

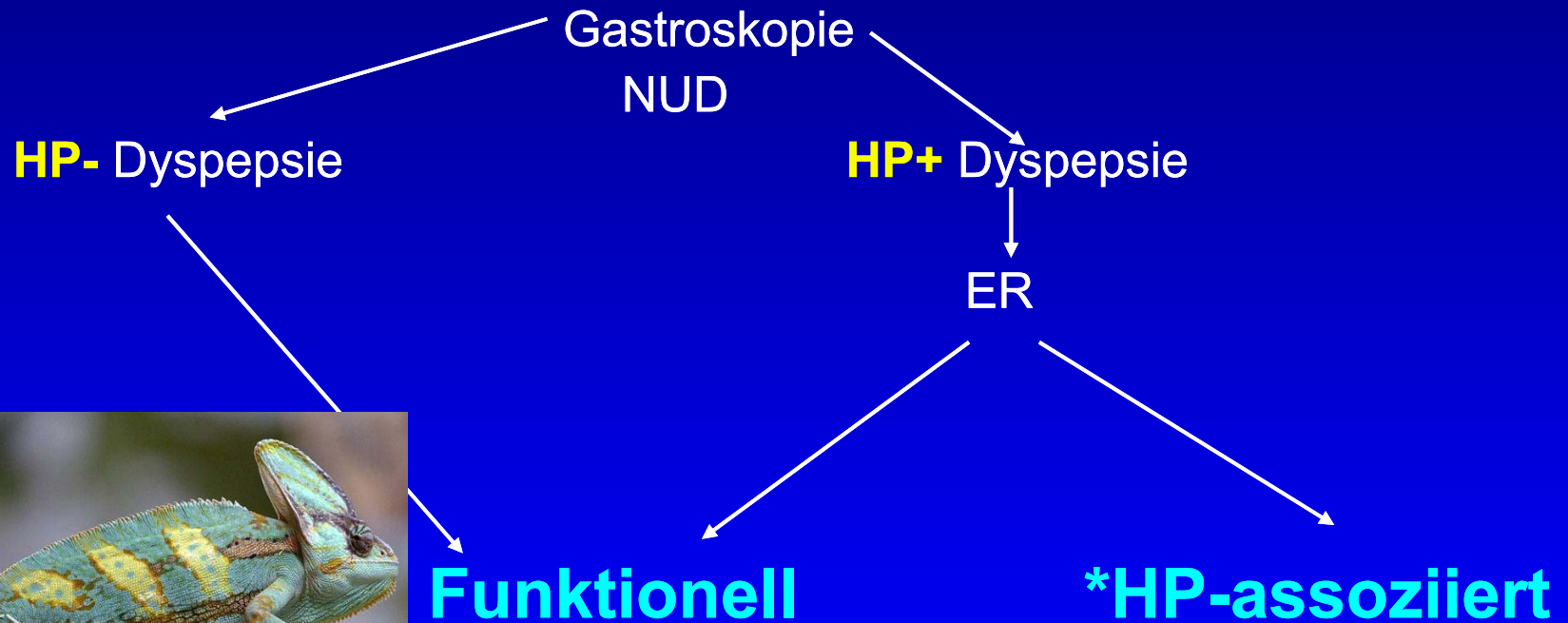
H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016



H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016

- NUD/Ulkus
- PPI
- NSAR/COX-2/ASS
- Therapie
- Varia

Kyoto-Consensus Funktionelle Dyspepsie



*Beschwerdebesserung 6~12 Mt

Sugano Gut 2015;64:135-67

Dabigatran: GI-Blutung Säurehemmer-Prophylaxe

Retrospektiv, Hong Kong, 2010-13

124 GIB/5041 Dabigatran-Neuverschreibungen (2,5% = 4,2/100py)

Risikofaktoren	RR
A>75J	2,5 (1,7-3,7)
St. n. Ulkus/-blutung	2,3 (1,5-3,5)
ASS	1,5 (1,03-2,2)
<hr/>	
Säurehemmer	0,5 (0,4-0,8)
PPI	0,5 (0,3-0,9)
H2RA	0,6 (0,4-0,9)

Chan Gastroenterol 2015;149:586-95

Dabigatran: GI-Blutung Säurehemmer-Prophylaxe

Retrospektiv, Hong Kong, 2010-13

12					(2,5% = 4,2/100py)
	Signifikant nur für:			RR	
			RR		
	Obere GIB	0,3 (0,2-0,5)		0,5 (1,7-3,7)	
	St. n. Ulkus/-blut'g	0,1 (0,06-0,3)		0,3 (1,5-3,5)	
				0,5 (1,03-2,2)	
	Säurehemmer			0,5 (0,4-0,8)	
	PPI			0,5 (0,3-0,9)	
	H2RA			0,6 (0,4-0,9)	

Chan Gastroenterol 2015;149:586-95

Perioperatives Bridging antikoagulierter Patienten

10-15% der Pat. pro Jahr

Heparin-Bridging Pat mit VKA

Metaanalyse (2001-2010)

34 Studien

«...periprocedural heparin bridging at increased risk for bleeding and at similar risk of *thromboembolic events compared to nonbridged patients.»

