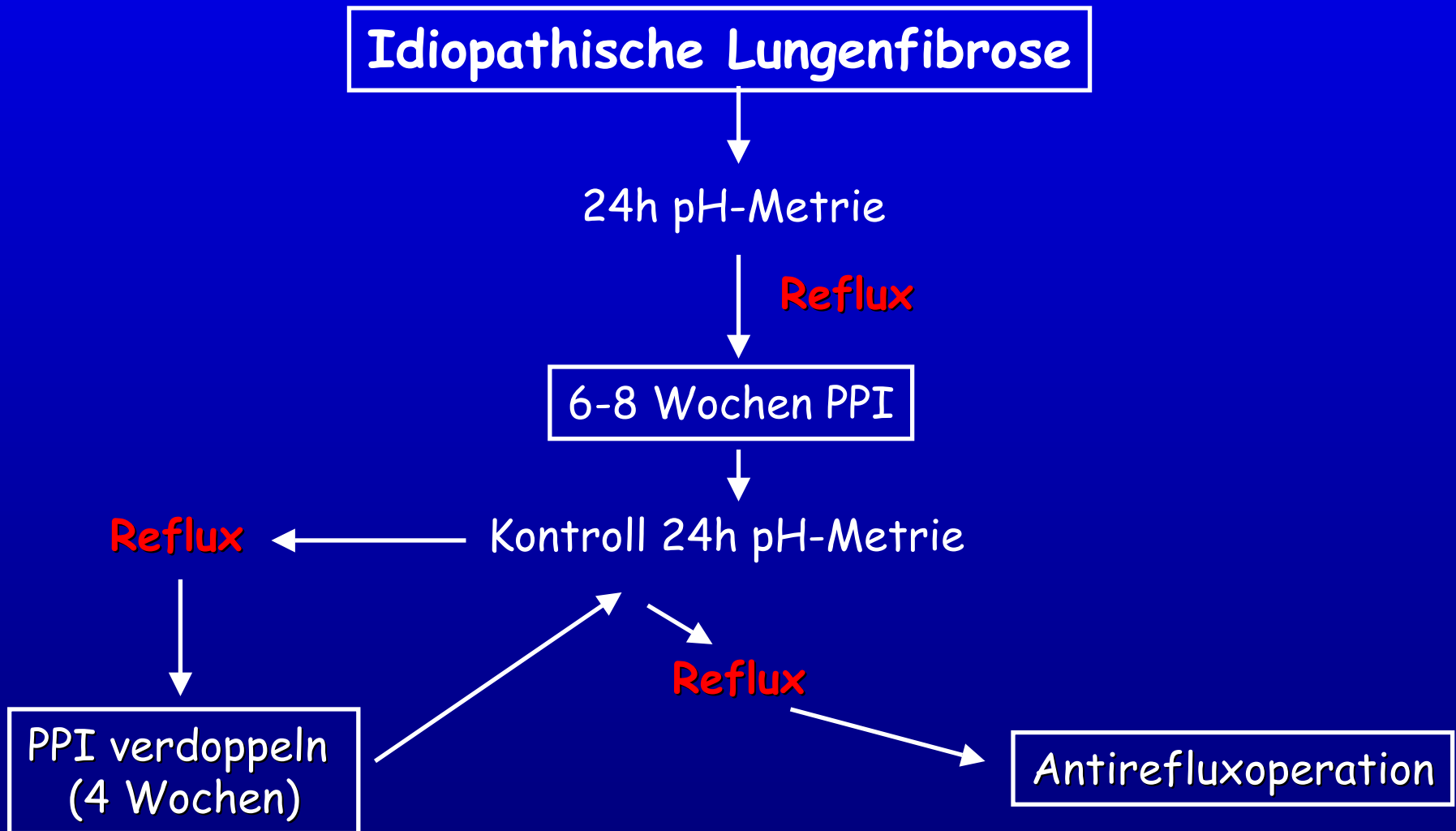
- ◆ **Klinische Evidenz für Reflux-Ätiologie**
 - Case controlled study¹, 101'366 Patienten
 - Odds ratio 1.36 (1.25-1.48)
 - 17 Patienten mit ILF vs. 8 Lungenpatienten o. ILF²
 - Säurereflux erhöht (13.6% vs 3.3%)
 - Nur 25% hatten Refluxsymptome
 - Prospektive Studie MCS Seattle (interim Daten)³
 - 95% haben path. Säurereflux (67% der Zeit)
 - 40% haben keine Refluxsymptome

Raghu G. Am J Med 2003; 115 (3A):605-645³

El-Serg HB. Gastroenterol 1997;113:755-760¹

Tobin RW. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:1804-1808²

Reflux ein ursächlicher Faktor für idiopathische Lungenfibrose?



GERD und Zöliakie

- ◆ **Gluten führt zur Schädigung der Mukosa**
 - Malabsorption, Dyspepsie, verzögerte Magenentleerung, tiefer Druck des UÖS

