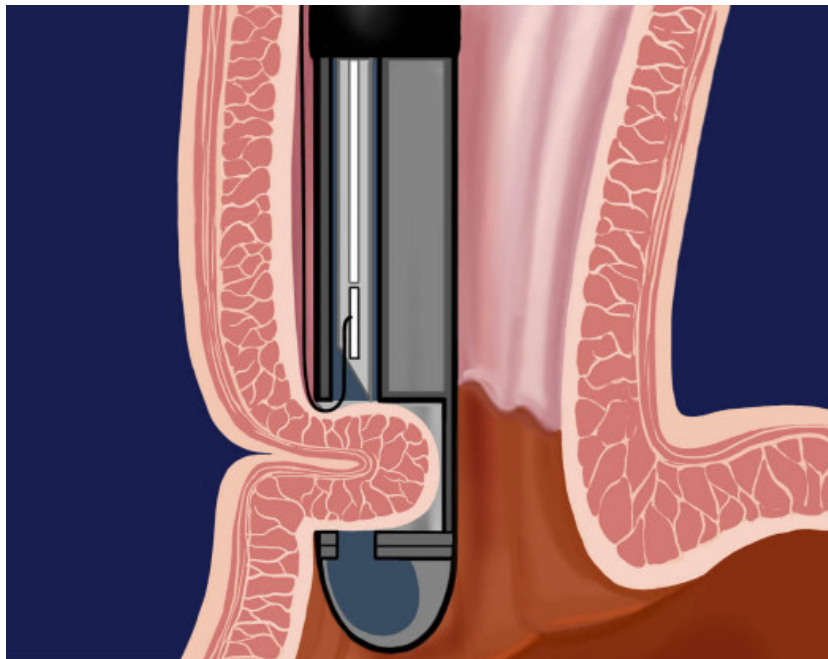


Endoskopisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom



Endoskopisk suturering i slimhinnen i cardia av ventrikkelen (cardioplastikk).
(Illustrasjon gjengitt med tillatelse fra Bard)

5. årsoppgave i stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Tiril Melby (kull 02)

Veiledere: Rolv-Ole Lindsetmo (Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, UNN) og Eyvind J. Paulssen (Gastromedisinsk avdeling, UNN).

Tromsø, høsten 2007.

INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN	5
PATOFYSIOLOGI.....	5
BEHANDLINGSMETODER.....	6
ENDOSKOPISKE METODER	8
STUDIENS FORMÅL	10
MATERIALE OG METODE	11
PASIENTER	11
PROSEDYRE	12
OPPFØLGING.....	14
STATISTIKK	15
RESULTATER	15
OPPFØLGING AV PASIENTER BEHANDLET MED CARDIAPLASTIKK	15
LITTERATURGJENNOMGANG.....	17
DISKUSJON	19
KJØNNFORDELING	19
KROPPSMASSEINDEKS OG REFLUKSPLAGER.....	20
EFFEKTEN AV DE ENDOSKOPISKE METODENE	21
KONKLUSJON	23
VEDLEGG	24
VEDLEGG 1: ENDOSKOPISK KARDIAPLASTIKK: REGISTRERING VED KONTROLL	24
VEDLEGG 2: FLYTSKJEMA FOR OPPFØLGING AV PASIENTENE	25
VEDLEGG 3: KARAKTERISTIKA FOR PASIENTER UTVALGT FOR ENDOLUMINAL GASTROPLIKASJON	26
REFERANSER	27

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) regnes for å være en folkesykdom, ca. 10 % av befolkningen har behandlingstrengende plager. Det er tre ulike behandlingsalternativer for denne sykdommen; kostholds- og livsstilsråd, medikamenter og kirurgi. De siste årene har det kommet flere nye alternativer, såkalte endoskopiske metoder. De ulike metodene baserer seg på termisk intervensjon, suturering og injeksjon/implantasjon av ulike materialer i øsofagusveggen i området for nedre øsofagussfinkter. Felles for metodene er den transorale, endoskopiske tilgangen og at formålet er å øke tensjonen i nedre øsofagussfinkter.

Studiens formål

Ved Gastromedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge har man prøvd ut endoskopisk suturering med EndoCinch fra Bard. I denne studien vil jeg se på langtidseffekten av metoden, med et gjennomsnitt på 41 måneder etter utført prosedyre. Dette i tillegg til å se på de ulike endoskopiske metodene i behandlingen av GØRS.

Materiale og metode

119 pasienter som var behandlet med cardioplastikk med EndoCinch fra Bard ble fulgt opp med telefonisk kontakt etter et gjennomsnitt på 41 måneder (fra 27 til 55 måneder) etter inngrepet. Tilfredshet, symptomer og medikamentbruk ble registrert i henhold til et standardisert spørreskjema som var brukt tidligere i oppfølgingen. Det presenteres også en litteraturgjennomgang av emnet.

Resultater

Tjue av pasientene var plukket ut til en prosedyre nummer to og 12 av de gjenværende pasientene fikk jeg ikke kontakt med. Det ble derfor samlet data fra 80 pasienter (67 %).

Halvparten av pasientene rapporterte delvis, signifikant eller full bedring med tanke på symptomer, mens halvparten ikke hadde noen effekt av inngrepet. Dette gjenspeilte seg i en ikke signifikant reduksjon i bruk av syrehemmende medikamenter ($p=0,06$) og en signifikant bedring i brystbrann- og regurgitasjonsskår ($p<0,01$ for begge).

Konklusjon

I litteraturen finner man at det er en kortvarig effekt av de ulike endoskopiske metodene i behandlingen av gastroøsofageal reflukssykdom. Studien av EndoCinch fra Bard ved UNN viser at effekten av prosedyren på lang sikt er liten.