*bridged 0,9% vs nonbridged 0,6%

Siegel Circulation 2012;126:1630-39

Dresden NOAC Register Heparin-Bridging bei NOAC

863 Eingriffe an 595 Pat
Retrospektiv

Kein Unterschied der kardivaskulären Ereignisse mit/ohne
Heparin (~1%/30d)

2,7 vs 0.5% ($P=.01$) schwere Blutungen in Heparin-Gruppe

Beyer-Westendorf EHJ 2014;35:1888-96

Perioperatives Bridging BRIDGE

USA/Kanada

Pat. mit VHFli: elektive Eingriffe

Warfarin: Stopp **5d prä- bis 1d postop.**

RCT

```
graph TD; RCT --> Bridging["N=934 Bridging"]; RCT --> Placebo["N=950 Placebo"];
```

N=934 Bridging

N=950 Placebo

Dalteparin 100 IU/kg s.c. 2x/d

3d - 24h vor/1-3 d n. Eingriff für **5-10d**

EP: **arterial thromboembolism, major bleeding (30 d postop)**

Douketis NEJM 2015;373:823-33

BRIDGE

Primäre Endpunkte

	No Bridging N=918	Bridging N=895	P
Stroke (ischemic, hemorrhagic)	2	3	NS
TIA	2	0	
Systemic embolism	0	0	
*Major bleeding	12 (1,3%)	29 (3,2%)	0,005

*Keine tödliche Blutung; Blutungslokalisationen: ?

ASS 35%, Clopidogrel 3%

Douketis NEJM 2015;373:823-33

BRIDGE

Primäre Endpunkte

Bridging nötig/schädlich?



Stroke (isch
TIA

Systemic emb

*Major bleed

*Keine tödlich

ASS 35%,

ing

P

0,3%

NS

2%)

0,005

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016

- NUD/Ulkus
- **PPI**
- NSAR/COX-2/ASS
- Therapie
- Varia

PPI - Nebenwirkungen

van Aerts
CG&H 2016

Freedberg
Gastro 2015
Washio
CG&H2016

-Säurehemmung

1. Infektionen

C. difficile/andere enterische Infekt.
Reisediarrhoe, Soor-Oesophagitis
amb erworbene Pneumonie
SBP bei dekomp. Leberzirrhose
Dünndarm-Overgrowth/Dysbiose/Enteropathie?

FDA

Gomm
JAMA 2016;
Haenisch EAPCN
2015

2. Malabsorption

Fe, B12, Ca
Mg

Atrophie↑ bei *H. pylori*

Rebound-Hyperazidität bei Stopp

Lazarus
JAMA 2016

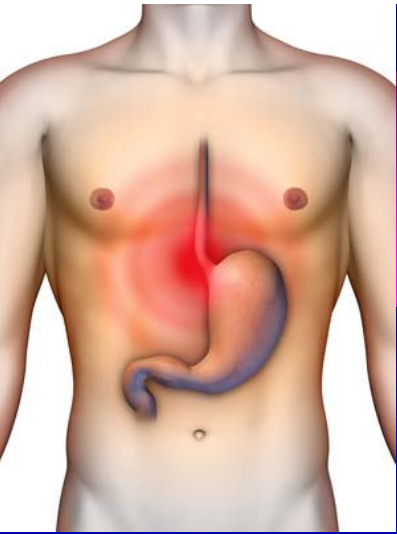
Shah PLoS
One 2015

-Individ. Unverträglichkeit
-Interaktionen

u.a. Interstitielle Nephritis, Hepatitis/Leberversagen
CYP2C19, 3A4 (Clopidogrel, MTX)

FDA

-**Demenz** ↑



PPI Langzeit-Nebenwirkungen

Auswertung Sicherheitsdaten von 2 Vergleichsstudien PPI vs Op:

1. SOPRAN N=298 (Omeprazol vs offene Antirefluxoperation), **12 Jahre** Verlauf
2. LOTUS N=514 (Esomeprazol vs lap. Antirefluxoperation), **5 Jahre** Verlauf

Keine Unterschiede u.a. schwere NW, Hämat., Elektrolyte, Vit. D, B12

Ferritin?

(Gastrin und Chromogranin A erhöht in PPI-Gruppe)

Langzeit-PPI (>3 J)

Systematische Literaturübersicht

16 Studien, N=1920

Gastrin 1-3 -fach erhöht

ECL-Zell-Hyperplasie (OR *HP* + vs -: 2,5)

Korpusatrophie (OR *HP* + vs -: 11,5)

Keine neuroendokrinen Tumore, keine Magen-Ca

Lundell AP&T 2015;41:1162-74

pH-Impedanzmessung «Informationsgewinn»

Weiterabklärung bei *PPI-refraktären Refluxsymptomen (DGVS 2014)

N=221*

		Bemerkung
GERD	10%	erosiv
NERD pH+	27%	path. saurer Reflux
NERD IMP+	8%	path. alkal. Reflux
Hypersensitiver Oesophagus	14%	physiol. Reflux SAP>95%
Funktionelles Sodbrennen	8%	refluxartige Sy ohne Refl.
Andere funkt. Störungen, unklar	33%	anderes

Mukosale Impedanzmessung

Prototyp einer Impedanz-Messsonde

Messung während Gastroskopie

Zeitbedarf 3 x 5 sec

Refluxpatienten (ERD/NERD) vs Nichtreflux-, Achalasie-, EE-Pat.