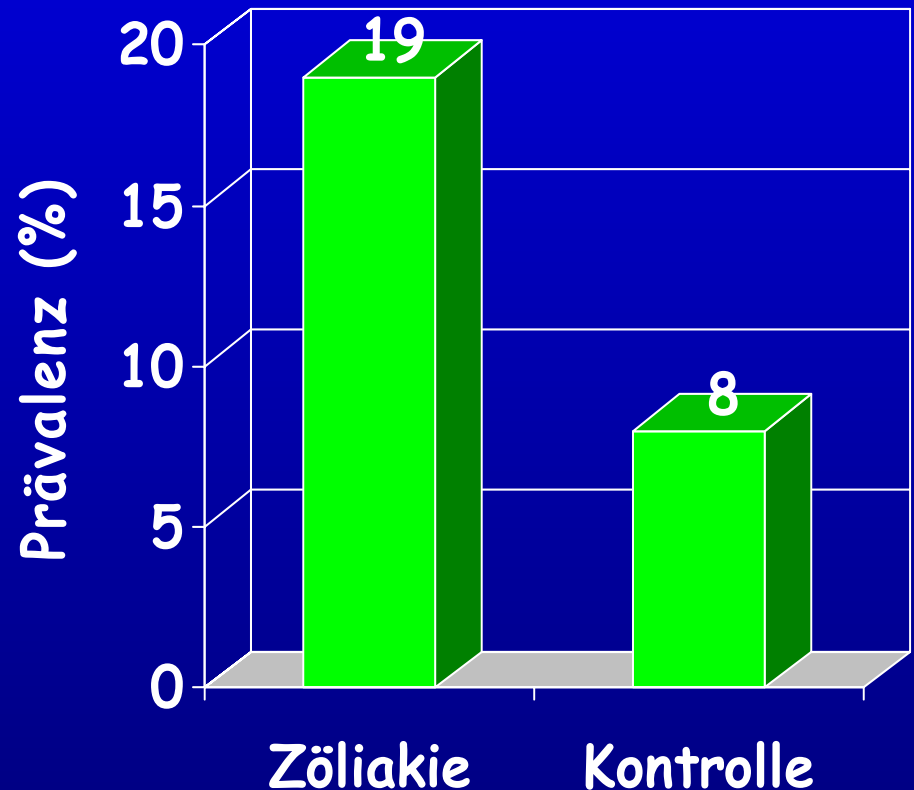
1. Häufiger gastrosöophagealer Reflux?
2. Welche Wirkung hat Gluten freie Diät?

GERD und Zöliakie

◆ 205 Zöliakie Pat. vs. 400 Dyspepsie Pat.

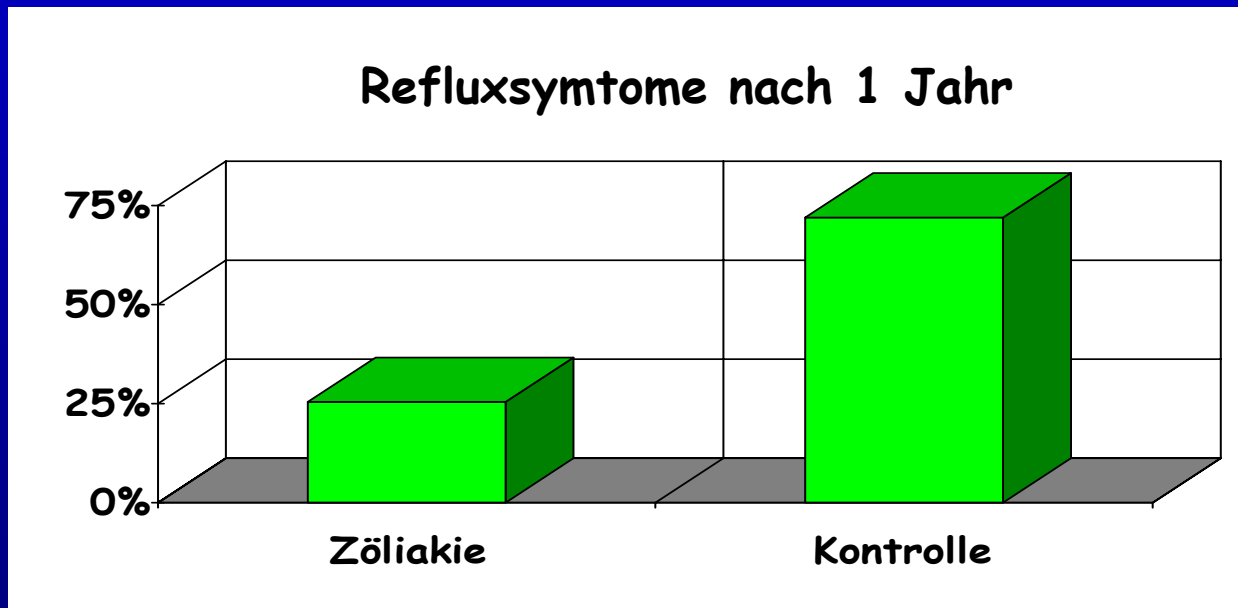
- Endoskopie, Fragebogen
GI-Symptome, z.T. pH-Metriem
- Hp gleich (36 % vs 40%)
- Hiatushernien gleich häufig (21% vs 28%)

Ösophagitis



GERD und Zöliakie

Behandlung 8 Wochen mit Omeprazol 2x20mg
Zöliakie Patienten: Gluten freie Ernährung
Symptomatische Nachkontrolle nach 1 Jahr



GERD und Zöliakie

◆ Zöliakie-Patienten

- Ösophagitis Prävalenz 2x höher (19% vs 8%)
- kein Unterschied bezüglich Hiatushernie
- Rückfallrate nur 1/3 (25% vs 70%)

**Zöliakie ist ein wichtiger Faktor für GERD.
Gluten freie Diät senkt „relapse rate“**

GERD und Genetik

Hinweise für genetischen Faktor

- ◆ Berichte mit familiärer Häufung
 - Ösophagitis, Barrett, Adenokarzinom, Symptome
- ◆ Geschlecht und ethnische Unterschiede
 - Barrett, Adenokarzinom

Jochem VJ. *Gastroenterol* 1992;102:1400-1402

Eng C. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:397-399

Trudgill NJ. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1172-1178

Romero Y. *Gastroenterol* 1997;113:1449-1456

GERD und Genetik

◆ Befragung von 4480 Zwillingen

- Adult UK Twin Registry
- Fragebogen: 25 Fragen
 - Demografische Daten, GERD Symptome, Risikofaktoren, Gewicht, Medikamente, Familie
- GERD ≥ 1 x/Woche Magenbrennen/saures Aufstossen

◆ Antworten von 5032 Personen (56%)

- 928 eineiige Zwillinge, 1032 zweieiige Zwillinge

GERD und Genetik

◆ Konkordanz für GERD

- | | |
|----------------------|---------------|
| - Eineiige Zwillinge | 42% (36%-49%) |
| - Zweieiige Zwilling | 26% (21%-32%) |

