GÖRH'DA TEDAVİ

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD

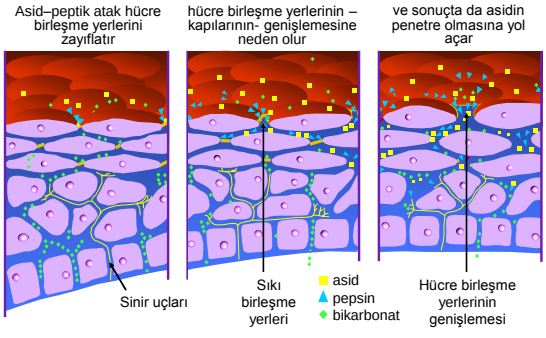
Gastrik aside maruziyette artma GÖRH'nin temel nedenini oluşturur

"Reflü hastalığında semptom oluşumunun temel mekanizması özofagus mukozasının asid ve pepsin ile temasıdır."

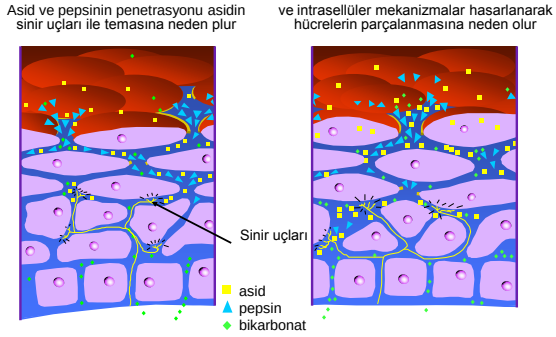
"Reflü hastalarının büyük bir kısmında distal özofagusun asid ve pepsine anormal derecede uzamış maruziyeti sözkonusudur."

Dent et al 1999

Gastrik reflüdeki asid ve pepsin özofagusta hasara neden olur



Asit ve pepsin hücre hasarı ve ağrıya neden olur



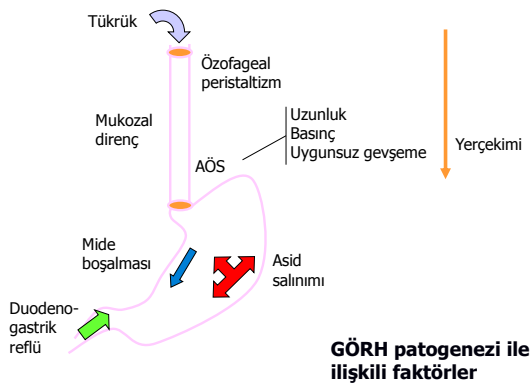
Reflü hastalığı aside olan maruziyet normal sınırlarda olsa bile olabilir

"Reflü hastalığına sahip olanların çok az bir kısmında normal düzeylerde asid ve pepsinin reflüsü reflüye bağlı oluşan semptomları tetikler."

Dent et al 1999

Non-eroziv GÖRH'nın %33–50'i normal özofageal pH düzeylerine sahiptir...

Fass et al 2001



GÖRH patogenezi ile ilişkili faktörler

İlaç Tedavisinden Beklenen

- Özofagus klerensinin arttırılması
- Reflü bariyerinin kuvvetlendirilmesi
- Gastrik içeriğin pH'sını yükseltilmesi
- Gastrik boşalmanın düzeltilmesi (gastrik içeriğin azaltılması)
- Duodenal içeriğin reflüsünün azaltılması için pilorik sfinkterin kuvvetlendirilmesi

GÖRH'nın tedavisindeki amaçlar

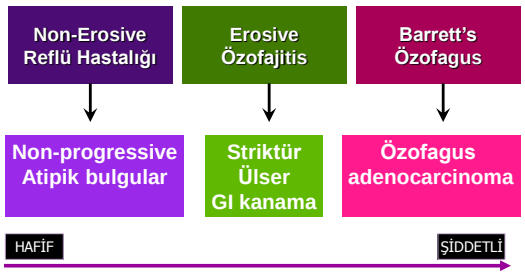
- Göğüste yanma ve diğer semptomlardan tamamen kurtulma
- Özofajitin iyileştirilmesi
- Semptomatik ve endoskopik remisyonun sürdürülmesi
- Komplikasyonların tedavisi veya önlenmesi

Bu tedavi hedeflerinin elde edilmesi hastanın yaşam kalitesini ciddi oranda düzeltir