Sens/Spez 95/96% vs 64/40% (Bravo-Sonde)

Ates Gastroenterol 2015;148:334-343

GERD und «Lifestyle Interventions»

Literatursuche: 15 Originalstudien
wirksam:

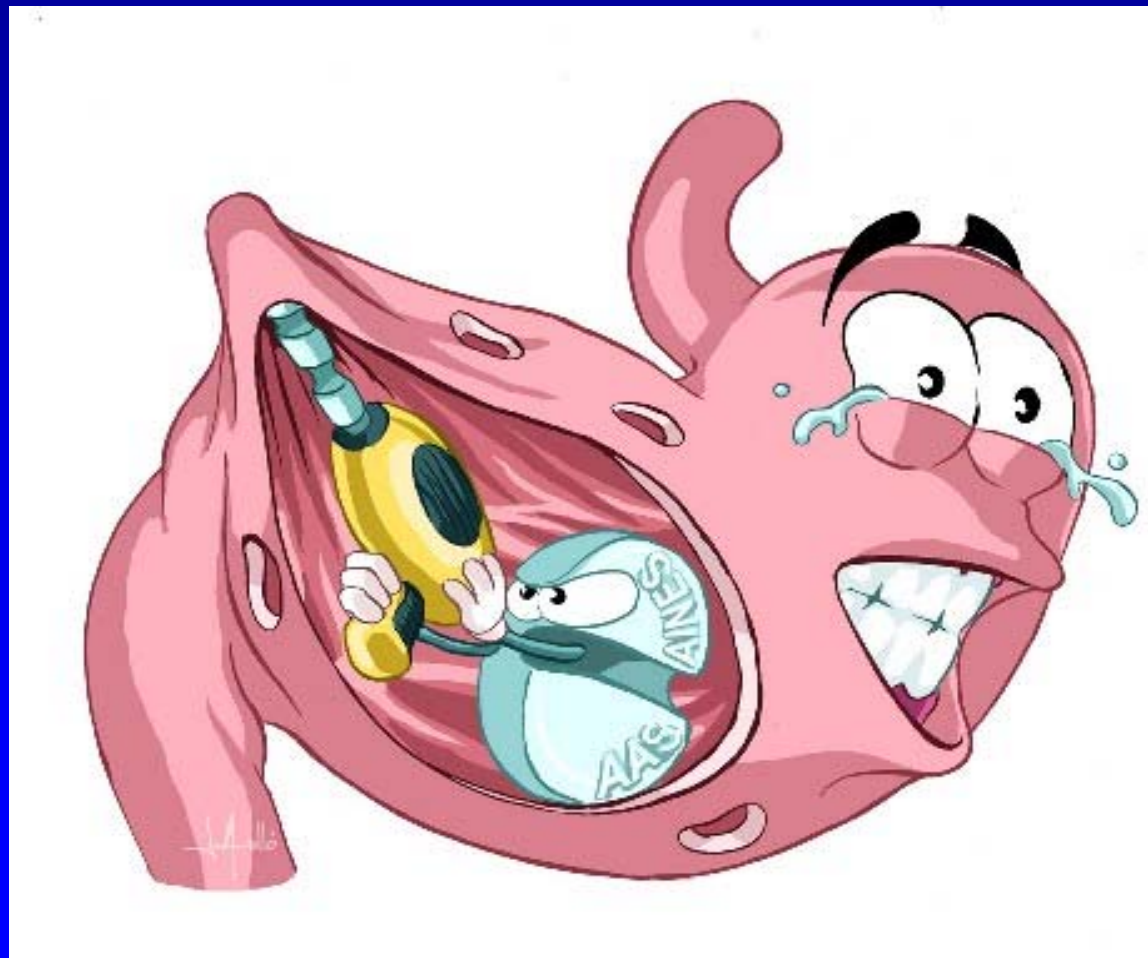
Gewichtsreduktion
*Rauchstopp
Keine Spätmahlzeiten
Kopfende hochstellen

Kleine Studien, *nur Normalgewichtige, nicht BMI >25

Ness-Jensen Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:175-182

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016

NSAR/COX-2/ASS



NSAR-Enteropathie Verstärkung durch PPI?

RCT, N=57 gesunde junge Probanden
Cele400mg/Plac vs Cele400mg/Rabeprazol 20mg x 2 Wo
Kapselendoskopie