BAKGRUNN

Patofysiologi

Gastroøsofageal refluks er retrograd strøm av mageinnhold til øsofagus, og begrepet gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) defineres ved at man i tillegg har symptomer eller funn av skadet øsofagusslimhinne (1). Når det gjelder utvikling av gastroøsofageal reflukssykdom, er det flere forhold som spiller inn. Antirefluksbarrieren i overgangen mellom øsofagus og ventrikkelen er avhengig av tre faktorer: Funksjonen av nedre øsofagussfinkter, den geometriske profilen av cardia og hvordan disse forandrer seg ved distensjon av ventrikkelen. Gastroøsofageal refluks kan forårsakes av en forkortelse av eller redusert trykk i nedre øsofagussfinkter (2) og av intermitterende relaksasjoner av nedre øsofagussfinkter. Disse relaksasjonene er først og fremst utløst av gastrisk distensjon. Hoveddelen av refluksepisodene skjer under intermitterende relaksasjoner av nedre øsofagussfinkter, og en liten del skjer på grunn av redusert trykk i sfinkteren (3). Når det gjelder den geometriske profilen av cardia, er spesielt den His'ke vinkel viktig (vinkelen mellom øsofagus og cardia). En endring av denne vinkelen vil virke negativt inn på antirefluksbarrieren (2). Tilstedeværelsen av et hiatushernie øker risikoen for reflukssykdom da det bidrar til endring av den His'ke vinkel og dermed endret geometri. Dårlig clearance av ventrikkelinhold fra øsofagus, enten i form av motilitetsforstyrrelse eller nedsatt spyttsekresjon kan også spille en rolle. Overvekt og alkoholmisbruk øker risikoen for reflukssykdom.

Vanlige symptomer på gastroøsofageal reflukssykdom er hals- eller brystbrann, sure oppstøt og eventuelt oppgulp av mat. Symptomene har ofte sammenheng med matinntak og/eller mattype, det kan være sterk krydret, fet mat, alkohol og kaffe.

Reflukssymptomer er noe som forekommer normalt, men omtrent 10 % av befolkningen

har behandlingstrengende plager, forekomsten øker med alder og overvekt (4).

Hos enkelte pasienter vil langvarig syreangrep på slimhinnen i spiserøret føre til øsofagitt, som igjen kan gi komplikasjoner som sår, strikturer eller Barretts øsofagus. Barretts øsofagus er en tilstand med intestinal metaplasi, det vil si at plateepitelet i øsofagus er erstattet av sylinderepitel som det i ventrikkelen, med innslag av celler og cellestrukturer som vanligvis kun finnes i tarmen. Tilstanden regnes som premalign. Enkelte rapporterer om en risiko for cancer på ca. 10 % (5).

Behandlingsalternativer

Det finnes ulike behandlingsalternativ for gastroøsofageal reflukssykdom. Alle pasienter bør først forsøke generelle råd angående kosthold og livsstil. Dersom det er svært alvorlige symptomer eller at generelle råd ikke fører fram, går en videre til medikamentell behandling i tillegg. Siste alternativ er kirurgi, åpen eller laparoskopisk. Endoskopisk behandling har vært forsøkt, blant annet ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø, men er fortsatt under utvikling.

Ikke medikamentell behandling:

Generelle råd er å ligge høyt med hodet om natten, begrense sterkt krydrete og fete måltider, kaffe, sjokolade og alkohol. Det anbefales å spise små og hyppige måltider og å redusere eventuell overvekt.

Medikamentell behandling:

Medikamentell behandling består av ulike typer legemidler. Det kan være legemidler som virker slimhinnebeskyttende i øsofagus (alginat), syrenøytraliserende legemidler (antacida) eller legemidler som reduserer syresekresjonen i ventrikkelen (H₂-

reseptor-antagonister eller protonpumpehemmere). Antacida, alginat og syrehemmere i små doser er reseptfrie legemidler. Antacida virker ved å nøytralisere saltsyre og absorbere pepsin, alginat virker ved å omdannes til en gel som vil ligge øverst i magesekken og hindre reflux. Legemidlene som reduserer syresekresjonen virker på parietalcellens produksjon av saltsyre. H₂-reseptorantagonister blokkerer H₂-reseptoren og hemmer histaminstimulering av parietalcellen. Protonpumpehemmere virker ved å hemme K/H-ATPase i parietalcellen, og blokkerer dermed det siste trinnet i saltsyreproduksjonen (6). Den mest potente og den best dokumenterte behandlingen for pasienter med betydelig gastroøsofageal reflukssykdom, er behandling med protonpumpehemmere. Men en ser ofte tilbakefall når en slutter med medisinene og livslang behandling er ofte nødvendig (7). Tidligere ble også motilitetsstimulerende medikamenter brukt. Disse virket sannsynligvis ved å bedre clearance i øsofagus og tømming av ventrikkelen, men brukes nå lite på grunn av potensielt alvorlige bivirkninger.

Kirurgisk behandling:

Når det gjelder kirurgisk behandling er det vanligst å gjøre en fundoplikasjon. Det finnes ulike teknikker, men den hyppigst brukte er Nissens fundoplikasjon. Tanken bak er å styrke den nedre øsofageale sfinkter. Det gjøres ved å løsne fundus av ventrikkelen fra øvre del av milten ved å dele det gastrospleniske ligament og de øverste brevia karene, for deretter å sy fundus rundt nedre del av øsofagus. Det kan også gjøres partiell fundoplikasjon (Toupet) der fundoplikatet omgir halve til trekvart av omkretsen (180-270°) av øsofagus, og ikke hele som ved Nissens metode. Operasjonen kan gjøres åpen eller laparoskopisk; i 2003 var andelen av de kirurgiske inngrepene gjort laparoskopisk hele 89 %. Effekten av medikamentell behandling regnes for å være likeverdig med kirurgisk behandling, men det ser ut til at en del pasienter foretrekker kirurgi fremfor livslangt inntak

av potente syrehemmere (8). De fleste pasientene som får utført en fundoplikasjon er fornøyde og blir kvitt sine reflukssymptomer. 10-15 % er misfornøyde med inngrepet på grunn av bivirkninger som diaré, luftplager og dysfagi (9).

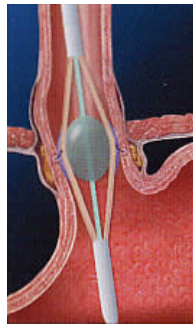
De senere år har det kommet nye metoder til i behandlingen av gastroøsofageal reflukssykdom. Disse baserer seg på manipulering av nedre øsofagussfinkter ved hjelp av endoskopi og blir beskrevet under.