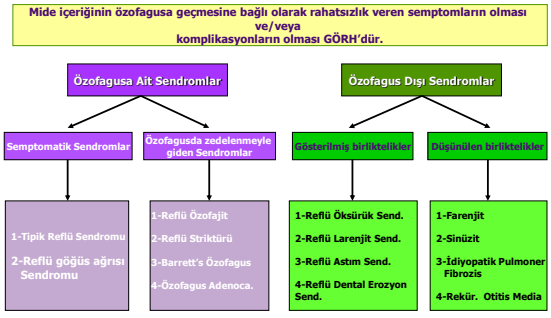
Asit sekresyonunun etkili bir şekilde kontrol altına alınması bu tedavi hedeflerinin elde edilmesi anlamına gelir

Dent et al 1999

GÖRH — 3 Grup Hasta



GÖRH- Sınıflama



Vakil N. Montreal Definition and Classification of GERD: A Global Evidence-Based Consensus , Am J Gastroenterol.2006

GÖRH Doğal Seyri

- GÖRH sık nükslerle seyreden kronik bir hastalık
- Hastalık genellikle aynı derecede seyreder
- Yaşamın ilerleyen dönemlerinde ciddi komplikasyonlar gelişebilir (örn.Barrett özofagus, özofagus CA…)

GÖRH'de Tedavi Olanakları

- Basit tedbirler
- Medikal tedavi
- Endoskopik tedaviler
- Cerrahi tedavi

GÖRH Tedavisinde Sosyal Tedbirler

- Yatak başı yükseltilmeli
- Sigara ve alkol yasağı
- Aşırı sıcak yiyecek ve içecek kullanılmaması
- Yağ miktarı azaltılması
- Yemeklerden sonra 2-3 saat yatılmaması
- Zayıflama

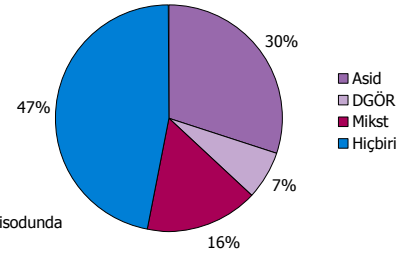
Kaçınılması önerilen gıdalar :
çukulata, kahve, kolalı içecekler, domates suyu ve meyve suları

Kaçınılması önerilen ilaçlar :
antikolinerjikler (?), teofilin, diazepam, kalsiyum k.blk., alfa ve beta agonistler, progesteron ve

GÖRH Tedavisinde Kullanılabilecek İlaçlar

- Antasitler/aljinik asit
- H-2 reseptör blokerleri
  - Ranitidin
  - Famotidin
  - Nizatidin
- Proton pompa inhibitörleri
  - Omeprazol
  - Lansoprazol
  - Pantoprazol
  - Esomeprazol
- Prokinetikler
  - Sisaprid
  - Domperidon
  - Metoklopramid
- Sitoprotektifler
  - Sukralfat

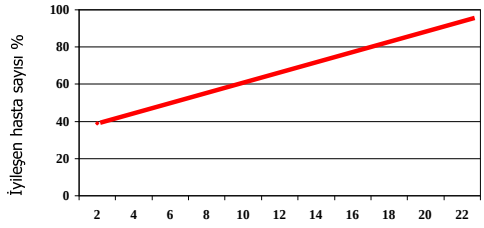
GÖR semptomlarının oluşumu daha çok asid ile ilişkilidir



72 hastada
544 reflü episodunda

Koek GH et al, Am J Gastroenterol, 96:2033-40, 2001

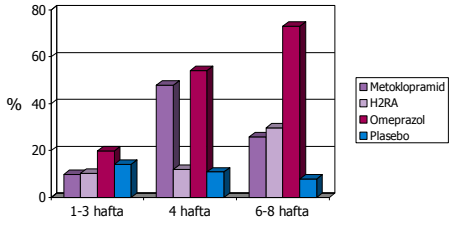
Özofajitin iyileştirilmesi asid inhibisyonunun süresi ile ilişkilidir



İntragastrik pH>4 olduğu süre saat/gün

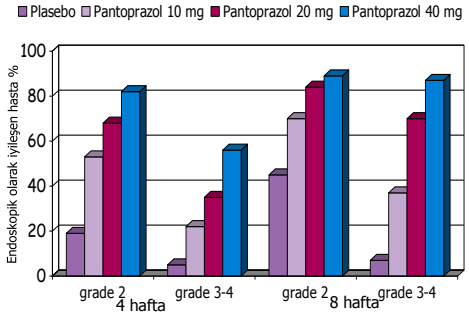
Freston JW, Practical Gastroenterol, 1994

Tedavi Süresinin Klinik İyileşmeye Etkisi



Değişik kaynaklardan ortalama
Lundell L. Guidelines for manegement of symptomatic GERD, 1998