RR Dünndarmläsionen (PPI) =2,7 (1,1-6,6)
44% vs 17%

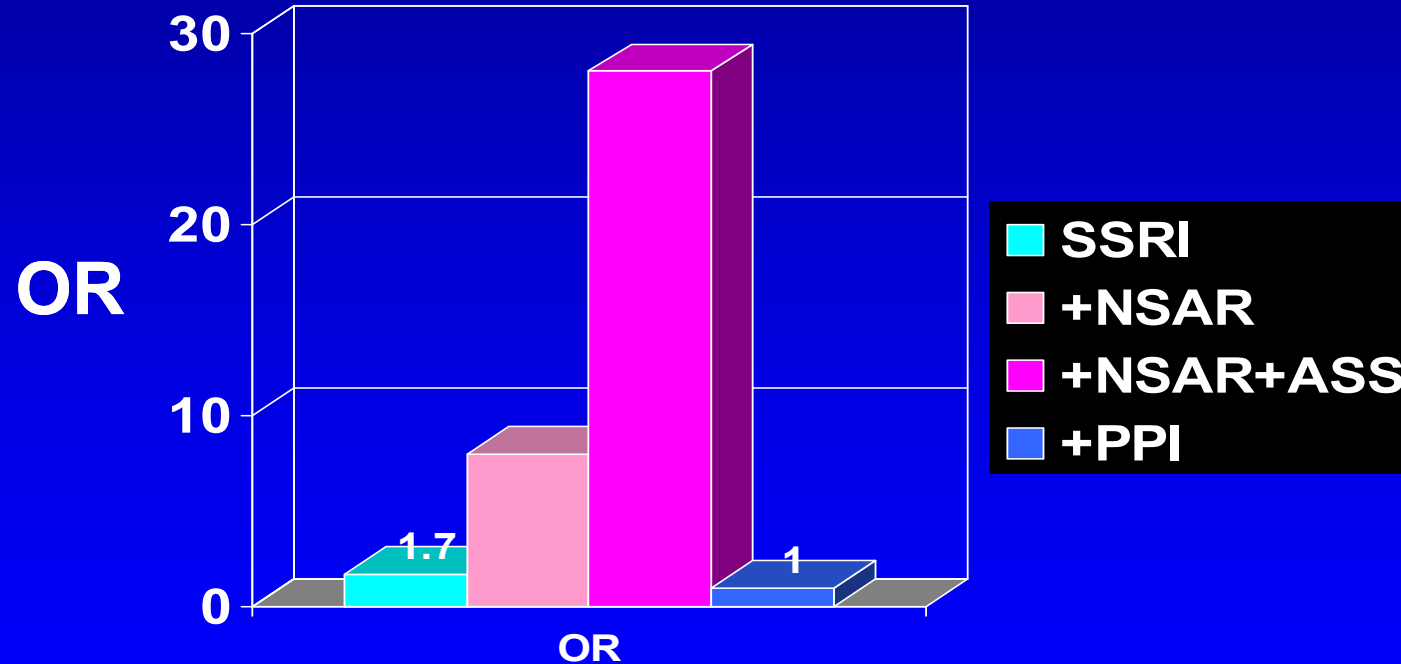
v.a. Erosionen; **Jejunum-Läsionen nur in PPI-Gruppe**, Ileum
tendenziell mehr Läsionen (10 vs 5 Pat, NS)

Keine Anämie

Washio Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14;809-815
Chan (Editorial) 816-817

Obere GI-Blutung SSRI

Dänische Fall-Kontrollstudie (N=3653/36502)



Dall, Clin Gastro & Hepatol 2009;7:1314-21

Antidepressiva + NSAR

Retrospektive nationale koreanische Studie 2009-13

EP: **Hirnblutung** innert 30 d n. Antidepressivum-Neuverschreibung
>4 Mio Pat

HR 1,6 (1,3-1,9) + vs - NSAR

Shin BMJ 2015;351:h3517:doi10.1136

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016

- 
- NUD/Ulkus
 - PPI
 - NSAR/COX-2/ASS
 - **Therapie**
 - Varia

HP-Impfung

RCT, China (Jiangsu), N=4464, A=6-15 J
Rekomb Schluckimpfung (3 Dosen 0, 14, 28d)
(Urease B, hitzelabiles *E. coli*-Toxin)
(Serum-IgG und Speichel IgA gegen Urease B)

HP-Infektion 1 J nach Impfung

Impfung	Placebo
N=2232	N=2232
14	50

Zheng Lancet 2015;386:1457-64

Neue DGVS Richtlinien: *HP* (S2k) Indikation Eradikation

DLBCL	- → kann	
Extragastrisch		
ITP, M. Ménétrier, lymph. Gastr.	kann → soll	
Fe-Mangel	kann → kann	
Vor ASS/NSAR-Dauertherapie	-/kann → soll	(Ulkusanamnese +)
Obere GIB unter ASS/NSAR	-/kann → soll	
Risiko Magenkarzinom	kann → sollte	
**Asymptomat. Gastritis	- → sollte	(angeboten werden)

**HP+-NUD: „kann“

Fischbach Z Gastroenterol 2016; 54:327-63

Neue DGVS Richtlinien: *HP* (S2k)

Soll	Starke Empfehlung
Sollte	Empfehlung
Kann	Empfehlung offen

Kyoto-Consensus

„ ...Kyoto ... concluded that *H. pylori* gastritis is an infectious disease. As such, *H. pylori* gastritis requires treatment whether or not it is associated with symptoms because“

Sugano Gut 2015;64:135-67


„Towards the global elimination of *H. pylori* infection and its serious sequelae.“

1. Sugano Gut 2015;64:1353-67 Kyoto Global Consensus Report
2. Hunt Gut 2015;64;1650-68 The stomach in health and disease

„The main challenge remains the **elimination of *H. pylori* infection** from individual patients and from populations.“

