

Ösophaguserkrankungen

Christian Madl

4. Medizinische Abteilung mit
Gastroenterologie, Hepatologie und Zentralendoskopie
KA Rudolfstiftung, Wien



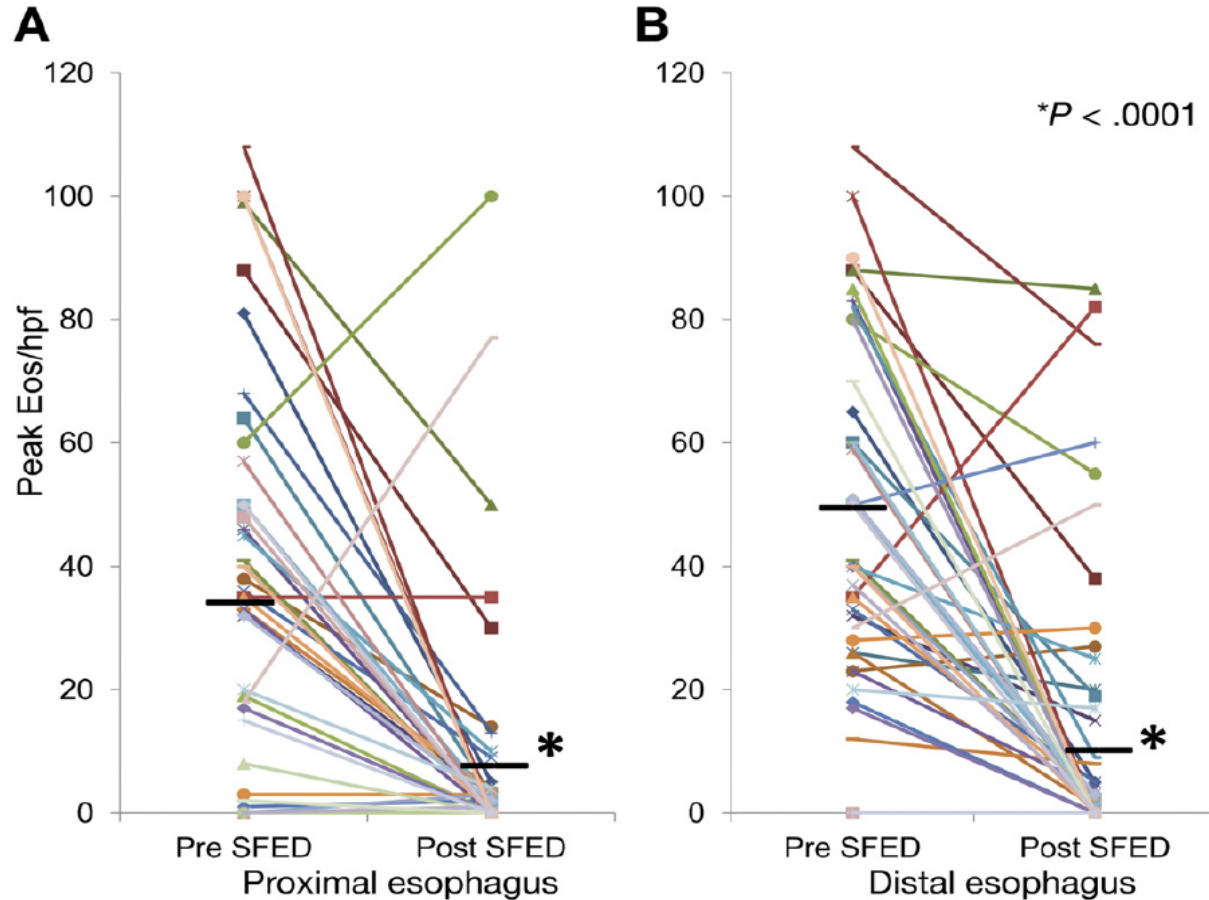
Eosinophile Ösophagitis

- ❑ Erstbeschreibung 1978, häufige Ursache der Dysphagie, M:F 7:3
 - ❑ Vorallem Kinder und jüngere Erwachsene
 - ❑ Chronische, immun-medierte eosinophile Inflammation
 - ❑ Diagnose: > 20 eosinophile Granulozyten / hpf, fleckförmig, segmental
 - ❑ Allergische (IgE) + genetische Faktoren („Master-Allergy Gen“) + GERD
 - ❑ Therapie: top. Kortikosteroide (Fluticason Spray 2x2 geschluckt; Budesonid), PPI
 - ❑ Primärer Trigger: Nahrungsmittelallergen?
-