Tedavide Hastalık Derecesi ve Tedavi Süresinin Etkisi



Richter JE . Am J Gastroenterol, 2000

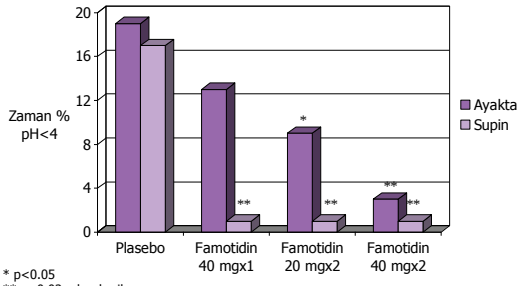
Aljinik asit/Antasid

- Aljinik asid mide asidi ile reaksiyona girerek koruyucu bir tabaka ve sonuçta reflüye karşı mekanik bir engel oluşturur.
- Antasidler reflü olan asidi nötralize etmek suretiyle semptomlarda hızla rahatlama sağlarlar. Sıklıkla ihtiyaç duyulduğunda kullanılırlar. Semptomlarda kalıcı bir düzelme sağlamazlar.

GÖRH'da H_2-RA

- Pariyetal hücrede sadece H-2R etkili
- Bazal aside etkili,
- Etkisi PPİ'dan az
- Çiğneme/efervesan tabletleri çabuk etkili
- Etki süresi kısa, multipl doz gereksinimi
- Hafif dereceli özofajitte etkili
- İki haftada tolerans gelişebilir !

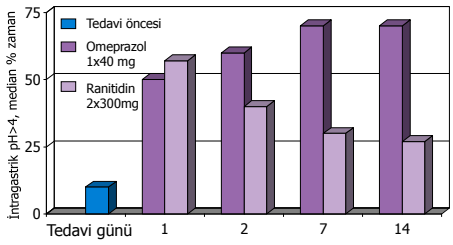
Famotidinin Doza Bağlı Etkisi



* p<0.05
** p<0.02, plasebo ile

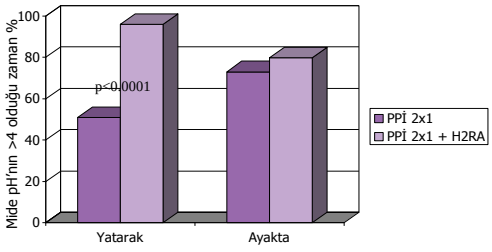
Wesdorp ICE, Postgrad Med J, 1986

Ranitidine Tolerans Gelişimi



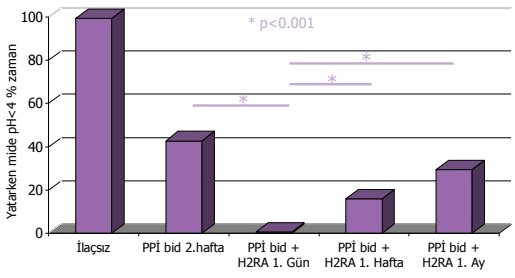
Hurlimann S et al, Aliment Pharmacol Ther, 1994

Gece Reflüsüne H_2-RA Etkisi



Xue S, et al, Aliment Pharmacol Ther, 2001

Uzun Süreli H_2-RA Kullanımının "Nocturnal Acid Breakthrough"a Etkisi

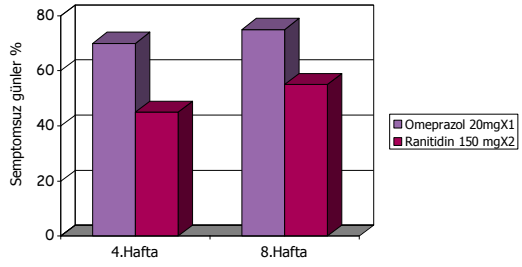


Fackler WK et al, Gastroenterology 2002

GÖRH'da PPİ

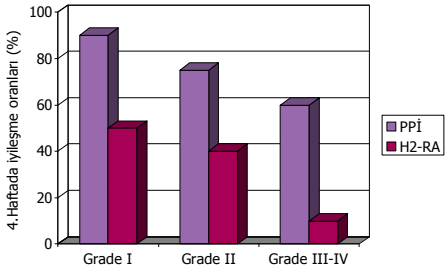
- Daha erken klinik cevap
- Hem bazal ve hem de gıda ile stimule olan asid sekresyonunu kontrol eder
- Yüksek oranda endoskopik iyileşme
- İdame tedavisinde düşük nüks oranı
- Genelde tek doz kullanım (uzun süreli asid inhibisyonu)
- Önemli yan etkisi yok
- Uzun vadeli kullanımı güvenli (tolerans gelişimi yok)