„...global elimination of *H. pylori* infection ...“

1. C
2. i
...
colo



Nur ein toter Indianer ist ein guter Indianer.
(Philip Henry Sheridan)

gutezitate.com

m
th
lty

PPI-Blutungsprophylaxe

Med	Klinische Konstellation	PPI-Komedikation
tNSAR	Beginn (Dauer)Therapie + *Risiko	sollte
tNSAR	+** <u>ASS, andere Tc-Hemmer, NOAK, VKA</u>	soll
tNSAR	Ulkusblutung	sollte (od. Coxib)
NSAR	+SSRI	kann
Coxib	+**1Med	sollte
**1 Med	+*Risiko	kann
**1 Med	Ulkusblutung	sollte
**2 Med	alle	soll

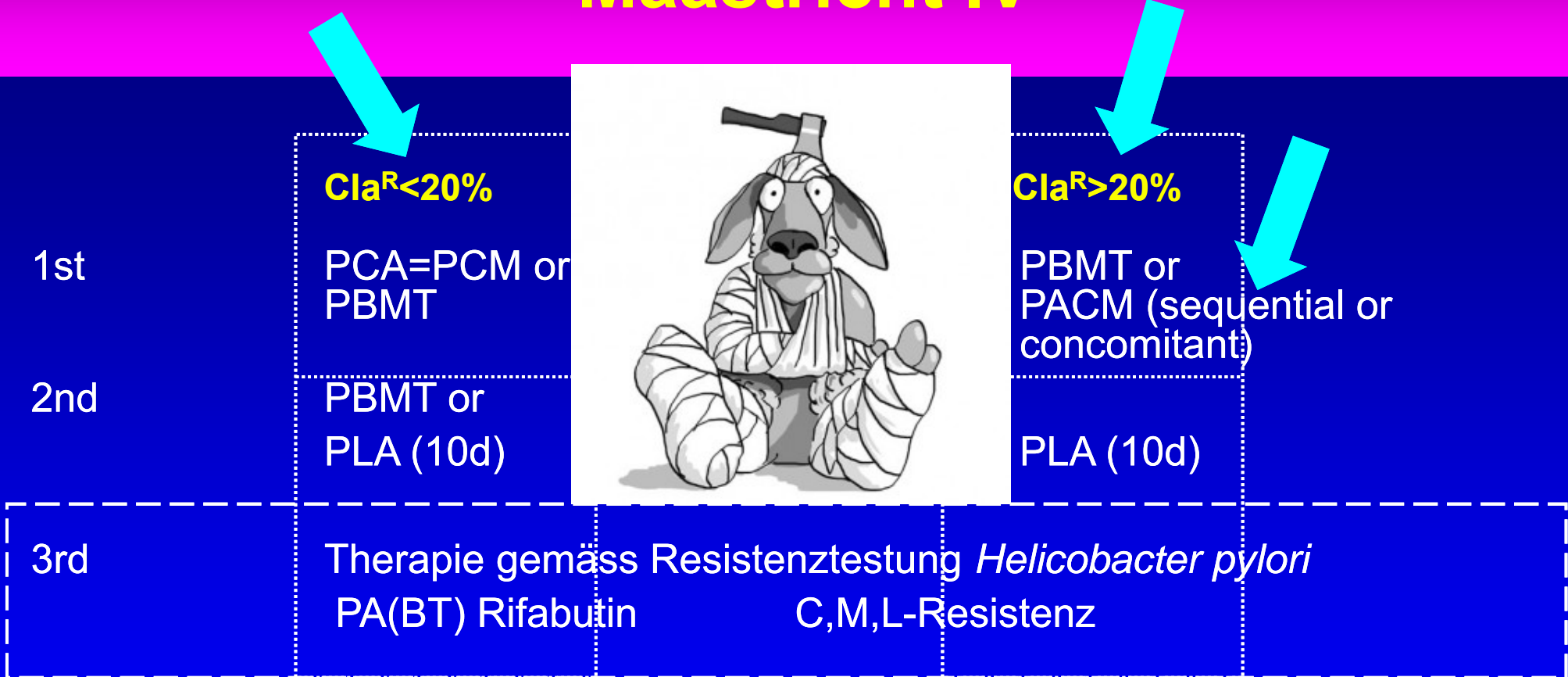
(t: traditionell; *Text ≥1, Tab >1)

Fischbach Z Gastroenterol 2016; 54:327-63

Risikofaktoren für gastroduodenale Ulkusblutung unter NSAR (Präambel Themenkomplex 7)

- Alter \geq 65 J
- Ulkusanamnese
- H. pylori*-Infektion
- Schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung
- Komedikation: Glukokortikoide, Gerinnungs-/Tc-hemmer (inkl. tNSAR), SSRI

Maastricht IV



P PPI, A Amoxicillin, B Bismut, C(la) Clarithromycin, L Levofloxacin, M Metronidazol, T Tetrazyklin

Neue DGVS Richtlinien: *HP* (S2k) Therapiewahl

*ClaR-Risiko -



1. PCA/M od B-QUAD



2. B-QUAD od F-TRIPLE



3.