Endoskopiske metoder

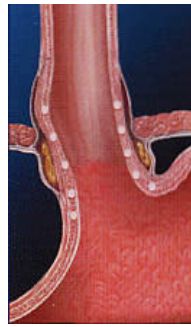
Det finnes i hovedsak tre ulike teknikker for endoskopisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom; termisk intervensjon, suturer eller injeksjon av ulike stoffer. Alle tre metodene har som mål å øke tensjonen i nedre øsofagussfinkter. Metodene utfører et mindre inngrep i veggen i øsofagus i området for nedre øsofagussfinkter.

Den termiske intervensjonen innebærer å tilføre radiofrekvent energi til slimhinnen i nedre sfinkter (Stretta). Ved denne metoden måler man først avstanden ned til nedre øsofagussfinkter med et gastroskop, for så å føre et kateter med en ballong på ned til rett område. Kateteret har fire nålelektroder plassert rundt på ballongen. Når man er i rett område innflateres ballongen og nålene kommer frem. Radiofrekvent strøm gis og mucosa kjøles ned via kateteret. Denne prosedyren gjentas til man har fått flere sett av termiske lesjoner i området. Man er usikker på hvordan denne metoden bedrer reflukstilstanden, men trolig skjer det ved å skade vevet slik at en får arrdannelse (fibrose) og dermed skrumping. Nedre øsofagussfinkter blir trangere og det vil hindre refluks av ventrikelinnhold til øsofagus. I tillegg kan effekten også skyldes ødeleggelse av nervebaner som er ansvarlige for intermitterende relaksasjoner av nedre øsofagussfinkter (10).

Figur 1: Termisk intervensjon med Stretta: (11)



Stretta-kateteret føres gjennom endoskopet til området for nedre øsofagussfinkter. Ballongen innflateres og nålelektrodene kommer frem.



Via kateteret leveres radiofrekvent energi som forårsaker termisk skade på vevet.



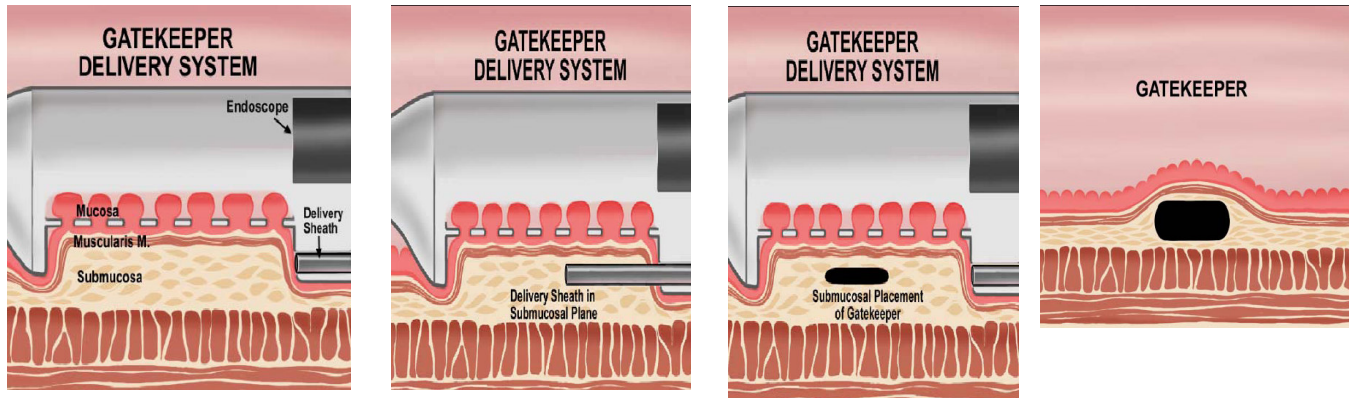
Etter en tid tilheler lesjonene med dannelse av fibrose, og vevet blir tykkere og trekker seg sammen.

En annen metode for å forsterke nedre øsofagussfinkter er endoskopisk suturering, kalt cardioplastikk. Ved å lage to eller flere suturer i slimhinnen i cardia av ventrikkelen vil en øke trykket i nedre øsofagussfinkter. En tilleggseffekt kan være at suturene hindrer relaksasjon i sfinkteren slik at ventrikkelen tømmer seg distalt og ikke opp proksimalt. Det er ulike utstyr på markedet; i denne studien er det Bards EndoCinch som er benyttet. Det er en nærmere beskrivelse av metoden under avsnittet Materiale og metode.

Injeksjonsbehandlingen baserer seg på injeksjon eller implantasjon av substanser i øsofagusveggen i området for nedre øsofagussfinkter. Det har det vært forsøkt med ulike materialer: En metode er implantasjon av hydrogel-proteser submukøst (Gatekeeper), der implantatene er dehydrerte og vil svulle når de blir hydrerte etter ca. 24 timer (figur 2). En annen metode er intramuskulær injeksjon av etylen-vinyl alkohol kopolymer (Enteryx) oppløst i dimetylsulfoxid (DMSO). Når det flytende materialet kommer i kontakt med vevsvæske, vil DMSO diffundere og den hydrofobe kopolymeren feller ut og danner et solid materiale (12). Alt dette vil skje i området for den nedre øsofagussfinkter. Enteryx ble

trukket fra markedet i september 2005 av fabrikanten selv, Boston Scientific Corporation, på grunn av noen alvorlige komplikasjoner som blødninger, åpne sår i øsofagus og et dødsfall. Dødsfallet skjedde fordi det hadde dannet seg en fistel mellom øsofagus og aorta.

Figur 2: Gatekeeper-systemet: (13)



Når endoskopet er i området for nedre øsofagussfinkter, suges en slimhinnefold inn slik at en kan føre inn en hydrogel protese. Etter at hydrogel protesen er plassert vil det dehydrerte materialet tiltrekke seg vann og svulle. Lumen vil dermed bli mindre.

