PPİ yetersizliği/rezistansı: Mekanizmalar ve tedavi algoritması

Dr.Ömer ŞENTÜRK

Tanım

- Açık ve kabul edilmiş bir tanımlama yok

Semptomlar ve iyileşme

- Klinik çalışmalar (primer endpoint);
  - Eroziv özofajit → semptomların düzelmesi ve mukozanın iyileşmesi
  - Noneroziv reflü hast.→ semptomların düzelmesi (hastaların çoğunda komple asid supresyonuna rağmen semptomlar tamamen ortadan kalkmaz)

Doz

- Klinik pratikte mevcut tedavi başarısız olduğunda sıklıkla doz artırılır (iki katına çıkılır)
- PPİ'ların günde bir kez standart dozda alınmaları veya PPİ dozunun iki katına çıkartılmasına rağmen semptomların devam etmesi PPİ yetersizliği midir ?

Asid sekresyonunun ölçülmesi

- PPİ etkinliğini değerlendirmek için özofageal veya gastrik pH ölçümü yapılır

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

GÖRH'da PPİ'leri ile semptom kontrolü

- 225 GÖRH hastası
  - omeprazol 20 mg/gün/4 hafta
  - %41 hastada semptomlarda tamamen düzelme
  - %73 hastada semptomlar kontrol altına alınıyor

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

GÖRH'da PPİ'leri ile semptom kontrolü

- 225 GÖRH hastası
  - omeprazol 20 mg/gün/4 hafta
  - %41 hastada semptomlarda tamamen düzelme
  - %73 hastada semptomlar kontrol altına alınıyor

*"**%59** hastada halâ semptom var, 4 haftalık standart doz PPİ'a rağmen **%27** hastada semptomlar yeterince kontrol altına alınamıyor"*

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Eroziv özofajitte iyileşme yetersizliği

- Eroziv özofajitte standart doz PPİ -günde tek doz- (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol ve esomeprazole) kullanımı sonrası iyileşmedeki başarısızlık;
  - 4.haftada %18-26
  - 8.haftada %6-10

(iyileşme oranları başlangıç özofajitin şiddeti ile korelasyon gösteriyor…)

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Semptomlar ve özofajitte iyileşme

- Günlük 40 mg/4 hafta süreyle esomeprazole kullanılan bir çalışmada özofajitin iyileşme oranı %81.7,
- *Fakat hastaların sadece %68.4'de göğüste yanma tamamen ortadan kalkmış…*

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Noneroziv reflü hastalığı & Eroziv reflü hastalığı

- Tipik GÖRH semptomu gösteren hastaların %60-70'i NERH'a sahip
- Eroziv özofajitle (EÖ) karşılaştırıldığında PPİ'lar NERH'da semptomların tamamen ortadan kaldırılmasında etkisiz

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Noneroziv reflü hastalığı & Eroziv reflü hastalığı

- 4 haftalık tedavi sonrası göğüste yanma semptomu EÖ %56, NERH'da %37 oranında otadan kalkıyor (p<0.0001)

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Noneroziv reflü hastalığı & Eroziv reflü hastalığı

- 509 **NERH** omeprazol & plasebo

	Omeprazol 20mg	Omeprazol 10mg	Plasebo
Semptomlarda tamamen iyileşme	%46	%31	%13

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Noneroziv reflü hastalığı & Eroziv reflü hastalığı

- 203 **NERH** rabeprazol & plasebo / 4hafta süreyle

	Rabeprazol 20mg	Plasebo
Semptomlarda belirgin iyileşme	%56.7	%32.2

P<0.008

PPİ yetersizliği hangi sıklıkta görülür ?