Resistenzbasiertes Schema

*ClaR-Risiko +



QUAD (B- od Non-B-)



F-TRIPLE



*Herkunft (Süd-, Osteuropa; St. n. Makrolidtherapie)

Neue DGVS Richtlinien: *HP* (S2k) Therapieschemata

TRIPLE (*ital, frz)	7-14 d
B-QUAD	10 d
Non-B-QUAD	7 d
*F-TRIPLE	10 d

* Cla 2 x 250-500 mg

**Fluorochinolon-Tripletherapie

Neue DGVS Richtlinien: *HP* (S2k) Therapieschemata

TRIPLE (ital, frz)	7-14 d
B-QUAD	10 d
Non-B-QUAD	7 d
*F-TRIPLE	10 d

**ER \geq 80% als
Zielvorgabe
beibehalten**

- 1. PPI: doppelte Standarddosis**
- 2. Cla 2 x 500 mg /d**
- 3. Therapiedauer: 14 d**

HP-Therapie-Optimierung

N=402

Eso **2x40mg**
Amox 2x1g
Cla 2x500mg
-

x14d vs

N=375

} dito x14d
+ Mtz 2x500mg

ER (ITT) 81%

90%

ER (PP) 82%

94%

Molina-Infante AP&T 2015;41:581-89

Toronto-Consensus

Alle Therapien 14 d

QUAD; TRIPLE nur bei ClaR<15%

Keine Sequenztherapie

Nicht routinemässig Probiotika

u.a. Cla: 2 x 500 mg/d

Fallone Gastroenterol 2016;151:51-69

Editorial (D.Y. Graham/L. Lane)

Toronto-Consensus

Recommendations

Evidence

14 strong

1 moderate

1 conditional

{ 6 low
8 very low

Fallone Gastroenterol 2016;151:51-69

HP – AB-Resistenz

135 VA-Pat. mit *HP*-Kultur 2009-13, DeBakey VA Med Center Huston

AB	Resistenzrate
Metronidazol	20%
Clarithromycin	16%
Levofloxacin	31%
Tetrazyklin	0,8%
Amoxicillin	0%

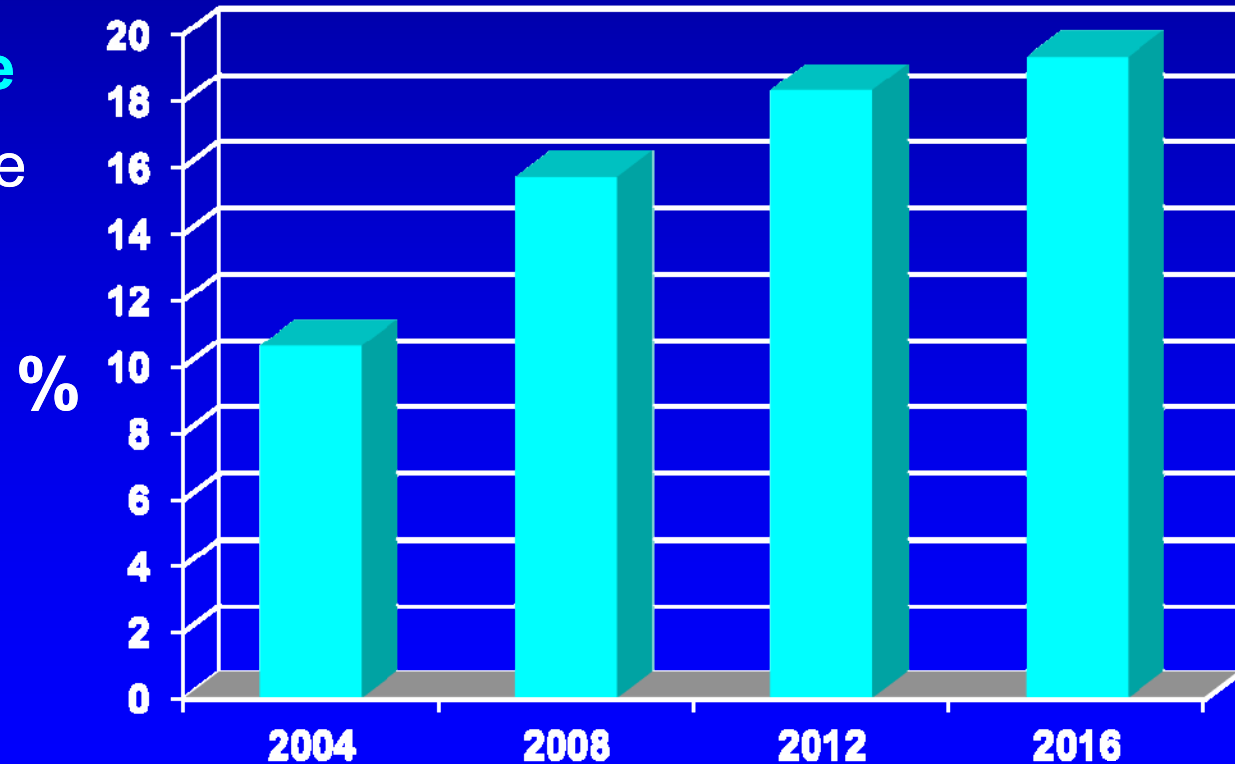
Shiota Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1616-24

AB-Resistenz CH

BAG Bulletin 21/16 (anresis.ch
15.05.2016)

Fluorochinolon-resistente
E. coli, sog. invasive Isolate
(Blutkulturen, Liquor)