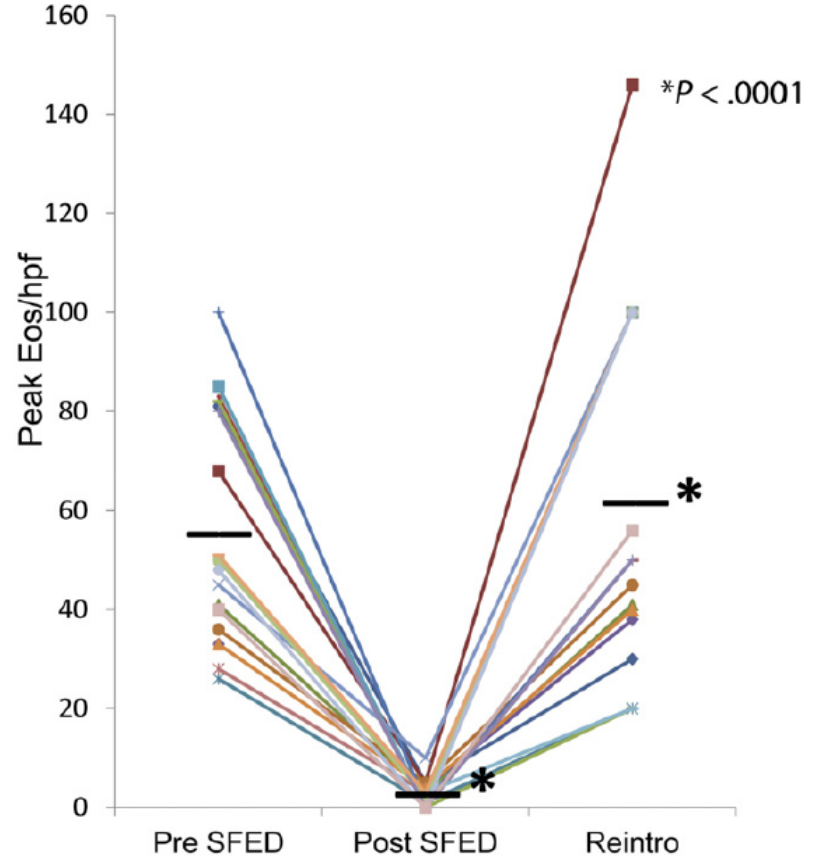
„6-food“ Eliminationsdiät bei eosinophiler Ösophagitis

- ❑ „6-food“ Eliminationsdiät (SFED): Milch, Soja, Eier, Nüsse, Fisch, Weizen
- ❑ 50 Erwachsene (mean: 40 Jahre) mit eosinophiler Ösophagitis
- ❑ 6 Wochen Eliminationsdiät; Gastroskopie + Biopsie (prox. + distal; 4 Quad.)
- ❑ Reexposition 1 Nahrungsmittel alle 2 Wochen
- ❑ Biopsie alle 4 Wochen oder bei neuerlicher Symptomatik

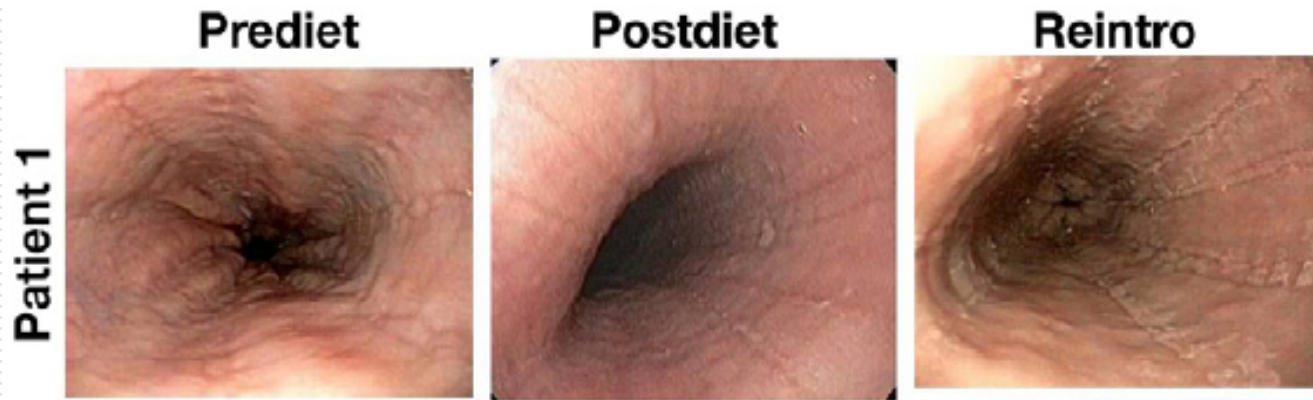
„6-food“ Eliminationsdiät bei eosinophiler Ösophagitis