◆ Risikofaktoren

- | | |
|---------------------|------------------|
| - Alter (pro Jahr) | 1.03 (1.02-1.03) |
| - BMI (pro Einheit) | 1.11 (1.09-1.13) |
| - Eltern mit GERD | 1.46 (1.22-1.74) |

Die Genetik ist ein wichtiger Faktor in der Ätiologie von GERD (bis 40%)

GERD und Rasse

- ◆ Adenokarzinom des Ösophagus
 - 4x häufiger bei weissen als schwarzen Amerikaner
- ◆ Barrett Ösophagus
 - 70%-90% aller Fälle bei weissen Amerikaner

Rassenunterschiede der

1. GERD Prävalenz ?

2. GERD induzierte Mukosa-Schäden ?

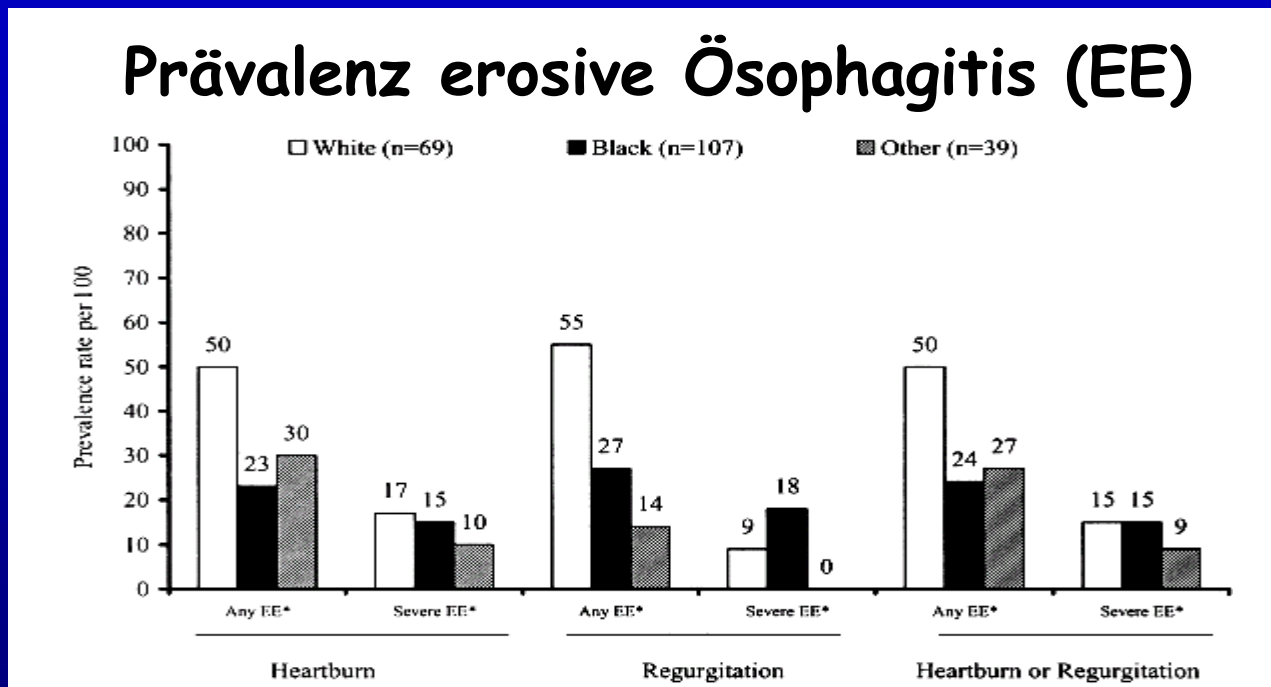
GERD und Rasse

- ◆ **Querschnittsstudie VA Hospital Houston**
 - 3095 Angestellte, Stichprobe 1000 Angestellte
 - 46% Schwarze, 67% Frauen
 - 36% Weisse, 57% Frauen
 - Durchschnittsalter 45 (18-75 Jahre)
 - GERD Fragebogen mit 32 Fragen
 - GERD=min 1x/Woche GERD Symptome
 - Allen wurde ein Gastroskopie offeriert

GERD und Rasse

◆ Resultate

- 512 Teilnehmer (s=43%, w=34%),
- 215 endoskopiert (s=50%), erste Endo bei 72%
- Magenbrennen: Schwarze=27%, Weisse=23%, Andere=24%



GERD und Rasse

Schwarze haben.....

- ◆ gleiche GERD Prävalenz
- ◆ tiefere Ösophagitis Prävalenz
 - 24% vs 50%; $p=0.03$
- ◆ tieferes Ösophagitis-Risiko
 - Odds ratio: 0.22-0.46

.....im Vergleich zu Weissen

GERD und Rasse

Schwarze haben.....

◆ gleiche GERD Prävalenz

◆ tiefere Ösophagitis

- 24% vs 50%

◆ tieferes

- Ösophagitis-Risiko

- 2-0.46

Zusätzliche Faktoren zum Reflux spielen eine Rolle in der Entstehung der erosiven Ösophagitis