Omeprazol ve Ranitidinin Karşılaştırılması



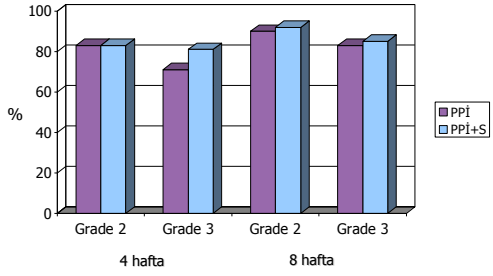
Maton PN. Alim Pharma Ther 1999

PPİ (n=1472) ve H2-RA (n=1192) Özofajitte Etkisi (meta-analiz)



Aliment Pharmacol Ther 2001;15:765-72

PPİ'ne Prokinetik İlavesi

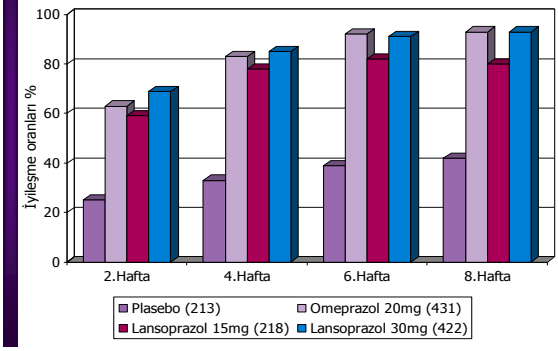


van Rensburg CJ, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001

PPİ'leri arasında fark var mı?

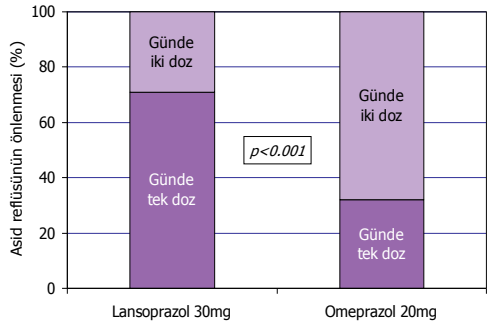
Omeprazol ve Lansoprazolun Karşılaştırılması

Castell P. Am J Gastroenterol 1996



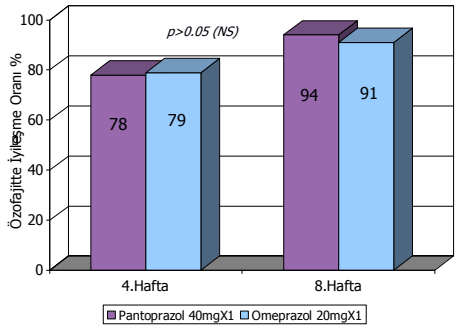
Lansoprazol ile Omeprazolun Karşılaştırılması

Frazzoni M.Aliment Pharmacol Ther 2002



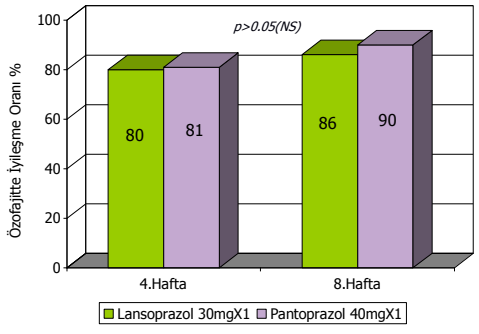
Pantoprazol ile Omeprazolun Karşılaştırılması

Aliment Pharmacol Ther 1995



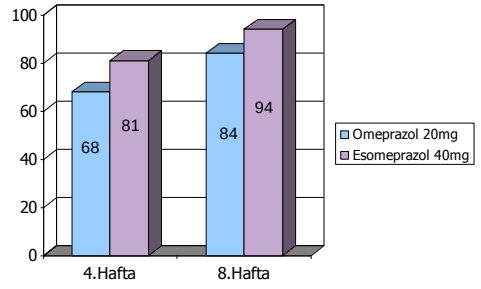
Pantoprazol ile Lansoprazolun Karşılaştırılması