Barrett özofagus

- Yüksek doz PPİ kullanımına rağmen (omeprazol 80 mg, lansoprazol 60 mg vs…) hastaların %15-20'de göğüste yanma devam ediyor

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Uyum

- Uyum yetersizliği PPİ cevapsızlığında en sık nedeni oluşturur
  - *İlacın kullanımı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmama*
  - *YTE korkusu*
    - Reflülü hastaların %55'i PPİ sadece 4 hafta kullanıyor, %15'i 4 günden az, %37'si ise 12 günün altında kullanıyor…

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Suboptimal doz : ***yanlış alım***

- Hastaların çoğu ilacı yanlış alır
- ABD'de aile hekimlerinin %36'ı PPİ'ları;
  - Gıda ile veya
  - Yemekten sonra alınmalarını önerirler yahut da
  - Herhangi bir öneride bulunmazlar
- *Doğrusu bu ilaçların yemekten 20-30 dk önce alınmalarıdır*

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Suboptimal doz : ***biyoyararlanım***

- PPİ'ların biyoyararlanımları birbirinden farklıdır (omeprazolde %30-40, lansoprazol ve pantoprazolde %80)
- Bununla beraber çalışmaların çoğunda tüm PPİ'lar benzer klinik etkinliğe sahip bulunmuştur

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Suboptimal doz : ***PPİ rezistansı***

- PPİ'a rezistansa neden olabilecek spesifik H^+/K^+-ATPase mutasyonu bildirilmiştir

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Suboptimal doz : ***bazal gastrik asid hipersekresyonu***

- Yeterli doz PPİ'a rağmen %12-20 hastada asid supresyonuna rezistan vardır
- Altta yatan mekanizma bilinmemekle beraber bu olguların %87'de yüksek doz PPİ ile gastrik asid kontrolü sağlanabilmektedir

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Suboptimal doz : ***CYP2C19 poliformizmi***

- PPİ'leri kc'de CYP2C19 (sitokrom p450'nin bir izoformudur) tarafından metabolize edilir
- CYP2C19'da genetik poliformizm PPİ'ların plazma konsantrasyonlarını etkiler
- Yüksek doz PPİ kullanımına rağmen şiddetli refrakter reflü hastalarında önemli olabilir…

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Noktürnal asid breakthrough (NAB)

- Fizyolojik bir fenomen olarak tanımlanmıştır
- Günde iki kez PPİ alan hastaların %75'de gece en az 1 saat süreyle gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu bulunmuş

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Noktürnal asid breakthrough (NAB)

- Günde iki kez PPİ alan GÖRH hastaların %71'de NAB bulunmuş, ancak olguların sadece %36'sı refrakter semptomlar tanımlamış
- NAB olan hastalara H-2RA önerilmiş

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Noktürnal asid breakthrough (NAB)

- H-2RA alan hastalarda tedavinin ilk 3 günü noktürnal göğüs yanması plaseboya göre anlamlı derecede azalma gösterirken, 3.günden sonra fark ortadan kalkmış
- H-2RA sürekli alınması ona karşı tolerans gelişimine neden olmaktadır

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Noktürnal asid breakthrough (NAB)

- Bu nedenle bu ilaçlar (H-2RA) aralıklarla kullanılmalıdır
- Diğer yandan NAB muhtemelen belirli durumlarda ortaya çıkmaktadır:
  - Gece geç yemek yeme,
  - Yemekle birlikte alkol alma…

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Visseral hipersensitivite

- PPİ'lara cevapsız NERH'ın çoğunda bu durumun varlığı düşünülmektedir
- NERH'ın %65'de 24 saatlik pH metre normal bulunmuş (ki bunların %37'inde semptom indeksi >%50 olduğu halde…)
- Bu grup hastalar yüksek doz PPİ tedavisine cevap verebilir

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Asid dışı intraözofageal stimulus

- Duodenogastroözofageal reflü (DGÖR)…
- Safra reflüsü…
- PPİ tedavisine cevapsız reflü semptomu olan hastalarda DGÖR asid reflüsünden daha fazla (%64'e %37)

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Asid dışı intraözofageal stimulus

- Bu hastalarda PPİ'ne ilaveten *baclofen* geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonunu azaltır
- Ayrıca tegaserod aynı amaçla kullanılabilir…

PPİ yetersizliğinin altında yatan mekanizmalar

Gastrik boşalma

- GÖRH'ün %28-56'da gastrik boşalma gecikmiştir…

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

Üst gastrointestinal endoskopi

- PPİ tedavisine rağmen semptomatik olan olguların çoğuna yapılır
- Değeri nedir ?
- Eroziv özofajitli hastalar önerilen dozda PPİ tedavisini takiben 8 hafta sonra ~%90 iyileşme gösterirler