Country	Year	Value
Algeria	2010	0.0000
Algeria	2011	0.0000
Algeria	2012	0.0000
Algeria	2013	0.0000
Algeria	2014	0.0000
Algeria	2015	0.0000
Algeria	2016	0.0000
Algeria	2017	0.0000
Algeria	2018	0.0000
Algeria	2019	0.0000
Algeria	2020	0.0000
Algeria	2021	0.0000
Algeria	2022	0.0000
Algeria	2023	0.0000
Algeria	2024	0.0000
Algeria	2025	0.0000
Algeria	2026	0.0000
Algeria	2027	0.0000
Algeria	2028	0.0000
Algeria	2029	0.0000
Algeria	2030	0.0000
Algeria	2031	0.0000
Algeria	2032	0.0000
Algeria	2033	0.0000
Algeria	2034	0.0000
Algeria	2035	0.0000
Algeria	2036	0.0000
Algeria	2037	0.0000
Algeria	2038	0.0000
Algeria	2039	0.0000
Algeria	2040	0.0000
Algeria	2041	0.0000
Algeria	2042	0.0000
Algeria	2043	0.0000
Algeria	2044	0.0000
Algeria	2045	0.0000
Algeria	2046	0.0000
Algeria	2047	0.0000
Algeria	2048	0.0000
Algeria	2049	0.0000
Algeria	2050	0.0000
Algeria	2051	0.0000
Algeria	2052	0.0000
Algeria	2053	0.0000
Algeria	2054	0.0000
Algeria	2055	0.0000
Algeria	2056	0.0000
Algeria	2057	0.0000
Algeria	2058	0.0000
Algeria	2059	0.0000
Algeria	2060	0.0000
Algeria	2061	0.0000
Algeria	2062	0.0000
Algeria	2063	0.0000
Algeria	2064	0.0000
Algeria	2065	0.0000
Algeria	2066	0.0000
Algeria	2067	0.0000
Algeria	2068	0.0000
Algeria	2069	0.0000
Algeria	2070	0.0000
Algeria	2071	0.0000
Algeria	2072	0.0000
Algeria	2073	0.0000
Algeria	2074	0.0000
Algeria	2075	0.0000
Algeria	2076	0.0000
Algeria	2077	0.0000
Algeria	2078	0.0000
Algeria	2079	0.0000
Algeria	2080	0.0000
Algeria	2081	0.0000
Algeria	2082	0.0000
Algeria	2083	0.0000
Algeria	2084	0.0000
Algeria	2085	0.0000
Algeria	2086	0.0000
Algeria	2087	0.0000
Algeria	2088	0.0000
Algeria	2089	0.0000
Algeria	2090	0.0000
Algeria	2091	0.0000
Algeria	2092	0.0000
Algeria	2093	0.0000
Algeria	2094	0.0000
Algeria	2095	0.0000
Algeria	2096	0.0000
Algeria	2097	0.0000
Algeria	2098	0.0000
Algeria	2099	0.0000
Algeria	2100	0.0000
Algeria	2101	0.0000
Algeria	2102	0.0000
Algeria	2103	0.0000
Algeria	2104	0.0000
Algeria	2105	0.0000
Algeria	2106	0.0000
Algeria	2107	0.0000
Algeria	2108	0.0000
Algeria	2109	0.0000
Algeria	2110	0.0000
Algeria	2111	0.0000
Algeria	2112	0.0000
Algeria	2113	0.0000
Algeria	2114	0.0000
Algeria	2115	0.0000
Algeria	2116	



„6-food“ Eliminationsdiät bei eosinophiler Ösophagitis



- ❑ 94% Verbesserung der Dysphagie (Frequenz ↓ , Intensität ↓, Dauer ↓)
- ❑ 78 % Endoskopische Verbesserung
- ❑ 78% Abfall > 50% der eosinophilen Granulozytenzahl in Biopsat

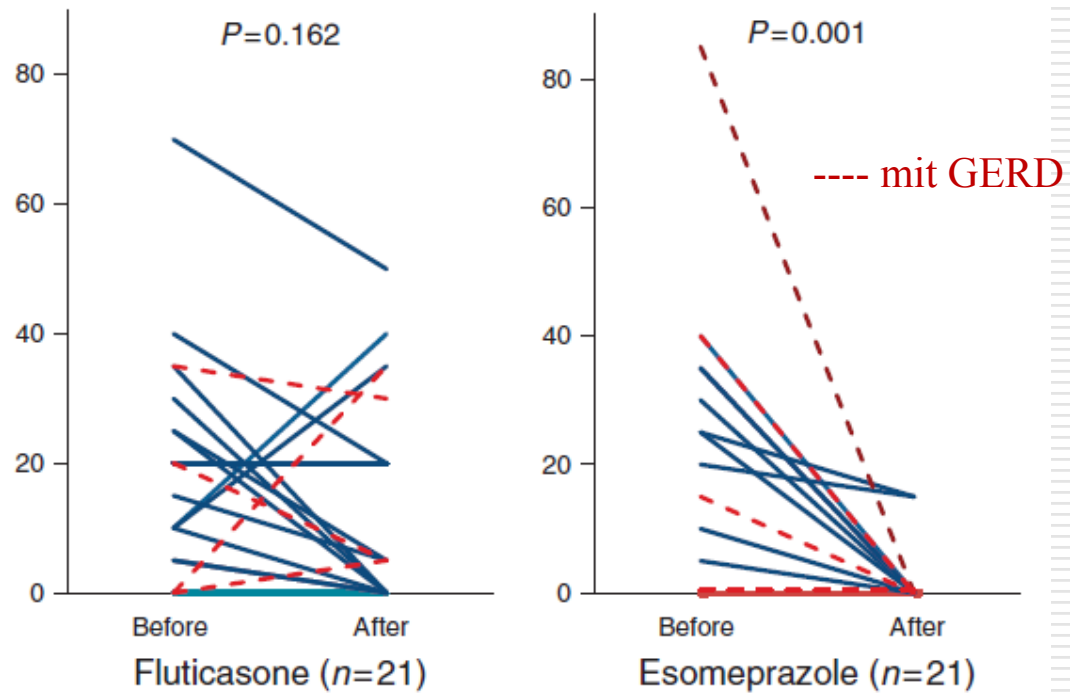
Fluticason bei eosinophiler Ösophagitis

- ❑ Placebo-kontrollierter RCT, 42 Erwachsene, (30 ♂; mean 37,5a)
- ❑ Fluticason (Flixotide®) 2 x 880 µg über 6 Wochen vs Placebo
- ❑ Komplettes histologisches Ansprechen (> 90% Abfall d. Eosinophilenzahl)
→ 68% vs 0% (p<0.001)
- ❑ Verbesserung der Dysphagie: Fluticason 63% vs Placebo 47% (n.s.)
- ❑ Bei Fluticason in 26% oropharyngeale Kandidose