.....im Vergleich zu Weissen

GERD und PPI Test

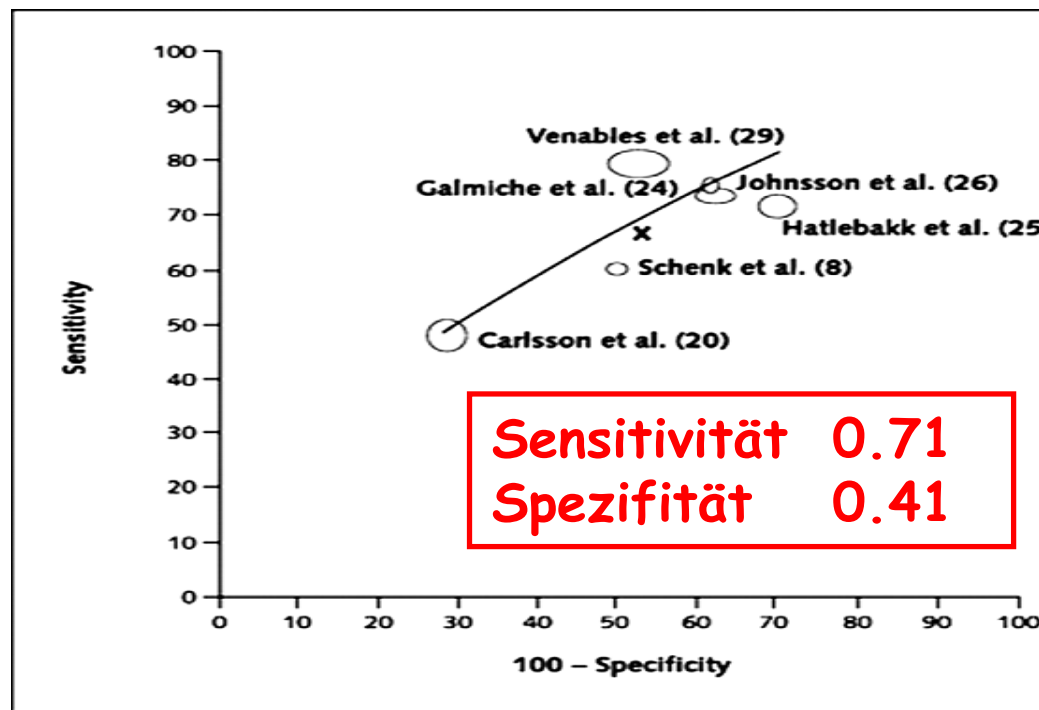
Ist die Diagnose einer Refluxkrankheit mit dem Ansprechen auf eine PPI Therapie gesichert?

◆ Metaanalyse

- Studien publiziert zwischen 1.1.1980 - 1.7.2003
- PPI vs 24h-pH-Metrie, Endoskopie, Questionnaire
- Von 136 Studien waren 15 auswertbar