STUDIENS FORMÅL

Per i dag er det i hovedsak to behandlingsalternativer for pasienter som lider av gastroøsofageal reflukssykdom; medikamentell behandling eller kirurgi. Gruppen av pasienter er ikke homogen, symptombildet kan variere fra lette plager en kan kontrollere med antacida eller livsstilsendringer til alvorlige symptomer som reduserer livskvaliteten dramatisk. En vil finne pasienter i hele spekteret mellom disse ytterpunktene, og det som synes å mangle er et behandlingstilbud for de i de midtre deler av dette spekteret.

Det er her de endoskopiske metodene kommer inn. Ved Gastromedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge valgte man å prøve ut endoskopisk suturering for pasienter i denne mellomgruppen med EndoCinch fra Bard, en av de første endoskopiske metodene som ble introdusert kommersielt. Metoden kalles for cardioplastikk. Det ble

foretatt registrering av behandlingseffekt etter 3 og 12 måneder. I denne oppgaven vil jeg, i tillegg til en litteraturbasert gjennomgang av de ulike endoskopiske behandlingsmetodene av gastroøsofageal reflukssykdom, konsentrere meg om effekten av inngrepet med EndoCinch fra Bard utover de første 12 måneder, med et gjennomsnitt på 41 måneder etter utført prosedyre.

MATERIALE OG METODE

Pasienter

Ved Gastromedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset i Nord-Norge ble det behandlet 119 pasienter i perioden mai 2001 til januar 2004 med EndoCinch fra Bard. Indikasjonene for å motta denne behandlingen var:

- 1) Sikker reflukssykdom i form av:
 - øsofagitt påvist ved gastroskopi
 - objektiv refluks påvist ved pH-måling
- 2) Effekt av syrebehandling, men:
 - ikke fullgod symptomlindrende effekt av adekvat dose,
 - bivirkninger av behandlingen eller
 - ønske om å redusere eller unngå fast bruk av medikamenter

Kontraindikasjoner var:

- usikker diagnose
- hiatushernie på 3 cm eller større
- komplisert reflukssykdom (alvorlig øsofagitt eller kroniske forandringer)
- svelgvansker
- grov overvekt (BMI > 40)

- svangerskap
- tidligere reflukskirurgi
- barn (alder < 16 år)

Pasientene ble valgt ut fra Gastromedisinsk undersøkelseslaboratorium og Avdeling for gastroenterologisk kirurgi ved UNN. Dette dreide seg om:

- pasienter med refluks sykdom henvist til laparoskopisk fundoplikasjon ved Avdeling for gastroenterologisk kirurgi
- pasienter med refluks sykdom henvist til pH-måling og manometri med tanke på preoperativ vurdering forut for henvisning til laparoskopisk fundoplikasjon
- pasienter funnet å ha uttalt refluks sykdom ved gastroskopi og som normalt ville blitt gitt et tilbud om laparoskopisk fundoplikasjon

Det ble ikke foretatt noen randomisert utvelgelse, men blant de pasientene som oppfylte indikasjonskriteriene, og der kontraindikasjoner var fraværende, ble det foretatt et tilfeldig uttrekk. Pasientene ble informert om metoden både skriftlig og muntlig.

Prosedyre

Endoskopisk suturutstyr EndoCinch (Bard) ble benyttet. Dette kom som engangssett som inneholdt symaskin, suturtråd (inntil fire doble suturer), festeanordning for sutur og suturkutter. I tillegg ble det brukt dobbelt oppsett med skopiutstyr i form av to komplette gastroendoskop og skjerm med mulighet til å vise bilder fra begge skop vekselvis.

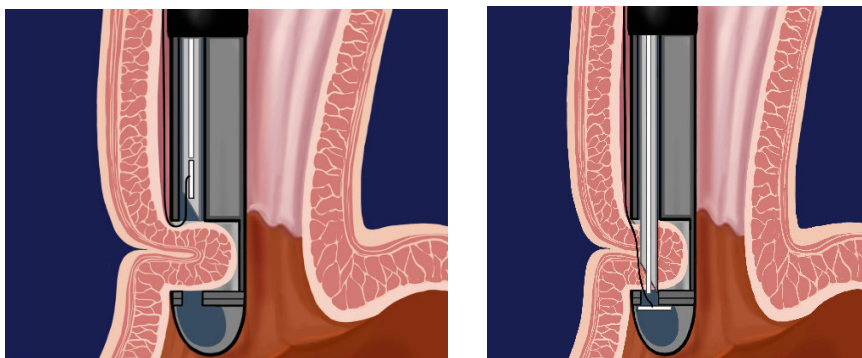
To leger (en skopør og en assistent) og en sykepleier utførte prosedyren. Pasienten ble sedert med midazolam eller diazepam, og det ble gitt atropin i tillegg. Dersom

pasienten hadde smerter ble det gitt petidinhydroklorid. Pasienten ble sedert til hun/han var rolig, men våken. Medisineringen ble gjentatt ved behov.

Selve prosedyren startet ved at det ble gjort en orienterende, full gastroskopiundersøkelse. Dette ble gjort for å vurdere om indikasjonskriteriene var til stede, og eventuelt kontraindikasjoner, og for å bestemme nivået for plasseringen av suturene. Samtidig med gastroskopien ble det plassert en endoskopisk overtube som rakk fra tannrekken ned i øverste tredel av øsofagus. Dette ble gjort fordi prosedyren krever gjentatte passeringer av svelget med gastroskop påmontert suturapparatet.

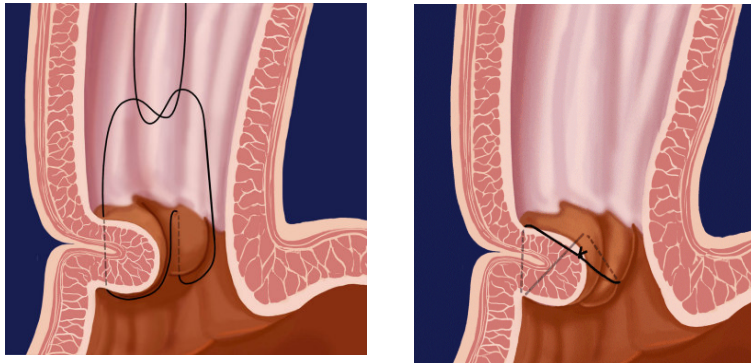
Suturene ble plassert ca. 1 cm nedenfor Z-linjen (ora serrata). Suturtråden (Prolen 3.0) ble skutt gjennom en slimhinnefold som var sugd inn i symaskinen (figur 3). Suget ble slått av for å slippe fri slimhinnefolden fra symaskinen, og synål med tråd ble trukket opp med skopet og ladet på nytt. Skopet ble ført ned igjen, men nå ble nålen skutt gjennom en ny slimhinnefold med skopet rotert 45° i forhold til første suturfeste. Nå var tråden festet to steder i en sektor på ca. 45°. Resultatet av prosedyren var at to slimhinnefolder ble trukket sammen og dannet et plikat (figur 4). Prosedyren ble gjentatt til det var akseptabel tillukking av cardia eller til man hadde plassert et på forhånd avtalt antall suturer.