Fluticason vs PPI bei eosinophiler Ösophagitis

- Single-blinded RCT, n=42, neu diagnostiziert, stratifiziert: GERD, pH-Metrie
- 8 Wochen, PPI 1 x 40mg vs. Fluticason 2 x 440ug

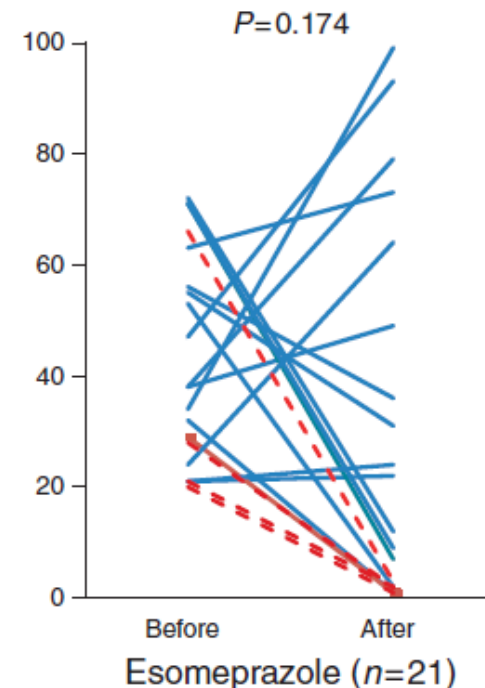
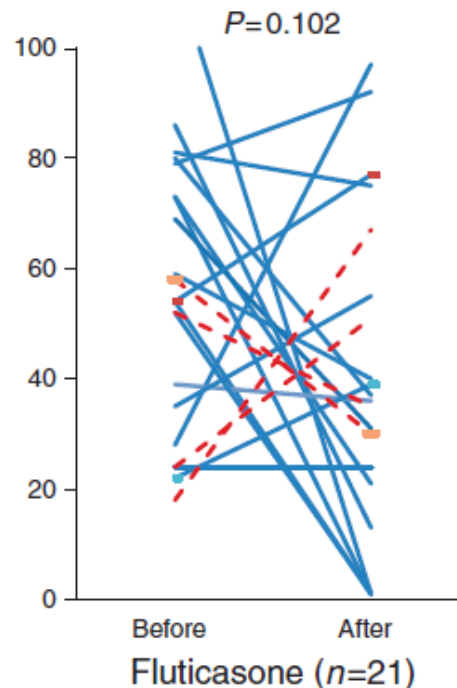
Mayo Dysphagia Score



Fluticason vs PPI bei eosinophiler Ösophagitis

- Single-blinded RCT, n=42, neu diagnostiziert, stratifiziert: GERD, pH-Metrie
- 8 Wochen, PPI 1 x 40mg vs. Fluticason 2 x 440ug

Eosinophilen Granulozytenzahl
im Biopsat (hpf)



---- mit GERD

Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis

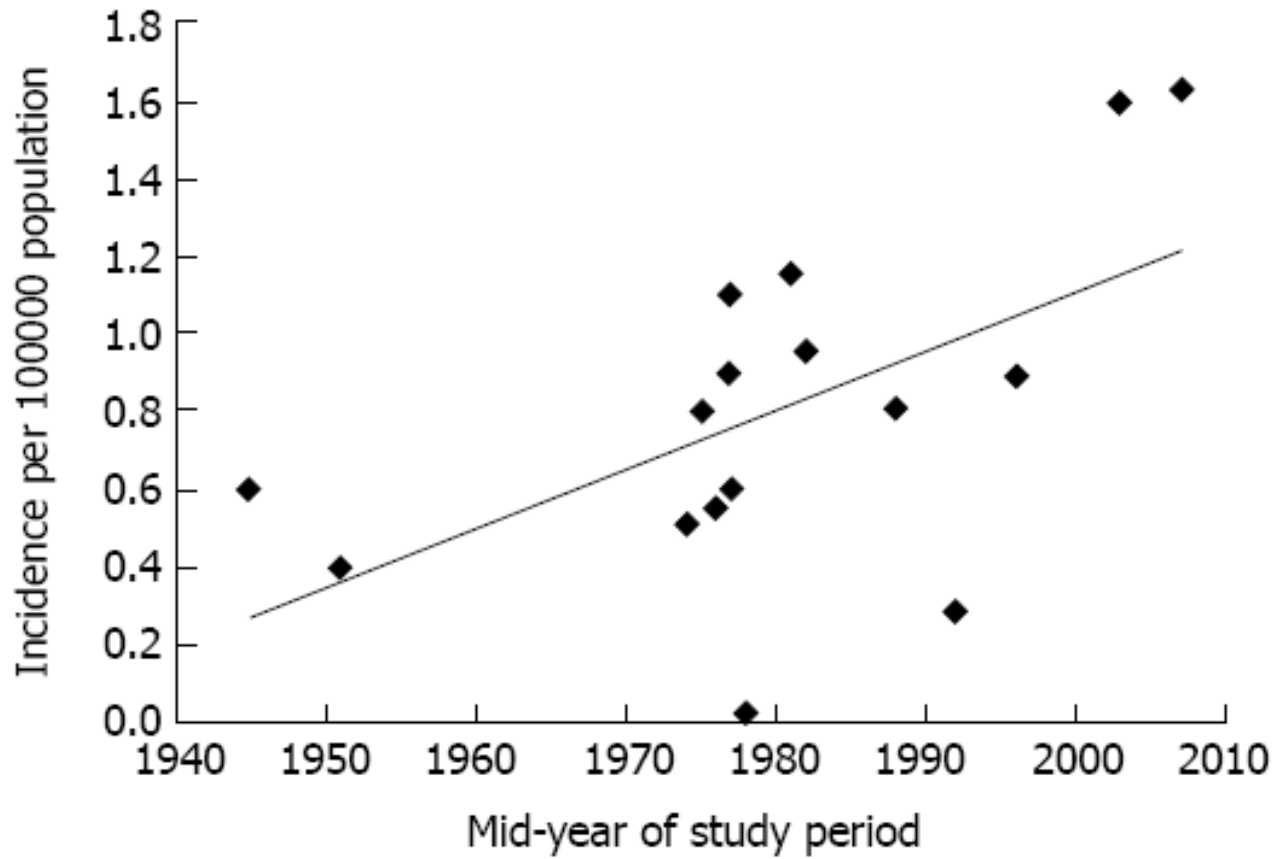
- ❑ Cross sectional study; Holland; 1996 – 2010, 8838 pos. Eosinophile Ösoph.
- ❑ Inzidenz/100.000 Einw: 1996: 0,01 – 2005: 0,14 – 2010: 1,31
- ❑ Höchste Inzidenz: 2010 Männer 20-29 Jahre: 3,23/100.000 Einw.
- ❑ KEINE saisonale Variation