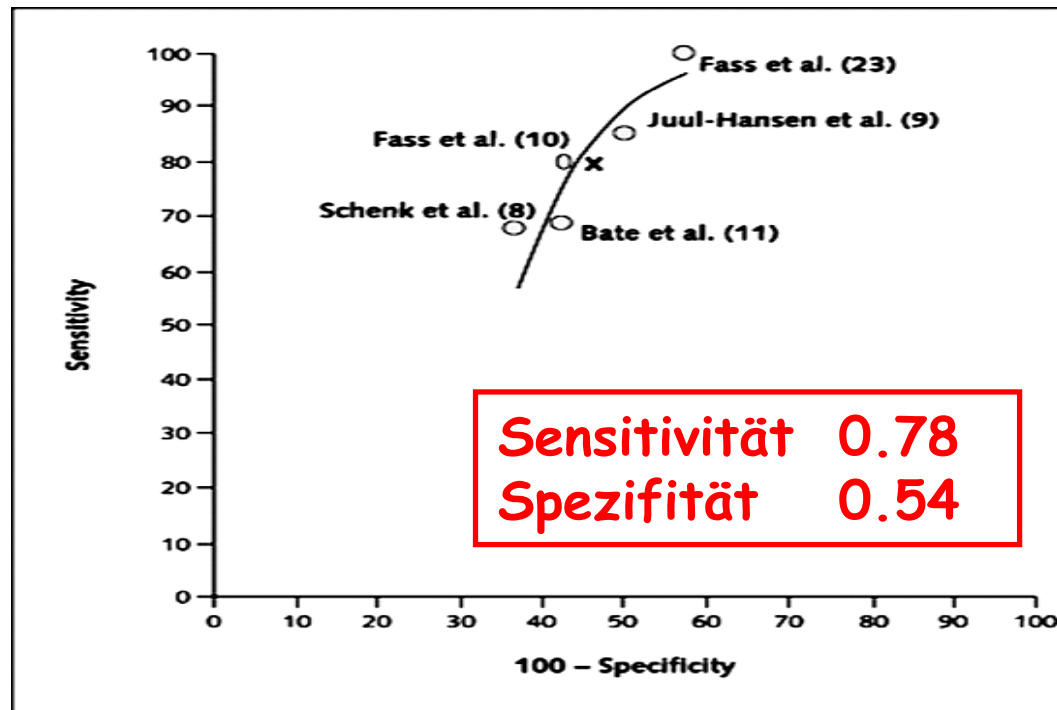
GERD und PPI Test

PPI Test vs Refluxösophagitis als Referenz



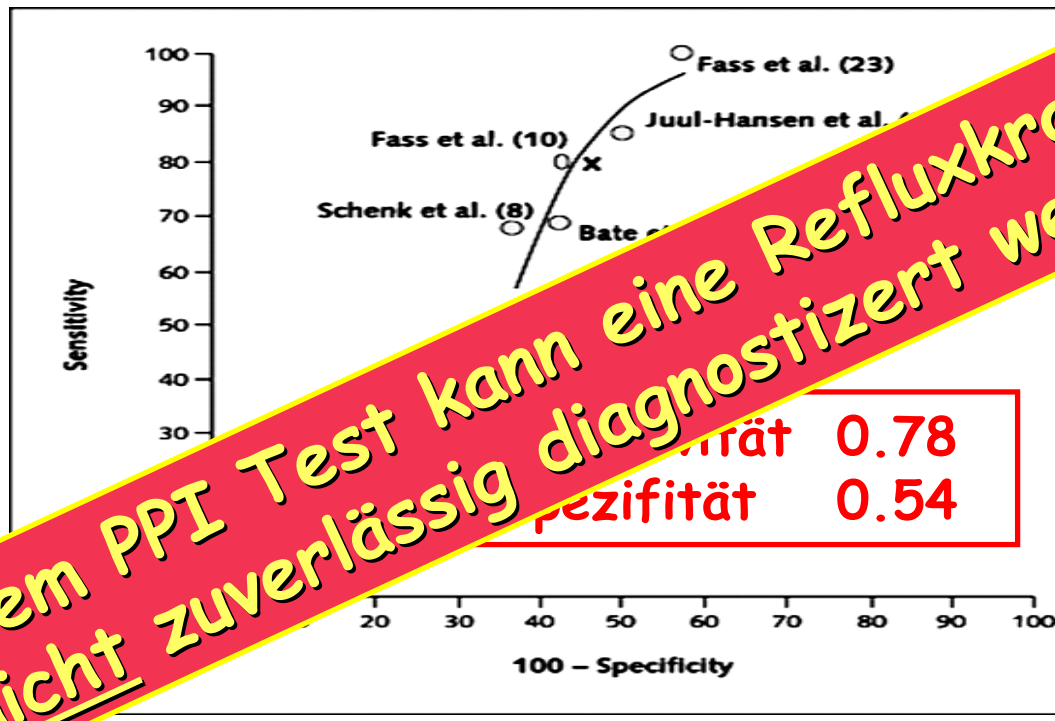
GERD und PPI Test

PPI Test vs 24h pH-Metrie als Referenz



GERD und PPI Test

PPI Test vs 24h pH-Metrie als Referenz



Mit dem PPI Test kann eine Refluxkrankheit nicht zuverlässig diagnostiziert werden

GERD und PPI Test

Aber...

Obwohl diagnostische Unsicherheiten bleiben, können viele Patienten mit einer PPI-Therapie erfolgreich behandelt werden.

Eine empirische Behandlung ist sinnvoll, wenn keine Alarmsymptome vorhanden sind.

GERD und Hp Eradikation

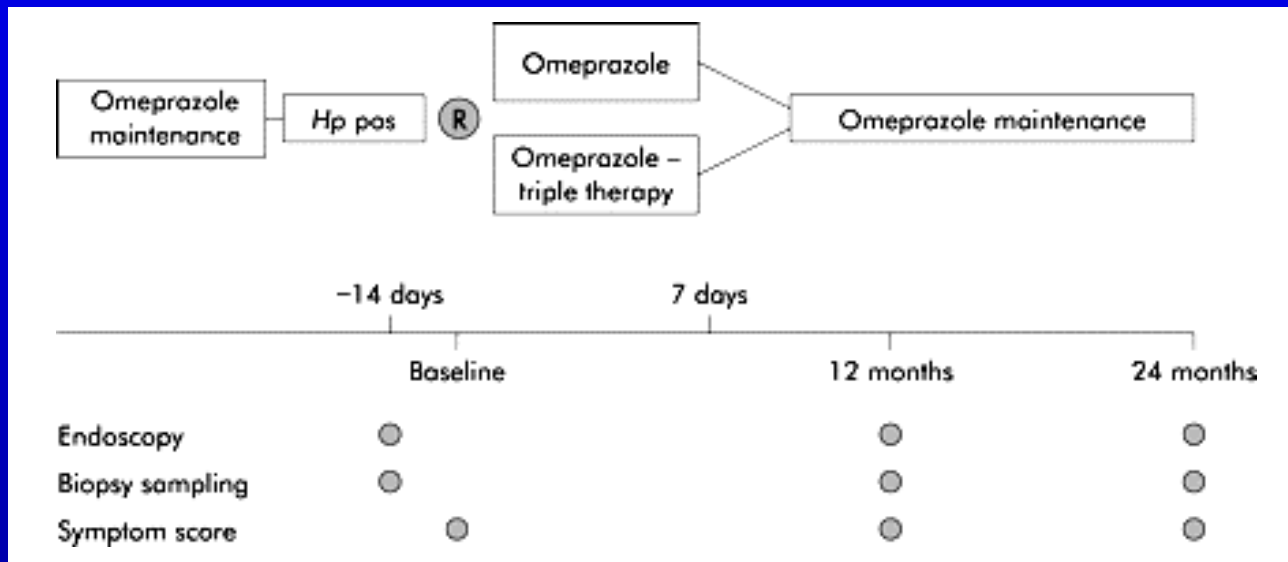
Langzeitbehandlung mit PPI und Eradikation von
Helicobacter pylori:

1. Einfluss auf die Refluxkrankheit?
2. Einfluss auf die Gastritis

◆ Randomisierte prospektive Studie

- 231 Hp positive Patienten mit GERD
- ≥ 12 Monate mit Omeprazol behandelt ($x=5.3$ J)
- Randomisiert Eradikation oder Placebo