Jahr	N
2004	1353
2008	2722
2012	3713
2016	1164



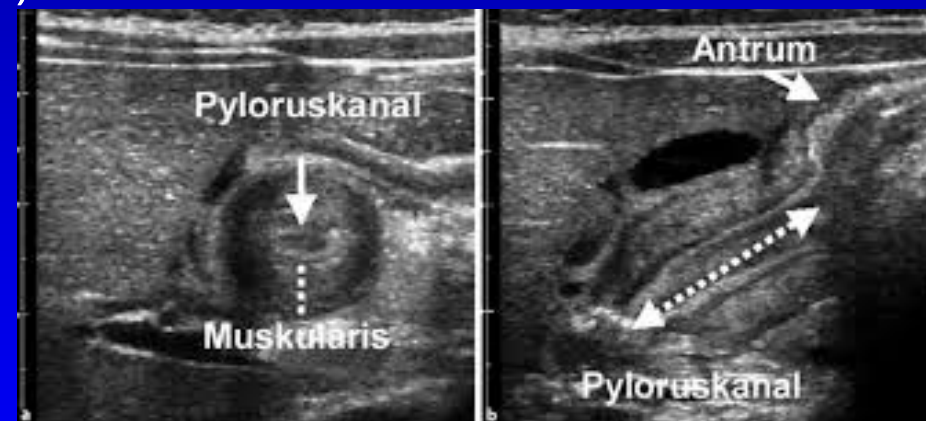
H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2016

- NUD/Ulkus
- PPI
- NSAR/COX-2/ASS
- Therapie
- **Varia**

Kindliche Hypertrophische Pylorusstenose und Makrolide

Risiko Pylorusstenose (Makrolide – vs +)

Tage nach Geburt	RR (95% CI)
Kinder d 0-13	29,8 (16,4-54,1)
Kinder d14-120	3,2 (1,2-8,7)
Mutter d0-13	3,5 (1,9-6,3)
Mutter d 14-120	0,7 (0,3-1,9)
Schwangerschaft	
Mutter SSW 0-27	1,0 (0,7-1,6)
Mutter SSW 28-Geburt	1,8 (1,0-3,3)



Lund BMJ 2014;348(7950):14;g1908

Azithromycin – Frühkindliche Pylorusstenose

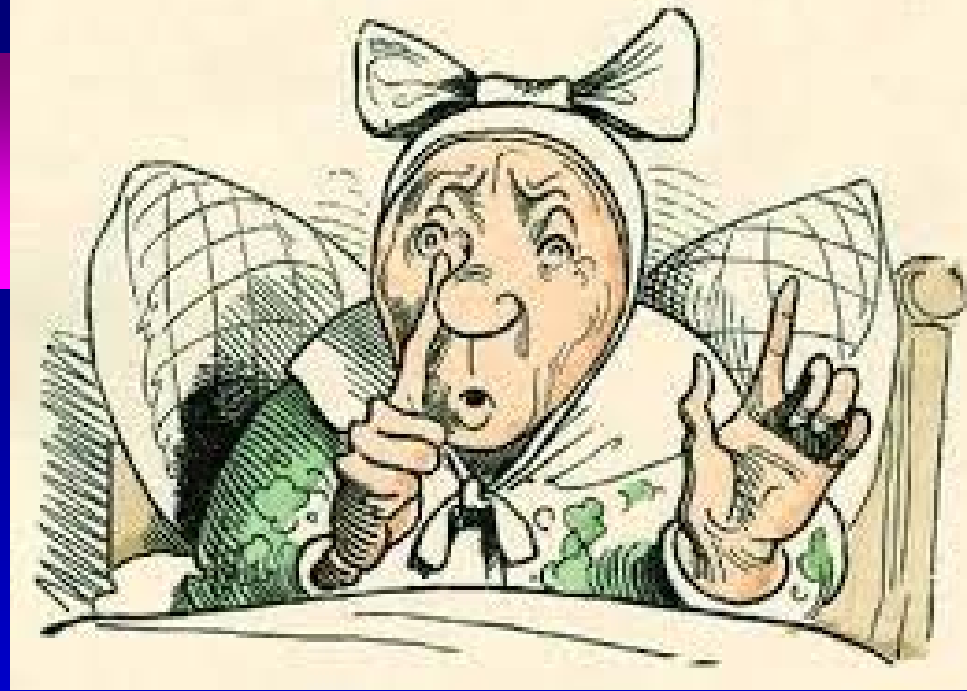
Retrospektiv, 2466 IHPS/1'074'236 Geburten
Adjusted OR (95% CI)

Antibiotikum	Einnahme (Lebenstag)	
	1-14 d	15-42 d
Azithromycin	8,3 (2,6-26,0)	3,0 (1,2-7,2)
Erythromycin	13,3 (6,8-25,9)	4,1 (1,7-9,9)

43-90 d: keine Assoziation

Eberly Pediatrics 2015;135:483-88

Zusammenfassung



- Funkt. Dyspepsie: HP-Eradikation (?)
- Dabigatran/Obere GIB: PPI-Prophylaxe
- Bridging: ?
- PPI-NW, Langzeitdaten
- SSRI-NSAR: Mehr Hirnblutungen
- HP-Impfung? ER-Programme in Asien - Politik
- HP: S2k DGVS-Richtlinien (Maastricht IV), Toronto-Consens
- Makrolide: frühkindl. hypertrophische Pylorusstenose