Dupas JL. Gastroenterol Clin Biol, 2001

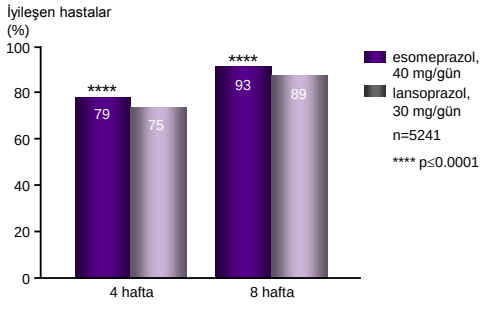


Esomeprazol ve Omeprazolun Karşılaştırılması

Richter JE. Am J Gastroenterol, 2001

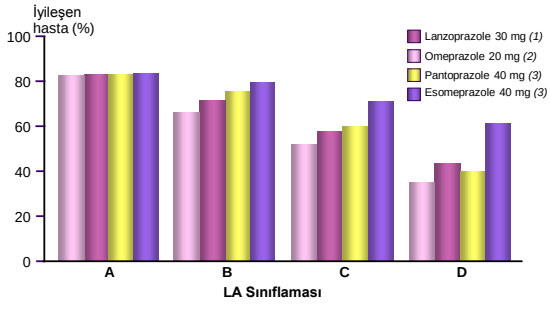


Esomeprazol ve Lansoprazol



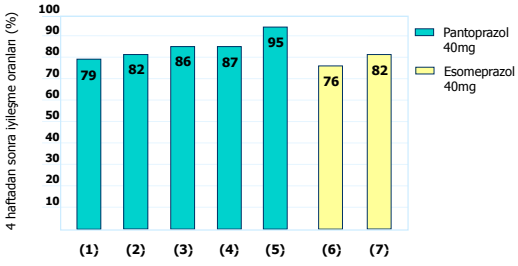
Castell et al 2002

LA Sınıflamasına göre PPİ Tedavisi 4 Haftalık İyileşme Oranları



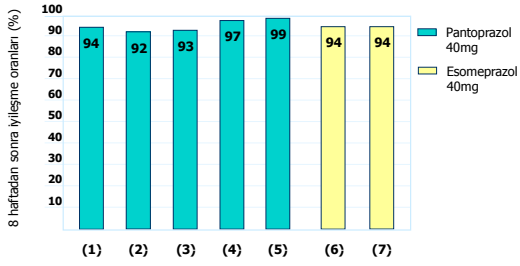
(1) Castell et al Am J Gastroenterol 97:575-583 (2002)
(2) Richter et al, Am J Gastroenterol 96:656-665 (2001)
(3) Labenz et al UEGW (2003)

Esomeprazol ve Pantoprazolun Karşılaştırılması



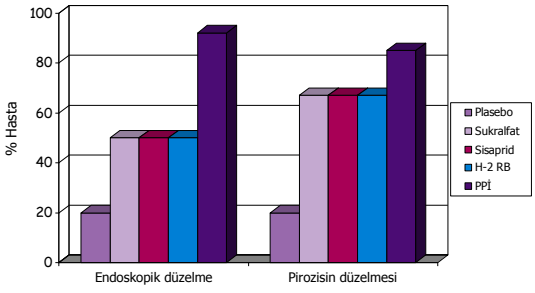
1. Corinaldesi et al; 1995
2. Duvnjak et al; 1998
3. Vicari et al; 1998
4. Dupas et al; 1998
5. Menchén et al; 2000
6. Kahrilas et al; 2000
7. Richter et al; 2000

Esomeprazol ve Pantoprazolun Karşılaştırılması

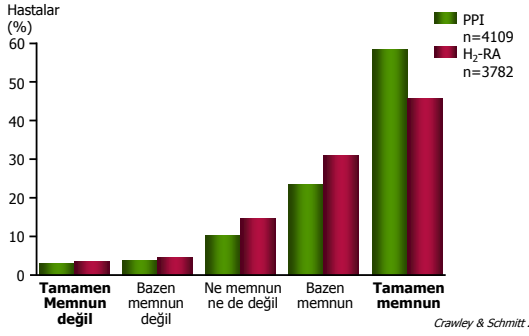


1. Corinaldesi et al; 1995
2. Duvnjak et al; 1998
3. Dupas et al; 1998
4. Vicari et al; 1998
5. Menchén et al; 2000
6. Kahrilas et al; 2000
7. Richter et al; 2000

Değişik Tedavilerin Karşılaştırılması



PPI ve H_2-RA'leri ile hasta memnuniyeti



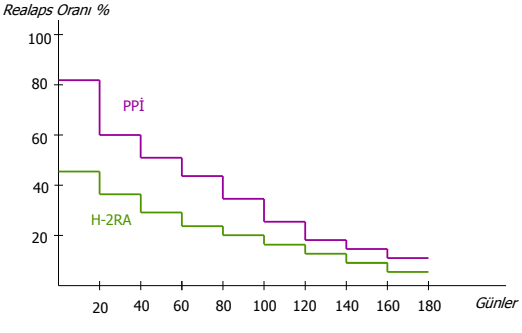
Crawley & Schmitt 2000

Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent?

…The physician's choice of one PPI over another must rest with her/his interpretation of the clinical importance of the generally small differences between PPIs, their approval for treatment of specific clinical indications within the physician's practice jurisdiction, and the strength of the evidence based on the quantity and quality of the supporting clinical trials.