GERD und Hp Eradikation



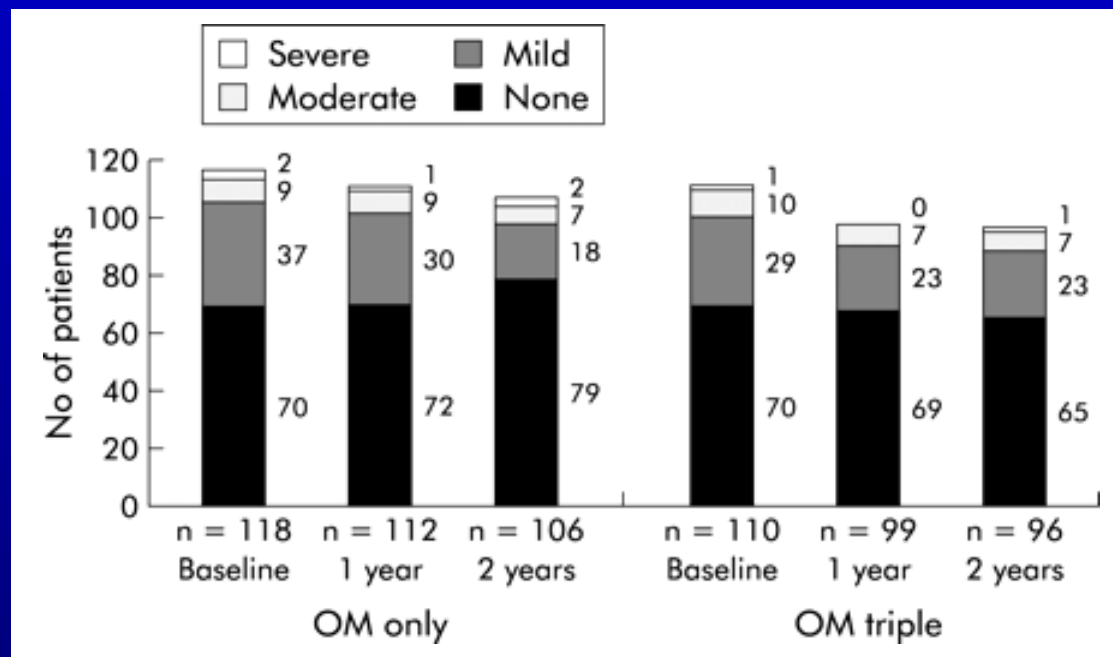
◆ Korpus Gastritis: mässig bis schwer

- Studienbeginn: 50% aller Patienten
- Nach 2 Jahren: 5% der Pat mit Hp Eradikation
50% der Pat ohne Hp Eradikation

GERD und Hp Eradikation

◆ Hp Eradikation führt zu

- keiner symptomatischen Verschlechterung
- keiner Zunahme der Ösophagitis-Rate
- keiner Notwendigkeit die PPI Dosis zu erhöhen



GERD und Hp Eradikation

1. Sehr hohe Prävalenz der Korpus-Gastritis bei Hp+ Patienten unter PPI
2. Die Hp Eradikation führt zur Heilung der Korpus-Gastritis trotz PPI Therapie
3. Kein neg Einfluss der Hp Eradikation auf den Verlauf der Refluxkrankheit

GERD und Hp Eradikation

4. Erhöhtes Karzinomrisiko bei Korpus-Gastritis mit ^{1,2}/ohne³ Atrophie

Die Hp Eradikation sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, die eine Dauertherapie mit einem PPI benötigen

Kuipers EJ. N Engl J Med 1996;334:1018-1022 ¹

Meining A. Virchow Arch 1998;432:311-314 ²

Uemura N. N Engl J Med 2001;345:784-789 ³

Kuipers EJ. Gut 2004;53:12-20

GERD und Hp Eradikation

Duodenalulkus

Beeinflusst die Hp Eradikation den Reflux bei Patienten mit Duodenalulkus

◆ Prospektive Studie

- 255 Ulkus duodeni Patienten
- Eradikationbehandlung 163, Kontrollgruppe 42
- 46% hatten gleichzeitig Reflux
- 26% Ösophagitis

GERD und Hp Eradikation

Duodenalulkus

- ◆ **Ulkus relapse nach 12 Monaten**
 - 0% nach erfolgreicher Hp Eradikation
 - 44% nach Therapie-Versagen
- ◆ **Symptomatische Besserung von GERD**
 - Nach Eradikation: von 45% auf 22% der Patienten
 - Ohne Eradikation: von 50% auf 39% der Patienten

Hp Eradikation bei Ulkus duodeni hat keinen negativen Einfluss auf die Refluxkrankheit

Barrett-Ösophagus

Regression nach Antirefluxoperation?

Verändert die Antirefluxoperation die Barrettmukosa?

- ◆ 91 Barrett-Patienten (intestinale Metaplasie)
 - ≥ 2 Endoskopien je vor und nach Antirefluxoperation
 - 73 Männer, 18 Frauen, Durchschnittsalter 54 (21-76)
 - 77 Patienten wurden operiert
 - Medianer Follow-up 50.3 Monate

Barrett-Ösophagus

Regression nach Antirefluxoperation?

◆ Histologische Regression

- 36.4% nach Operation, 7.1% nach PPI
- 68% von low grade zu normaler Barrettmukosa
- 21% von intestinaler zu normaler Metaplasie
- Regression häufiger beim short Barrett (58 vs 20%)

Die Antirefluxoperation

1. vermindert dysplastische Veränderungen
2. vermindert intestinale Metaplasie (Barrett)
3. Beeinflusst nicht Länge des Zylinderepithel

Barrett-Ösophagus

PPI und Dysplasie

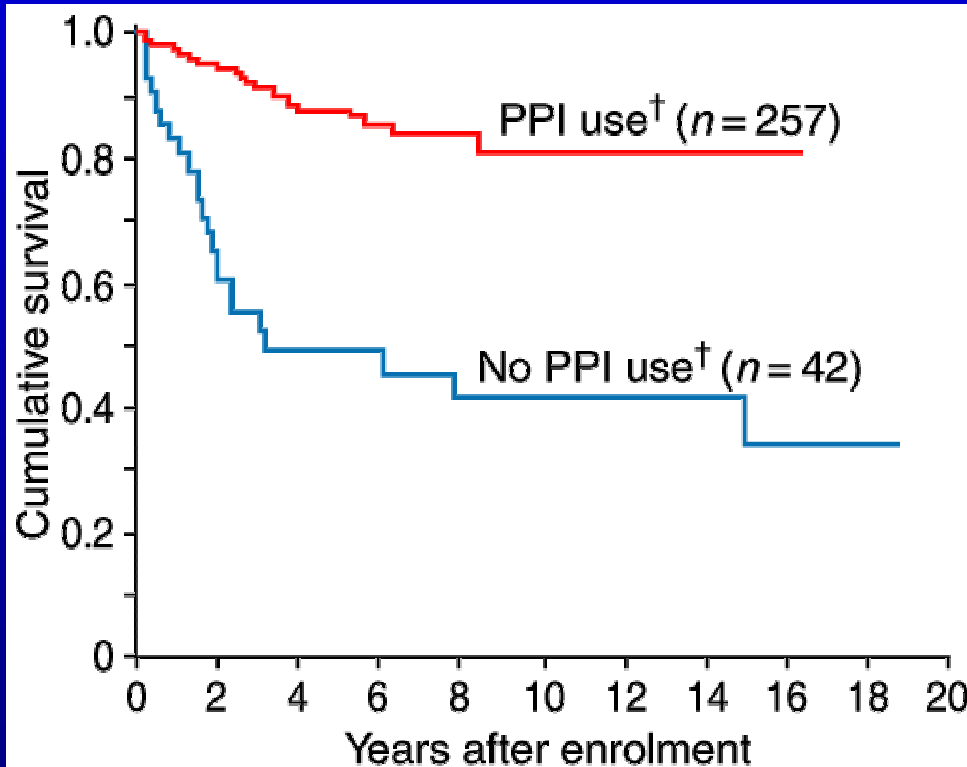
Verhindert PPI Therapie die Entwicklung dysplastischer Veränderungen?