Figur 3: Prosedyre for endosutur:



Med tilbaketrasket nål suges slimhinnefold inn i suturkapselen på enden av gastroskopet (til venstre). Nålen med tråd skyves gjennom slimhinnefolden (til høyre), tråddenden blir liggende i kapselen og kan trekkes opp med endoskopet. (Bildene er gjengitt med tillatelse fra Bard)

Figur 4: Knytting av plikat:



Endene på tråden, som nå er festet i to slimhinnefolder (til venstre), kan knyttes manuelt, hvor en og en knute skyves ned med gastroskopet og strammes (til høyre). (Bildene er gjengitt med tillatelse fra Bard).

Det tok ca. 20-40 minutter fra første skopi startet til suturene ble satt og resultatet ble vurdert med en avsluttende skopi. Etter prosedyren ble pasienten observert til hun/han var våken, kunne drikke et glass vann og var i stand til å forlate avdelingen ved egen hjelp (2-4 timer) (14).

Oppfølging

De fleste av disse pasientene var til rutinekontroller etter 3 og 12 måneder med gastroskopi, noen fikk i tillegg utført manometri og pH-måling. I tillegg fikk 20 pasienter med et ikke-tilfredsstillende resultat ved kontroll etter 3 eller 12 måneder tilbud om en ny prosedyre (se vedlegg 2).

I mars 2006 tok jeg telefonisk kontakt med pasientene som hadde fått utført endoskopisk cardioplastikk, jeg fikk kontakt med 80 av de opprinnelige 119 pasientene. Tjue av pasientene var plukket ut til en sekundær prosedyre og resultatene fra disse presenteres ikke her. Pasientene ble intervjuet i henhold til et skjema som var brukt i den tidligere oppfølgingen og skulle gi svar på om de hadde hatt noen effekt av inngrepet, gradering av symptomer og bruk av syrehemmende medikamenter. Se vedlegg nr. 1 for nærmere detaljer i spørreskjemaet.

Ved alle kontrollene ble hyppighet (F) og alvorlighetsgrad (S) av symptomer registrert og brukt til å regne ut en halsbrannskår (F x S). I tillegg ble pasientene spurt om hvor fornøyde de var. Når det gjelder bruk av syrehemmende medikasjon, ble svarene omgjort til en syresuppresjonsindeks som representerer antall vanlige dagsdoser av syrehemmere per uke (DD/u). Verdien 7 representerer en dagsdose på 20 mg omeprazol/esomeprazol, 30 mg lansoprazol, 40 mg pantoprazol, 600 mg ranitidin eller 80 mg famotidin tatt hver dag i uken.

STATISTIKK

Til å utføre statistiske analyser ble programvaren SPSS brukt (versjon 12.0.1 og 14 for Windows). For å sammenlikne effekten av inngrepet med EndoCinch fra Bard i forhold til symptomer og funn før inngrepet, ble ett utvalgs t-test brukt. $P < 0,05$ ble definert som signifikansnivå.

RESULTATER

Oppfølging av pasienter behandlet med cardioplastikk

Blant de 119 pasientene som fikk utført endoskopisk cardioplastikk ved UNN finner man at det er en ulik kjønnsfordeling; 62 % var menn og 38 % var kvinner. Gjennomsnittlig alder var 46 år og gjennomsnittlig kroppsmasseindeks lå på $27,6 \text{ kg/m}^2$. Varigheten av symptomene var på over 13 år (vedlegg 3).

Under oppfølgingen av pasientene etter utført prosedyre, møtte 116 opp til kontroll etter tre måneder. Etter 12 måneder var antallet 83, og i den avsluttende telefonundersøkelsen fikk jeg tak i 80 personer. Langtidsoppfølgingen per telefon ble utført

gjennomsnittlig 41 måneder (fra 27 til 55 måneder) etter prosedyren. I tillegg til dette fikk 20 pasienter tilbud om en ny gastroplikasjon som ble utført. Det vil si at totalt mistet man 19 pasienter under ulike stadier av oppfølgingen (vedlegg 2).

Da jeg gjennomførte langtidsoppfølgingen av pasientene per telefon etter gjennomsnittlig 41 måneder, mente 50 % at de fremdeles hadde effekt av prosedyren (se tabell 1 under). Dette er basert på subjektive opplysninger fra pasientene, der de svarer på om de synes det var noen forbedring. Det er ingen signifikant forbedring på tidspunktet for langtidsoppfølgingen ($p=0,34$).

Når det gjelder bruk av syrehemmende medikamenter, ser man heller ikke her noen signifikant forskjell fra før inngrepet og etter gjennomsnittlig 41 måneder ($p=0,06$). Det man derimot ser en forskjell på i langtidsoppfølgingen er brystbrann- og regurgitasjons-skår. Her er det en signifikant bedring for begge parametrene ($p<0,01$).