-
- ❑ Endoskopische und Pathologische Database; Calgary/Kanada; 2004 – 2008
 - ❑ Jährlicher Anstieg der Inzidenz um 39%
 - ❑ Dysphagie: Anstieg der Biopsierate von 17% auf 41% (jährl. Anstieg: 26%)
 - ❑ Multivariate Regressionsanalyse: Endoskopiker mit hoher Biopsierate diagnostizieren signifikant öfter eine eosinophile Ösophagitis ($p=0.008$)

Achalasie

- ❑ Neurodegenerative Motilitätsstörung (Degeneration Plexus myentericus)
- ❑ Motilitätsverlust und fehlende Relaxation d. unteren Ösophagussphinkters
- ❑ Ätiologie: autoimmun; infektiös (HSV, Varizellen?), genetisch
- ❑ selten, Gipfel: 30 – 60 Jahre
- ❑ Kardinalsymptom: Dysphagie
- ❑ Diagnose: Manometrie
- ❑ Therapie:
 - Hellersche Myotomie vs Ballondilatation (Erfolg: 90% vs 86%) NEJM 2011
 - Botulinumtoxin
 - Nitrate, Calciumkanalblocker
 - POEM
- ❑ Komplikationen: Megaösophagus, Aspiration, Ösophaguskarzinom