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

pH metre

- PPİ tedavisine rağmen semptomatik olan olguların çoğuna pH metre yapılır
- AGA klavuzunda PPİ tedavisine refrakter hastalara pH metre yapılması önerilmektedir

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

pH metre

- Standart doz PPİ tedavisine rağmen semptomatik olan olgulara yapılan pH metre çoğu olguda (%63.8) normal bulunmuştur…
- Günde iki doz PPİ alanlarda bu oran %96'dır…
- Dolayısıyla pH metrenin önemi ???

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

Bilitec 2000

- DGÖR göstermede kullanılır
- PPİ tedavisine rağmen semptomatik olan olgularda pH metre %37 pozitif bulunurken, Bilitec 2000 ilavesi ile tanı pozitifliği %75'e çıkar
- Yaygın değil, önemi teyit edilmeye muhtaç…

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

Çok kanallı intraluminal impedans

- Özofageal bolüs transitin değerlendirilmesinde kullanılır
- Aynı zamanda asid supresyon tedavisine dirençli olup ta persistan tipik veya atipik GÖR semptomları gösteren asid dışı reflünün araştırılmasında faydalı olabilir

Ne yapabiliriz ?

Araştırma

Çok kanallı intraluminal impedans (ÇKİİ)

- pH metre ile birlikte yapılması reflüksün natürü ve pH'sı hakkında bilgi verebileceği gibi, reflüks materyalinin proksimale kaçışının uzunluğu hakkında da bilgi verebilir…

Ne yapabiliriz ?

Çift doz PPİ

- PPİ yetmezliğinde dozun iki katına çıkartılması sıklıkla başvurulan yaklaşımdır
- Dozun iki katına çıkartılması ~%25 olguda semptomları tamamen ortadan kaldırır (tek doza cevapsız olgularda)
- 40mg omeprazol 20mg'a göre daha fazla iyilik sağlar…

Önerilen tedavi algoritması

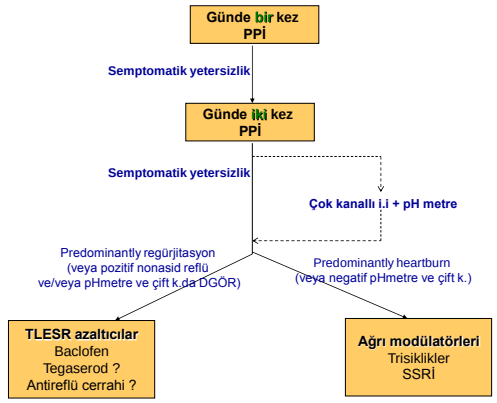
- Başlangıç PPİ tedavisine cevapsız →
- "Sensitiv" özofagusu olan hastalarda tek doz PPİ cevapsızlığında dozun iki katına çıkartılması fayda sağlar →
- Semptomlar devam ediyorsa pH metre ile asid breakthrough veya yetersiz asid supresyonu ortaya konabilir →

Önerilen tedavi algoritması

- → →
- Çok kanallı intralüminal impedans seçilmiş olgularda asid ile nonasid reflüsü arasındaki ayrımı sağlayabilir
- Bazı olgularda *baclofen* verilebilir (örneğin geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonunu olanlarda)

Önerilen tedavi algoritması

- → →
- Gastrik boşalma kusuru olanlara promotilite ajanlar kullanılabilir (örn.domperidon)
- Visseral analjezikler kullanılabilir (örn.TCA, SSRİ)
- Neuokinin receptor antagonistleri
- N-methyl-D-aspartate reseptor antagonistleri..

Önerilen tedavi algoritması

- → →
- PPİ yetersizliğinde antireflux cerrahi yüz güldürücü değil (PPİ tedavisine cevap=cerrahi tedaviye cevap)
- Büyük volümlü reflüsü olanlar,
- Regürjitasyonu olanlar →cerrahi
- Endoskopik tedaviler…