Tabell 1: Effekt av inngrepet med EndoCinch fra Bard:

	Før inngrepet	Langtidsoppfølging ¹	p-verdi
Fornøydhet			
Ingen forbedring		40 (50,0 %)	
Noe forbedring		17 (21,3 %)	
Signifikant forbedring		14 (17,5 %)	
Full remisjon		9 (11,3 %)	
Brystbrannskår ²	21,4 (4,72)	8,5 (8,43)	< 0,01
Syresuppresjonsindeks (DD/u) ²	8,7 (4,60)	6,4 (6,23)	0,06
Regurgitasjonsskår ³			
Ingen regurgitasjon	44 (37,0 %)	53 (66,3 %)	
Mild regurgitasjon	31 (26,1 %)	17 (21,3 %)	< 0,01
Moderat regurgitasjon	21 (17,6 %)	6 (7,5 %)	
Alvorlig regurgitasjon	23 (19,3 %)	4 (5,0 %)	

Data er gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (prosentandel). P-verdier er data sammenliknet med data før inngrepet. DD/u: daglig dose per uke. ¹) Inkluderer ikke pasienter som har fått utført en andre gastroplikasjon. ²) Se oppfølging under materiale og metode for nærmere forklaring. ³) Se vedlegg 1 for nærmere forklaring.

Litteraturgjennomgang

I tillegg til å se på resultatene fra EndoCinch-studien ved UNN, har jeg gjennomgått en del artikler om de ulike endoskopiske metodene for behandling av gastroøsofageal refluks: Termisk intervensjon med Stretta, suturering (cardiaplastikk) med bla. EndoCinch og injeksjon med Enteryx og Gatekeeper. Spesielt har to oversiktsartikler vært til god hjelp (16, 17).

Endepunktene i de fleste studiene er symptomer på gastroøsofageal reflukssykdom

(GØRS) som gis som en skår etter bruk av spørreskjema, bruk av medikamenter, funn ved manometri, grad av øsofagitt og resultater av 24 timers pH-måling.

Behandlingsresultatene av disse endoskopiske metodene har noen fellestrekk. En ser en signifikant forbedring når det gjelder symptomer og reduksjon i bruk av syrehemmende medikamenter. Det er derimot tilsynelatende ingen effekt på trykket i eller lengden av nedre øsofagussfinkter eller bedring av øsofagitt (17). Hovedresultatene er satt opp i tabell 2 på neste side. Alle resultatene er etter 12 måneders oppfølging, unntatt for Gatekeeper som har en oppfølgingstid på 6 måneder, dette gjelder også for bruk av PPI etter 1 år, som for Gatekeeper da er 6 måneder. Resultatene viser det som er kommet fram i hoveddelen av de gjennomførte studiene på de ulike metodene for endoskopisk behandling.

Tabell 2: Endoskopiske metoder i behandling av GØRS – resultater: (17)

	Suturering	Stretta	Enteryx	Gatekeeper
Forbedring av symptomer	55 %	65 %	70 %	74 %
Forbedring av halsbrann	74 %	61 %	71 %	-
Uten bruk av PPI				
etter 1 år	40 %	55 %	72 %	58 %
etter > 2 år	33 %	63 %	65 %	-
> 50 % reduksjon i bruk av PPI	51 %	67 %	80 %	54 %
Forbedring i tid der pH < 4	16 %	36 %	33 %	32 %
Forbedring i antall refluksepisoder	33 %	Ingen	31 %	45 %
pH-normalisering	25 %	-	38 %	40 %
Økning av LESP	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Økning av LES lengde	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Forbedring av Tlesr	Ja	Ja	Nei	Nei
Helbredelse av øsofagitt	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen

PPI = protonpumpehemmere, LESP = lower esophageal sphincter pressure (trykket i nedre øsofagussfinkter),

LES = lower esophageal sphincter (nedre øsofagussfinkter), tLESr = transient lower esophageal sphincter relaxations (intermitterende relaksasjoner av nedre øsofagussfinkter). Der det står ”-”, kan man ikke si noe om dette i de studiene som er gjort. ”Ingen” betyr at det ikke er noen signifikant forandring.

DISKUSJON

Kjønnsfordeling

Når det gjelder endoskopisk suturering med EndoCinch (Bard) utført på 119 pasienter ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), så man i denne studien at hovedandelen pasienter var menn (74 %). Dette kan være et resultat av at pasientene som inngår i studien

er selekterte og ikke nødvendigvis gir et korrekt bilde av kjønnsfordelingen når det gjelder reflukspilager. I en studie der man så på om det var noen kjønnsforskjeller blant pasienter med gastroøsofageal refluks sykdom, fant man at det ikke var noen kjønnsforskjell når det gjaldt både prevalens og presentasjon av gastroøsofageal refluks sykdom (18). I en studie basert på to helseundersøkelser i Nord-Trøndelag (HUNT) (19), så man at det var en sammenheng mellom kroppsmasseindeks og reflukspilager, som er diskutert under. Denne sammenhengen var sterkere for kvinner enn menn, og sterkere for premenopausale kvinner enn for postmenopausale. Dersom kvinnene fikk hormonbehandling etter menopausen var det igjen sterkere sammenheng. Dette mente de tydet på at østrogen spiller en rolle i etiologien til refluks sykdom.

Kroppsmasseindeks og reflukspilager

Det man også fant i studien utført ved UNN var en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) hos pasientene på 27,6. Verdens helseorganisasjon klassifiserer BMI som vist i tabell 3 under. Etter denne klassifikasjonen tilhørte en gjennomsnittlig pasient til gruppen pre-fedme.

Tabell 3: Verdens helseorganisasjons klassifisering av kroppsmasseindeks: (20)

< 18,5	Undervekt
18,5 – 24,9	normal vekt
25,0 – 29,9	pre-fedme
30,0 – 34,9	Fedme klasse I
35,0 – 39,9	Fedme klasse II
≥ 40	Fedme klasse III

I en studie der sammenhengen mellom kroppsmasseindeks (BMI) og risiko for gastroøsofageal refluks ble undersøkt hos over 10 000 kvinner, fant man at overvekt er assosiert med refluks (21). Man så også at det var en sammenheng mellom BMI og gastroøsofageal refluks over hele vektskalaen, ikke kun hos de overvektige. Men det var bare hos kvinner med overvekt (BMI > 25) at vekten var forbundet med alvorlige refluksplager. Denne studien viser at selv små vektforskjeller har noe å si for om man opplever reflukssymptomer.