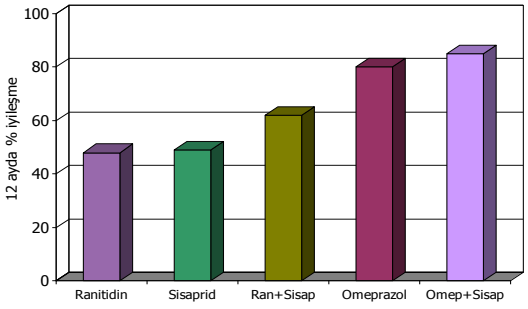
Curr Gastroenterol Rep 2000

GÖRH'da Tedavi Sonrası Nüks

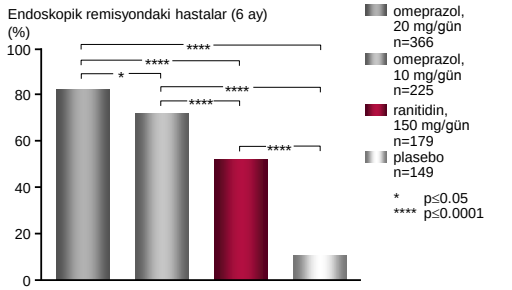


GÖRH'da İdame Tedavi

Vigneri S. NEJM 333:1106; 1995

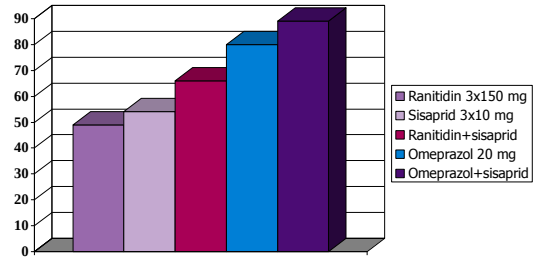


Omeprazol ve Ranitidin İdame Tedavisi



Carlsson et al 1997

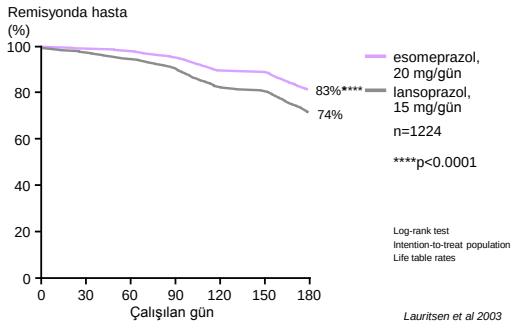
Remisyonda Kalma Oranları*



* 12. Ayda endoskopik iyilik hali -erosion free-

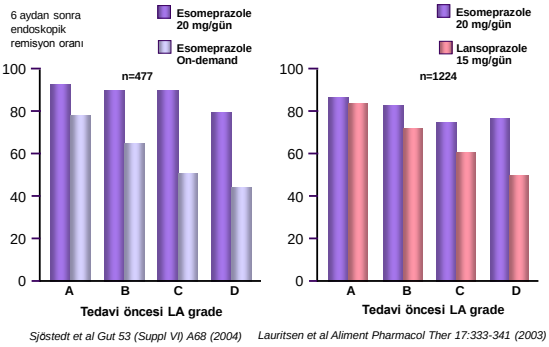
Vigneri S et al, N Eng J Med, 1995

Esomeprazol veya lansoprazol tedavisi ile özofajitli hastaların uzun süreli idame tedavisi



Lauritsen et al 2003

Başarılı bir PPİ tedavisinden sonra özofajit relapsı LA sınıflaması ile ilişkili



Sjöstedt et al Gut 53 (Suppl VI) A68 (2004) *Lauritsen et al Aliment Pharmacol Ther 17:333-341 (2003)*

Uzun Süreli PPİ Tedavisi

Klinkenberg-Knol EC. Gastroenterology 2000

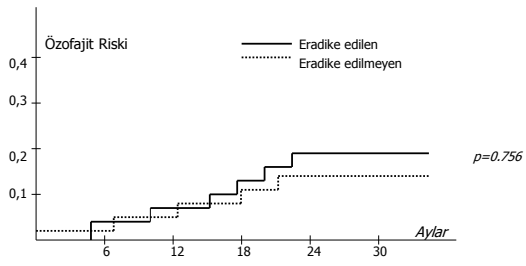
H_2-RA'lerine rezistan, ciddi özofajitli 230 olguda omeprazol ≥ 20 mg, ortalama 6,5 yıl (1,4-11,2/yıl) kullanımı ile yıllık korpus atrofisi

H.pilori pozitiflerde % 4,7
H.pilori negatiflerde % 0,7

Reflü özofajitte uzun süreli (11 yıla kadar) omeprazol tedavisi etkili ve güvenilirdir