◆ Surveillance Programm 1981-2001

- 350 Barrett Patienten
- Entwicklung Dysplasie vor und nach Einsatz von PPI
- PPI Therapiebeginn nach 1989 (212 Pat)
- H2 Therapie vor 1989 (104 Pat)
- 88% jährlich Endoskopie

Barrett-Ösophagus PPI und Dysplasie

- ◆ 11 Pat entwickelten HGD oder Karzinom



- Wenn PPI 2 Jahre nach Diagnose gestartet:
- Risiko für LGD 5.6x höher
 - Risiko für HGD 20.9x höher

Barrett-Ösophagus Behandeln oder nicht?

◆ Antirefluxoperation

- Regression der histologischen Veränderungen
- Regression von Barrettmukosa zu Zylinderepithel

◆ PPI Therapie

- Verzögert (verhindert?) Entwicklung zu Dysplasie
- Vermindert (?) Entwicklung zu Karzinom

**Ausschalten des Refluxes ist sinnvolle
Strategie auch beim asymptomatischen
Barrett-Patienten!**

Anti-Refluxoperation Trends und outcome

◆ Datenbank Analyse 1990-1997

- Nationwide Inpatient Sample (NIS) Datenbank
- Suche mit ICD-9 Code nach Antirefluxoperationen
- 24'208 Operationen
- Lapraskopische Operation
 - 1990: 1%, 1997: 64%

Anti-Refluxoperation Trends und outcome

◆ Operationsfrequenz

- 1990: 4.4/100'00
- 1997: 12.0/100'000

◆ Outcome

	<u>1990</u>	<u>1997</u>
- Splenektomien	3.9%	1.5%
- Mortalität	1.2%	0.5%
- Hospitalisation	7 Tage	2 Tage

Anti-Refluxoperation

Laparoskopische vs offene Fundoplicatio

◆ Prospektiv randomisierte Studie

- 60 Patienten, 1995-1997 (Lund Schweden)
 - 25 laparoskopische, 30 offene Fundoplicatio
 - Questionnaire (GSRS, PGWB), Endoskopie, Manometrie, 24h pH-Metrie: präoperativ, 6 Monat, 5 Jahre

Anti-Refluxoperation

Laparoskopische vs offene Fundoplicatio

◆ Operations-Komplikationen 8.5%

- laparoskopische Gruppe (n=30)
 - 5 Pat Wechsel zur offenen Operation
 - 2 Pat Hiatusstriktur
 - 1 Pat Ileus
- offene Operation (n=30)
 - 1 Pat Narbenhernie
 - 1 Pat Ileus
 - 7 Pat unzufrieden mit Narbe

Anti-Refluxoperation

Laparoskopische vs offene Fundoplicatio

- ◆ 5-Jahres Resultate sind gleich
- ◆ Vermehrt Blähungen 45%
- ◆ Vermehrt Flatulenz 75%
- ◆ Leichte Dysphagie 33%
- ◆ PPI Einnahme 15%
- ◆ Well-being (PGWB) sehr gut, <0.001
- ◆ GI-Symptome verbessert, <0.001

Anti-Refluxoperation

Was kann der Patient erwarten?

- ◆ Die Antireflux-Operation vermindert Reflux, führt aber häufig zu anderen Symptomen
- ◆ Hohe Zufriedenheit mit der Operation
- ◆ Kurze Hospitalisation bei Laparoskopie
- ◆ Reoperation 5-10%
- ◆ PPI Therapie nach 2-5 Jahren: 10-15%
- ◆ **Mortalität >0.5%**

Ösophaguskarzinom

◆ Ösophaguskarzinom ist selten heilbar

- 1 Jahres-Überleben: 33%
- 5 Jahrs-Überleben: 10%
- 3 Jahres-Überleben nach „kurativer“ Operation: 20%
- Hohe postoperative Mortalität: 3-10%

Ist die neoadjuvante Chemoradiotherapy beim Ösophaguskarzinom sinnvoll?

Favre J. Eur J Cancer 1998;34:2167-2175
Daily JM. Cancer 1996;78:1820-1828
Hulscher JB. N Engl J Med 2002;347:1662-1669
Fiorica F. Gut 2004;53:925-930