På bakgrunn av data fra to helseundersøkelser i Nord-Trøndelag (HUNT), ble det gjort en studie der man så på blant annet fedme som risikofaktor for å oppleve symptomer på gastroøsofageal refluks (19). Også her så man en signifikant assosiasjon mellom BMI og reflukssymptomer, det var en dose-respons sammenheng. Denne studien gjaldt både kvinner og menn, og man fant en sterkere sammenheng for kvinner. En reduksjon i kroppsmasseindeks førte til mindre sjanse for refluksplager.

Effekten av de endoskopiske metodene

Et fellestrekk for de publiserte rapportene på de nye endoskopiske metodene er at de stort sett er ikke-kontrollerte studier med lite pasientantall. De har strenge inklusjonskriterier med ikke-obese pasienter som er avhengige av daglig syrehemmende medisiner og som har god effekt av det. Eksklusjonskriterier har vært BMI > 35, alder < 18 år, øsofagitt (grad C eller høyere), > 2 cm stort hiatushernie, Barretts øsofagus, motilitetsforstyrrelser i øsofagus eller dysfagi. Dette gjelder også for EndoCinch-studien utført ved UNN. Disse strenge inklusjonskriteriene kan gi et bilde på effekten av prosedyren som kan være bedre enn dersom hele gruppen med pasienter med gastroøsofageal reflukssykdom hadde blitt studert. En kan tenke seg at det er de som er blitt ekskludert i disse studiene som har størst plager av sykdommen og størst risiko for alvorlig komplikasjoner som følge av den. Men

på en annen side kan det være at endoskopisk behandling av gastroøsofageal refluks ikke er en egnet metode for denne gruppen.

Metodene for endoskopisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom som suturering, termisk intervensjon og injeksjon av ulike stoffer, er ganske forskjellige i utførelse. Alle har de området for nedre øsofagussfinkter som mål, og selv om man har teorier for hva virkningsmekanismen er for de ulike, er det ikke helt klarlagt ennå. Det som kanskje kan synes merkelig er at behandlingseffekten er nokså lik hos de ulike metodene. Man ser en pH-normalisering hos en del av pasientene (se tabell 2 side 19), men en mye større andel oppgir bedring av symptomer. Dette kan tyde på en placebo-effekt. Men det må også nevnes at pH-måling i øsofagus ikke sier noe om volum og hvor høyt opp i øsofagus refluksatet når, som er faktorer som kan spille en rolle i patogenesen når det gjelder symptomer på gastroøsofageal refluks (16).

Det at en stor andel av pasientene oppgir en bedring av symptomene samtidig som de objektive parametrene som pH-mål, trykk og lengde av nedre øsofagussfinkter og grad av øsofagitt ikke bedres i samme grad eller i det hele tatt (se tabell 2 side 19) gir grunn til bekymring. Når pasienter har få eller ingen symptomer på gastroøsofageal reflukssykdom, vil de nok ikke søke medisinsk hjelp. Dersom de likevel har unormal syreeksponisjon i øsofagus, vil de være under risiko for komplikasjoner relatert til det. En forklaring på bedring av symptomer til tross for at de objektive parametrene ikke bedres i samme grad eller i det hele tatt kan være placebo-effekten, som nevnt over. I tillegg er en mulig forklaring at de sensoriske nervebanene (kjemo- eller mekanosensitive nerveender) fra øsofagus ødelegges under prosedyren (10).

Langtidsoppfølgingen av pasientene som ble behandlet med EndoCinch ved UNN viser at det kun er signifikant bedring når det gjelder brystbrann- og regurgitasjonsskår.

Det er en ikke-signifikant andel av pasientene som oppgir effekt av prosedyren, og det er ikke signifikant reduksjon i bruk av syrehemmende medikamenter.

KONKLUSJON

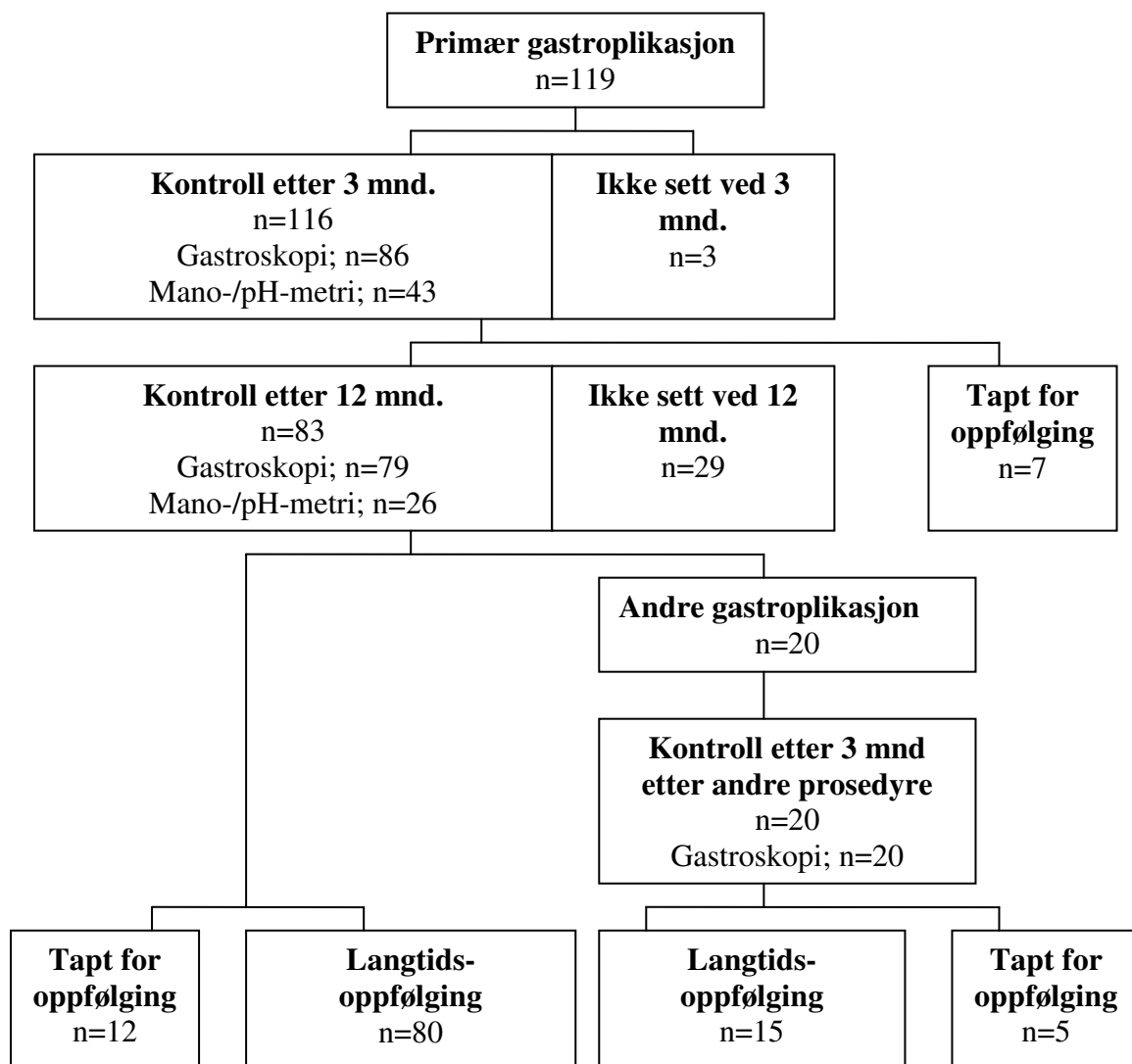
I litteraturen ser man at det er en kortvarig effekt av de ulike endoskopiske metodene i behandlingen av gastroøsofageal reflukssykdom. Studien av EndoCinch fra Bard ved UNN viser at effekten av prosedyren på lang sikt er liten.