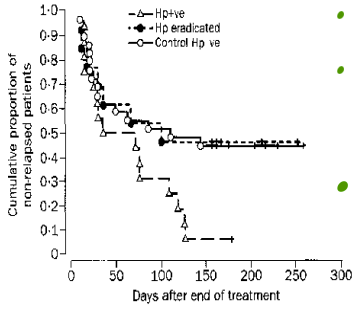
H.pilori Eradikasyonu (Peptik Ülserde) Sonrası GÖRH

Befrits R.Helicobacter,2000



H.pilori ve GÖRH

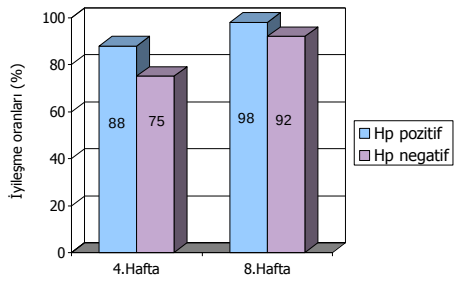
Schwizer W. Lancet 2001



- H.pilori (+) olan GÖRH' larında relaps daha erken (ortalama 54 gün sonra)
- H.pilori (-) olan GÖRH' larında relaps daha geç –eradike edilenler veya başlangıçta negatif olanlar -(ortalama 100 gün sonra)
- H.pilori eradikasyonu idamede kalmayı olumlu yönde etkiliyor

H.pilori ve GÖRH

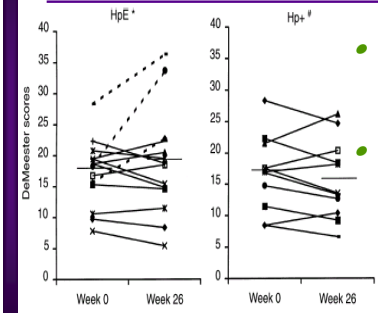
Holtmann G. Gastroenterology 1999



Pantoprazol 40mg/gün ile tedavi

H.pilori ve GÖRH

Wu JCY. Aliment Pharmacol Ther 2002



- H.pilori eradikasyonu özofagusa olan asid reflüsünü ARTTIRIR !
- Eradikasyon reflünün klinik seyrini olumsuz yönde etkiler…

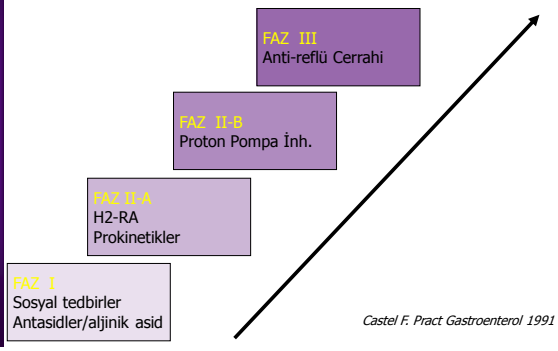
H.pilori ve GÖRH

- GÖRH'da H.pilorinin rolü ?
- GÖRH'da H.pilorinin sıklığı ?
- H.pilorinin varlığı ile relaps arasındaki ilişki ?
- H.pilori eradikasyonu sonrası GÖRH sıklığı ?
- H.pilorinin varlığı PPİ ile yapılan tedavinin sonuçlarını etkilemiyor ?
- GÖRH'da H.pilori eradikasyonun faydası?
- …

GÖRH'da Basamak Tedavisi

- "Step-up" yaklaşım
- "Step-down" yaklaşım
- "On demand" yaklaşım

"Step-up" yaklaşım



Castel F. Pract Gastroenterol 1991

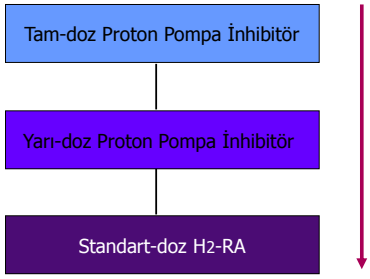
"Step-down" yaklaşım

- Daha hızlı ülser iyileşmesi
- Semptomlarda maksimum rahatlama
- En az tedavi yetersizliği
- En az hekim konsultasyonları
- Hastanın yaşam kalitesinde en hızlı düzelme

- Daha "maliyet-etkin" yaklaşım

"Step-down" yaklaşım

Dent J. Gut 1999



Tedavi Yaklaşımı (özet)

Non-endoskopik, Endoskopi negatif ve düşük dereceli GÖRH

- 2-4 hafta (tanısal ve terapötik amacı da taşıyan) PPİ tedavisi
- Step-down yaklaşım
- "On-demand" tedavi (semptomatik relapsı önlemek için episodik tedavi-uzun süreli olarak-)