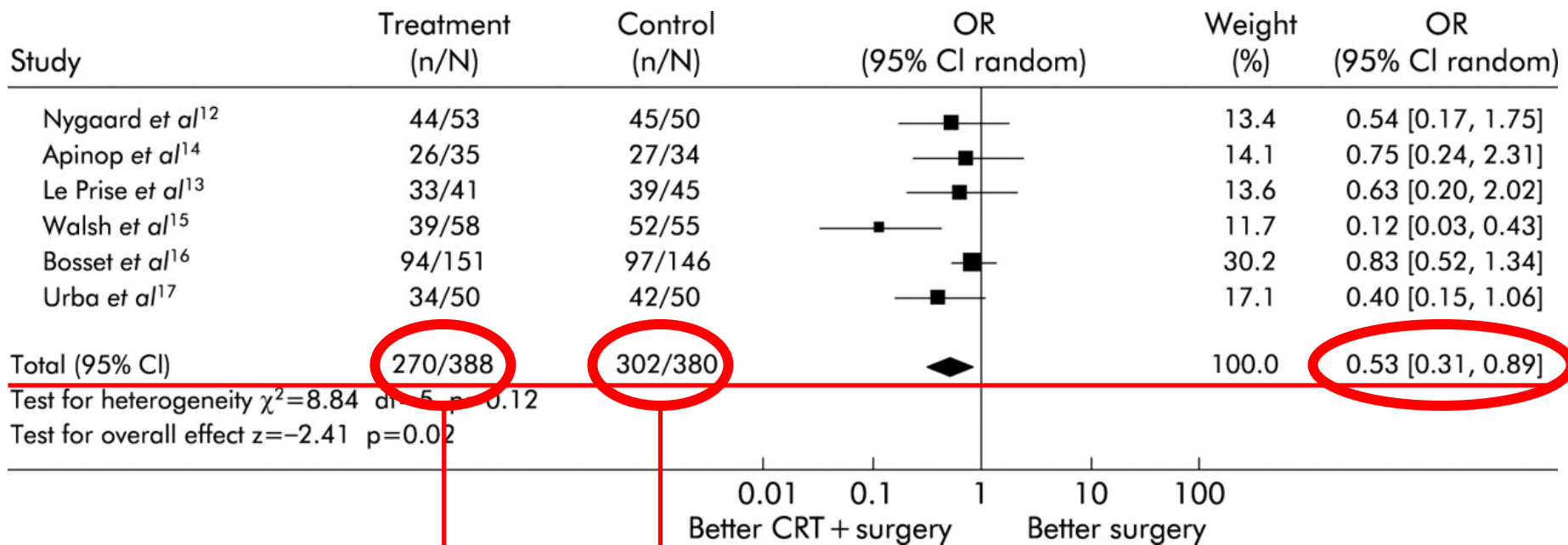
Ösophaguskarzinom

◆ Meta-Analyse

- 6 RCT Studien 1970-2002
 - präoperative Chemo-Radio-Therapie (CRT) plus Chirurgie vs Chirurgie alleine
 - Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinom
 - Total 764 Patienten
 - 385 Patienten erhielten CRT
 - Sample size zwischen 69 und 297 Patienten

Ösophaguskarzinom

3 Jahres Überleben nach CRT plus Chirurgie vs. Chirurgie alleine

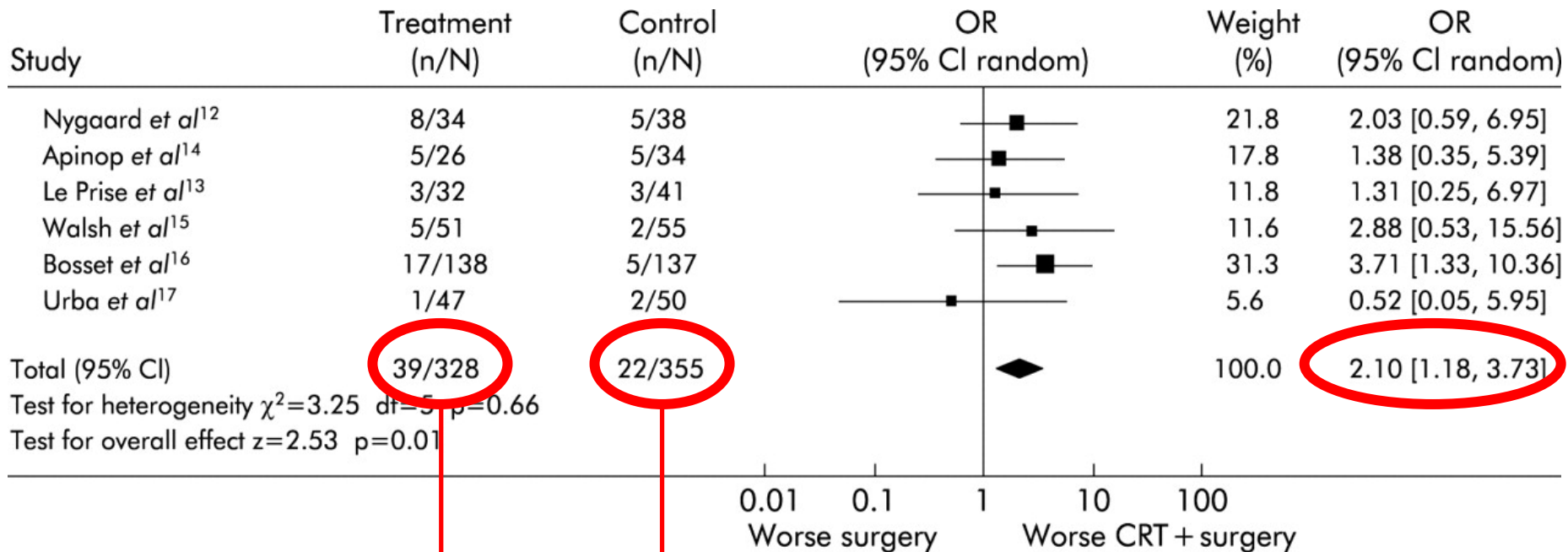


30.4%

20.5%

Ösophaguskarzinom

Postoperative Mortalität nach CRT plus Chirurgie vs Chirurgie alleine



11.9%

6.2%

Ösophaguskarzinom

- ◆ Patienten mit resektablem Karzinom
 - adjuvante Chemoradiotherapie verlängert Leben
 - Postoperative Mortalität ist erhöht
 - Gewinn an Überleben ist grösser als postoperative Mortalität
- ◆ Adjuvante Chemotherapie
 - Wirksam im down staging
- ◆ Wirkung auf Adenokarzinom viel grösser als auf Plattenepithelkarzinom