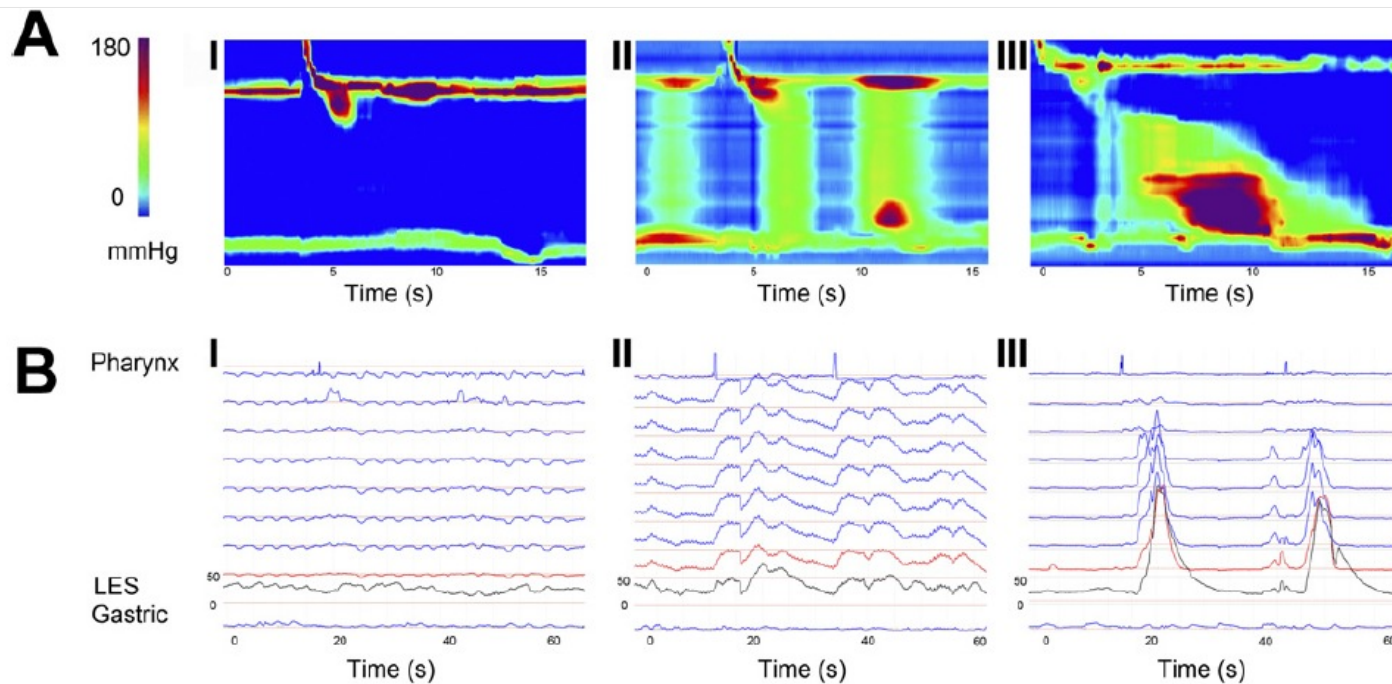
Inzidenz der Achalasie



Chicago Klassifikation der Achalasie

High resolution Manometrie

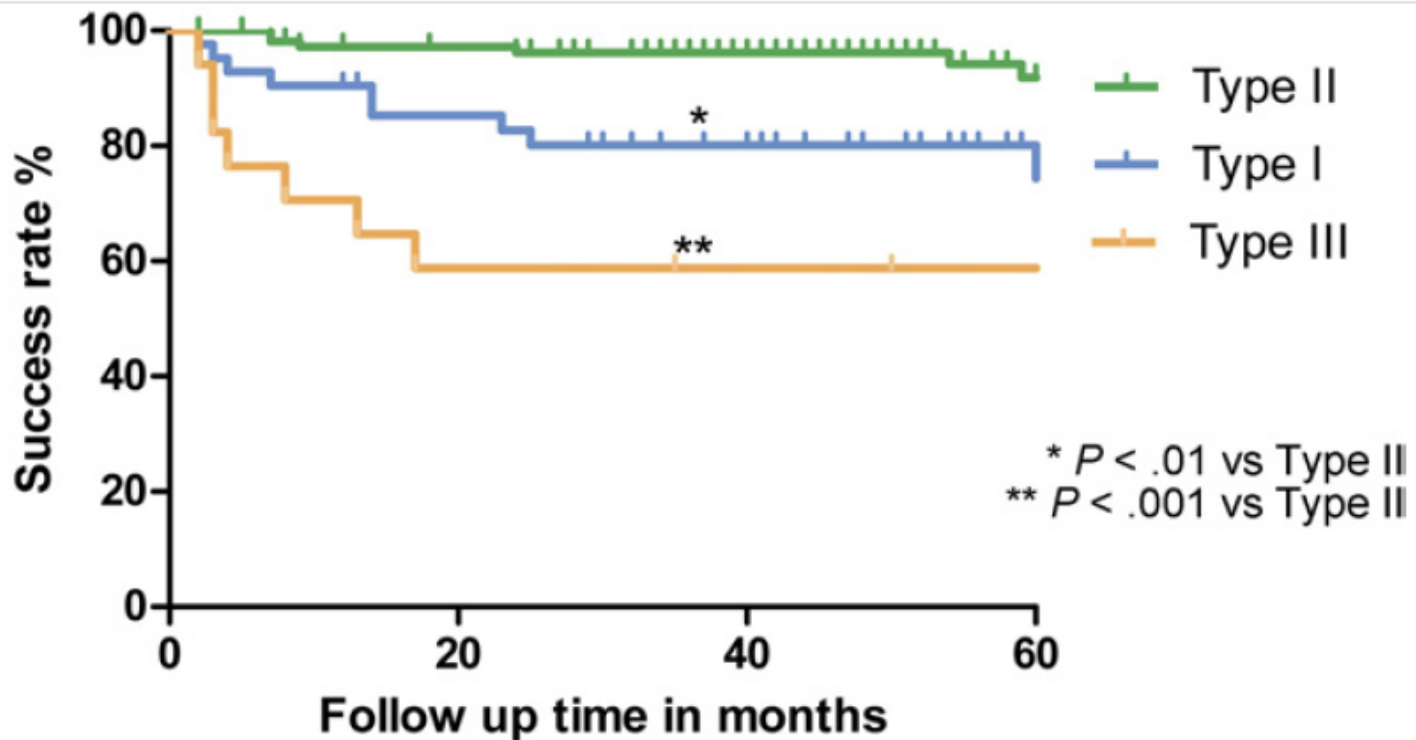
Klassische Achalasie (minimale Kontraktilität) Keine Peristaltik (period. Kontraktionen) Spastische Achalasie