Grade III-IV GÖRH

- H2 RA yetersiz
- PPİ ile tedavi (yetersiz cevapta doz giderek arttırılır)
- Uzun süreli tedavide "step-down" yaklaşım yetersiz
- Tedaviye ara vermeden ("maintenance therapy") sürekli tedavi -bu derecedeki özofajitler hemen daima tekrarladıklarından-

Endoskopik Tedavi Yöntemleri

- Endoskopik olarak özofagogastrik bileşkeye kollagen madde enjeksiyonu
- Endoskopik yöntemle dikiş uygulaması ("Transoral flexible endoscopic suturing")
- Radyofrekans ile özofagogastrik bileşkede nekroz ve bunu takiben daralma oluşturulması ("Radiofrequency energy delivery to gastroesophageal junction")

Cerrahi tedaviye alternatif olarak denenmektedirler

Özofagus Dışı GÖRH'da Tıbbi Tedavi

Katz PO. J Clin Gastroenterol 2000

- Tipik reflüsü olan hastalara göre özofagus dışı reflüsü olan hastaların tedavisi daha güç
- Etkili bir tedavi için daha yüksek dozda ve daha uzun süreli ilaç (tipik reflü semptomu olanlarda kullanılanlara göre) kullanılır
- İlaç kesildiğinde relaps hemen hemen kaçınılmaz olduğundan uzun süreli idame tedavisi gerektirir
- Bu grupta tedaviye yanıtsız hastalar cerrahi olarak değerlendirilir

Özet (1)

- GÖRH sık nükslerle seyreden kronik bir hastalıktır
- Tedavide amaç sadece semptomları ve varsa özofajiti iyileştirmek değil, fakat aynı zamanda hastalığı iyilik halinde tutmak ve de komplikasyonları önlemektir
- Tedavi yaşam tarzı modifikasyonu ile birlikte tıbbi ve endoskopik tedaviden gerekli olgularda cerrahi tedaviye kadar uzanabilir

Özet (2)

- Bugün için tüm olgulara "step-down" yaklaşımla başlanmalı, hafif olgularda tedavi hastanın ihtiyacına göre aralıklarla sürdürülebilirken, ciddi olgularda (Grade C-D) sürekli tedavi uygulanmalı
- Step-down yaklaşımda seçilecek ilaç PPİ olmalı
- PPİ'leri arasında tedavinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok…

Özet (3)

- GÖRH-H.pilori ilişkisi ?
- GÖRH'da rutin olarak H.pilori eradikasyonu gereksiz
- İdame tedavi özellikle özofajitli olgularda önem arzeder
- Endoskopik tedavi cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir

Özet (4)

- Cerrahi tedavi laparoskopik cerrahi uygulayan merkezlerde uygun endikasyonu olan olgularda yapılmalı
- Özofagus dışı semptomlarda tam doz PPİ'leri ve yine gerekli olgularda cerrahi tedavi denenebilir
- Komplikasyonlar için (örn.Barrett özofagus) özel takip gereklidir
- Gebelikte ortaya çıkan GÖRH'da antasid ve aljinik asid güvenli kullanılabilir

GEBELİK ve GÖRH

Sıklık; %30-50 (80?)

Hormonal :

Östrojen, progesteron artışı → AÖS disfonksiyonu

Mekanik

Uterus büyümesi → İntraabdominal basınç artışı

TEDAVİ

Antasidler/Aljinik asid, Sukralfat, H-2 resep.blok.?

Hekimlerin Cerrahi Tedaviye Direncinin Olası Nedenleri

- Çalışılan merkezlerde laparoskopik cerrahi yapılamıyor, olgu sayısı az, açık cerrahi istenmiyor
- Manometrik veya pHmetrik inceleme yapılabilecek laboratuvarların sayısı az
- Cerrahi tedavi alternatifi geleneği (!) yok, bu seçenek hastaya sunulmuyor, bazen ameliyattan kaçınılması özellikle vurgulanıyor
- Güçlü ilaçlar nedeniyle cerrahinin ancak tedaviye dirençli olgular için bir alternatif olarak görülmesi
- Medikal tedavinin daha ucuz (!) olması
- …

Antireflü Cerrahi- Farmakolojik Tedaviye Alternatif

- GÖRH'nı kontrol altına almada antireflü cerrahinin etkinliği kronik PPİ tedavisine benzer
- Antireflü cerrahinin sonuçları büyük oranda işlemi yapan cerrahın deneyimine bağlıdır
- Cerrahi GÖRH'nın semptomlarını kontrol altına almada antisekretuvar tedaviye olan ihtiyacı daima ortadan kaldıracaktır anlamına gelmez

Lundell et al 2001; Spechler et al 2001