VEDLEGG

Vedlegg 1: Endoskopisk kardioplastikk: Registrering ved kontroll

Personalia	Reg. nr. (nummer/år): Kardioplastikk dato: Kontroll nr _____ ved _____ måneder Dato:
Anamnese:	
Fornøyd (sett ring):	1: Ikke fornøyd (ingen bedring) 2: Moderat fornøyd (bedring) 3: Fornøyd (ikke symptomfri) 4: Svært fornøyd (nær eller helt symptomfri)
Aktuell syrehemmende medikasjon (Navn, styrke, dose pr. dag eller uke)	
Symptomer: Hyppighet:	0: Ingen 1: Av og til (<2 ganger pr uke) 2: Ofte (3-5 ganger pr. uke) 3: Daglig (6-7 ganger pr.uke)
Sympt.: Alvorlighetsgrad: (Pasienten angir selv på en skala fra 0-10, avrundet til nærmeste hele tall.)	0: Ingen 1: 2: 3: Lett 4: 5: Middels 6: 7: 8: Sterk 9: 10: Alvorlig
Regurgitasjon (oppgulp av mat/drikke, ikke bare syre):	0: Ingen 1: Av og til, milde episoder, etter måltid 2: Ofte (2-5/uke), moderat alvorlig, forutsigbar 3: Daglig, alvorlig, livskvalitetsforringende, ikke forutsigbar

Vedlegg 2: Flytskjema for oppfølging av pasientene (15)



Vedlegg 3: Karakteristika for pasienter utvalgt for endoluminal gastroplikasjon (15)

Karakteristika	
Pasienter (n)	119
Kjønn	74 (62,2)
Menn	74 (62,2 %)
Kvinner	45 (37,8 %)
Alder, år	46,1 (13,69)
Kroppsmasse-index, kg/m ²	27,6 (3,92)
Varighet av symptomer, mnd.	167,4 (133,93)
Endoskopisk grad av øsofagitt, Savary-Miller (%)	
Ingen erosjoner	75 (63,0)
Grad I	28 (23,5)
Grad II	9 (7,6)
Grad III	1 (0,8)
Grad IV	5 (4,2)
Hiatus hernie lengde, cm	1,8 (1,19)

Data representerer antall (prosentandel) eller gjennomsnitt (standardavvik).

REFERANSER

1. Bernt Stueland. Prosedyrer i gastroenterologi for Troms.
<http://www.unn.no/fagfolk/primarhelse/praksis/fag/indremedisin/gastromed/>
2. Iqbal A, Salinas V, Filipi CJ. Endoscopic therapies of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(17): 2641-2655
3. Tam WCE, Schoeman MN, Zhang Q et al. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut* 2003; 52: 479-485
4. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. Hermod Pettersen.
T12.1.1:Gastroøsofageal reflukssykdom, s. 373-374
5. Johansen K, Norderhaug IN. Vurdering i forskjeller av effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Rapport 8-2006. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
6. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. Hermod Pettersen. L12.1-3, s. 1065-1074
7. Iqbal A, Salinas V, Filipi CJ. Endoscopic therapies of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(17): 2641-2655
8. Trondsen E, Bakken IJ, Skjelstad FE. Antirefluksoperasjoner i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1990-2
9. Trondsen E, Johannesen HO, Schou CF et al. Laparoskopisk fundoplikasjon for gastroøsofageal reflukstilstand. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2598-601
10. Vakil N, Sharma P. Review article: endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1427-1434

11. <http://www.staloisius.com/stretta.htm>
12. Johnson DA. Endoscopic therapy for GERD – baking, sewing or stuffing: An evidence-based perspective. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003; 3(3): 142-9
13. http://www.facs.org/spring_meeting/2004/gso8richards.pdf
14. Lindsetmo R-O, Paulssen EJ. Endoskopisk cardioplastikk – en ny behandlingsmetode ved gastroøsofageal refluksykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1282-4
15. Paulssen EJ, Lindsetmo R-O (under arbeid). Long-term outcome of endoluminal gastroplication in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: effect of a second procedure
16. DiBaise JK, Oleynikov D. Endoluminal treatment of GERD – role in contemporary clinical practice. *Medscape General Medicine* 6 (3), 2004
17. Iqbal A, Salinas V, Filipi CJ. Endoscopic therapies of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(17): 2641-2655
18. Sena VD, Opanasets L, Ookubo R, Saltzman J. Gender differences in gastroesophageal reflux disease: Myth or reality? *Gastrointestinal endoscopy* 59; 5: 112
19. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72
20. http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
21. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS et al. Bodymass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-8