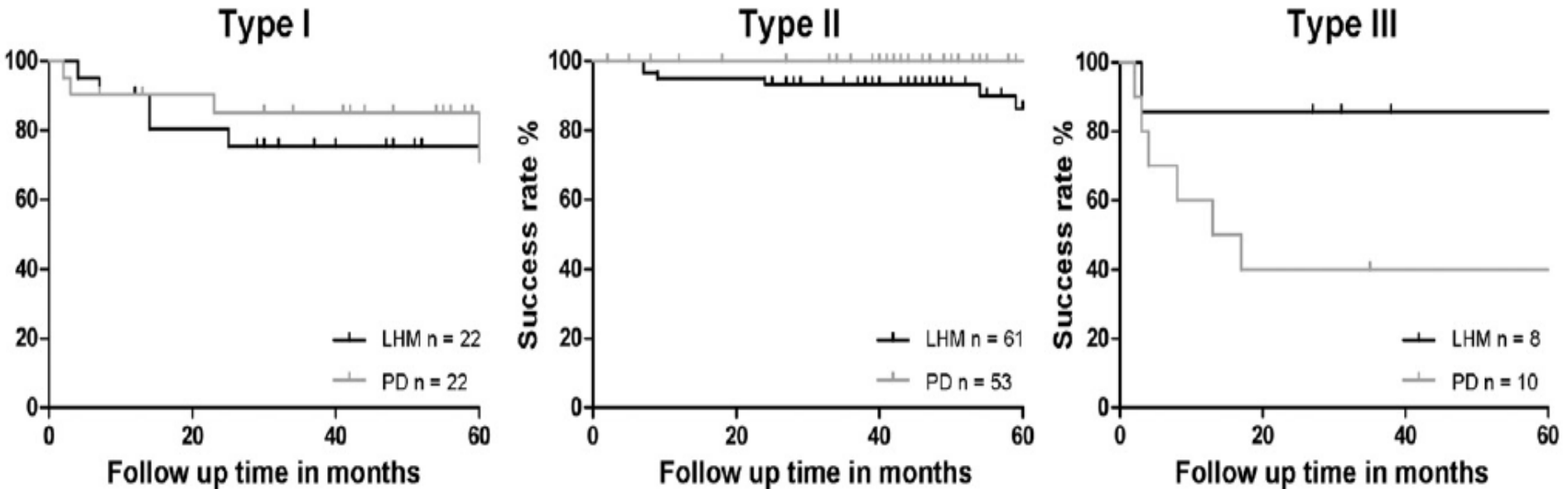
Behandlungserfolg der Achalasie in Abhängigkeit vom Subtyp

- ❑ 176 Pat. aus dem „European Achalasia Trial“
- ❑ High-resolution Manometrie, dann Ballondilatation od. Hellersche Myotomie
- ❑ Minimum follow-up: 2 Jahre
- ❑ Erfolg: Eckhardt Score ≤ 3 (Gewichtsverlust, Dysphagie, retrosternaler Schmerz, Regurgitation)
- ❑ Subtyp I: 25%, Subtyp II: 65%, Subtyp III: 10%

Behandlungserfolg der Achalasie in Abhängigkeit vom Subtyp



Behandlungserfolg der Achalasie in Abhängigkeit vom Subtyp

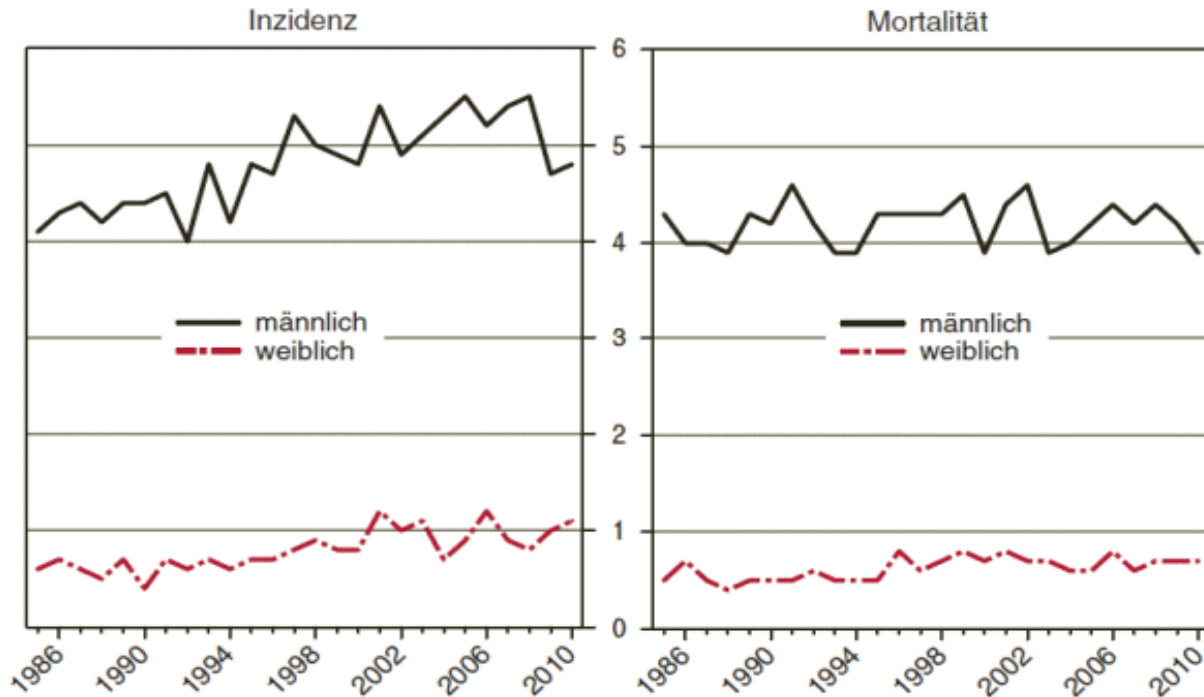


Einfluss der 3 Subtypen der Achalasie auf den Erfolg einer Ballondilatation

- ❑ 25 Patienten mit Achalasie,
- ❑ Diagnose: high-resolution Manometrie, Therapie mit Ballondilatation (1x)
- ❑ Remission nach 6 Mo: 96% (24 von 25 Pat.)
- ❑ Remission nach 12 Mo: 76% (19 von 25 Pat.)
 - 83,3% bei Subtyp I
 - 80% bei Subtyp II
 - 50% bei Subtyp III
- ❑ Prediktoren für Erfolg:
 - Alter > 40 Jahre
 - unterer Ösophagusdruck < 15mmHg nach 6 Mo