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



CHADS2

Score	Schlaganfallrisiko %/1 J (Vor: kein ASS)	
0	1,9	
1	2,8	
2	4,0	~ 0,4%/1 Mt
3	5,9	
4		
5		
6	18,2	

BRIDGE

Sekundäre Endpunkte

	No Bridging	Bridging	<i>P</i>
Tod	5 (0,5%)	4 (0,4%)	
Herzinfarkt	7 (0,8%)	14 (1,6%)	0,10
Tiefe Venenthrombose	0	1 (0,1%)	0,25
LE	0	1 (0,1%)	0,25
Minor bleeding	110 (12%)	187 (21%)	<0,001

ASS-Stopp:

≥ 7d präop	28,4%	28,0%
< 7d präop	12,7%	10,0%
Kein Unterbruch	59,0%	62,0%

BRIDGE

CHADS2	No Bridging N=950	Bridging N=934	
0	1 (0,1%)	1 (0,1%)	
1	216 (22,7%)	212 (22,7 %)	
2	382 (40,2%)	351 (37,6%)	
3	229 (24,1%)	232 (24,8%)	} 39,5% Δ19 Pat
4	96 (10,1%)	106 (11,3%)	
5	23 (2,4%)	27 (2,9%)	
6	3 (0,3%)	5 (0,5%)	

36,9%

BRIDGE

„Kleindruck 1“

CHADS2-Niedrigrisikogruppe

Hypertonie, **A**lter > 75J, **D**iabetes mellitus

	No Bridging	Bridging
CHADS2	2,3 ± 1,0	2,4 ± 1,1
A	71,8 ± 8,7	71,6 ± 8,9 J
KG	96,2 ± 24,9	95,4 ± 23,5 kg
C/H/D %	30 / 88 / 41	33 / 86 / 41
Stroke/TIA %	8 / 8	11 / 8
Herzinfarkt %	15	17

BRIDGE

„Kleindruck 2“

- Ausschlusskriterien (u.a.):
 - stroke, systemic embolism, TIA **within 12 weeks**
- Dalteparin: 12-24 h vs 48-72 h postop, für 5-10 d
 - low vs high-bleeding risk: discretion of the site investigator
- Adherence (administration of study-drug): **86,5%**
- „Arterial thromboembolism“: median 19 d nach OP (?)
- Thromboseprophylaxe: keine Angaben !
- SSRI, NSAR, PPI nicht erfasst
- Blutungen?, nicht nach ASS+/- unterteilt

PPI – Chron. Niereninsuffizienz

2 Populationen

1. Atherosclerosis Risk in Communities study N= 10'482
2. Geisinger Health System replication cohort N= 248'751

EP GFR <60 ml/min/1,73m²

1. HR= 1,50 (1,14-1,96)

2. HR= 1,24 (1,20-1,28) { PPI 1x/d: 1,15 (1,09-1,21)
PPI 2x/d: 1,24 (1,20-1,28)

Lazarus JAMA 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193

PPI – CV-Risiko

(Risikopat. und Allgemeinbevölkerung)

Population	Endpunkt	HR PPI + vs –
~ 70'000 mit Reflux	Herzinfarkt	1,16 (1,09-1,24)
1503 elekt. Koronar-angiografie	HI, stroke, CV-Tod	2,00 (1,07-3,78)

*Effekt unabhängig von Alter, Clopidogrel, H2RA

Shah PLoS One 2015;10:e0124653.doi:10.1371

Editorial Gastroenterol 2016;150:526-28

PPI Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial

12 gesunde Probanden, cross-over

Ome 2x40 mg/d x 4 Wo

Stuhlproben vorher/nachher; 16S rRNA gene sequencing

↑ Enterococcaceae, Streptococcaceae	}	}	<i>C. difficile</i> Infektion
↓ Clostridiales			<i>C. difficile</i> Infektion
↑ Micrococcaceae, Staphylococcaceae			bacterial overgrowth

„PPIs may increase the risk of CDI by altering crucial taxa involved in colonization resistance to *C. difficile*.“

Freedberg Gastroenterol 2015;149:883-885

PPI – Hämochromatose Aderlassfrequenz

Gruppe	N	Aderlässe/J
*Vor PPI	12	3,2 (2,1-3,7)
*Unter PPI	12	0,5 (0,0-0,7)
Mit PPI	9	1,3 (0,3-1,2)
Ohne PPI	36	3,0 (2,3-4,5)

*3 + 3 Jahre

Van Aerts Clin Gastroenterol & Hepatol 2016;14:147-152

PPI und Demenz

73'679, A>75 J

Deutschland AOK Datenbank

Kohorte 2004-11; Auswertung 2015

HR Demenz PPI + vs - **1,44** (1,36-1,52)

Gomm JAMA Neurol 2016;73:410-16

PPI und Demenz

3327, A>75 J

Deutschland AgeCoDe-Studie

Follow-up 18 Mte

HR Demenz PPI + vs - **1,38** (1,04-1,83)

HR Alzheimer PPI + vs - **1,44** (1,01-2,06)

Haenisch Eur Arch Psy Clin Neurosci 2015;265:419-28