Ösophaguskarzinom – Entwicklung in Österreich

Bösartige Neubildungen der Speiseröhre im Zeitverlauf
altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
(WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.09.2012) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 05.10.2012.

Ösophaguskarzinom – Entwicklung in Österreich

- ❑ Neuerkrankungen pro Jahr: 402 Patienten (76% Männer)
- ❑ Sterbefälle pro Jahr: 330 Patienten (78% Männer)
- ❑ 2008 – 2010: höchste Neuerkrankungsrate in Wien
niedrigste Neuerkrankungsrate in Tirol
- ❑ > 50% Adenokarzinom

Fakten:

Adenokarzinom des Ösophagus

- ❑ Inzidenz des Barrett-Karzinom deutlich steigend
 - ❑ Risiko für Adenokarzinom 40x höher bei Barrett-Mukosa
 - ❑ Barrett: jährliches Karzinomrisiko 0,12 – 0,43%
 - ❑ bei high-grade Dysplasie: 10% / Jahr
-

Risikofaktoren für Barrett-Karzinom

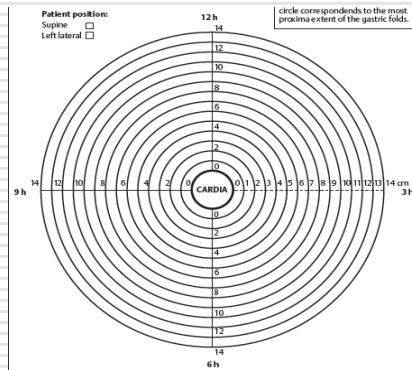
- Entwicklung von GERD: einziger Risikofaktor Hiatushernie

- Bei GERD → Entwicklung von Barrett-Mukosa:
 - Männer, Alter, BMI ↑
 - Dauer der Refluxbeschwerden, Nachweis einer Hiatushernie

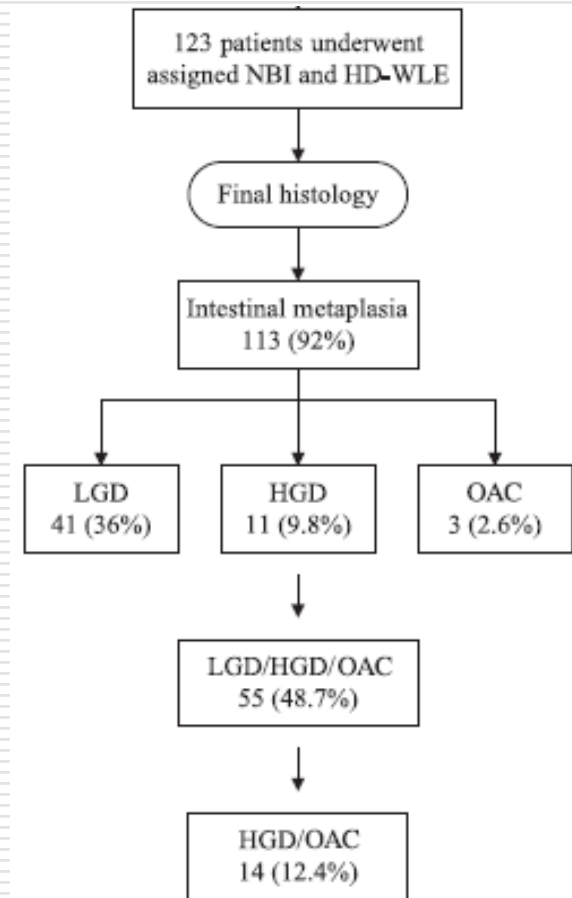
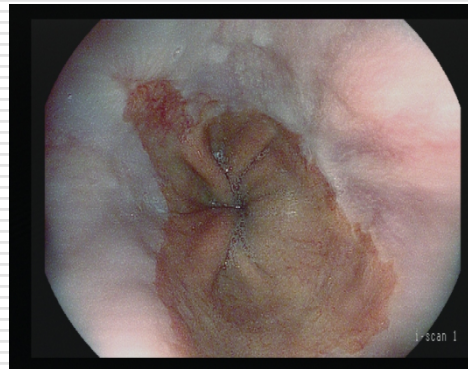
- Bei Barrett-Mukosa → Entwicklung von HGD/Adenokarzinom
 - Männer, Rauchen, Ernährung wenig Obst und Gemüse
 - Long-segment Barrett-Ösophagus

Barrett: Biopsie nach Seattle Protokoll vs gezielte Biopsie unter virtueller Chromoendoskopie

- ❑ RCT (crossover)
- ❑ n=123 mit Barrett Ösophagus
- ❑ 1 Referenzpathologe (verblindet)
- ❑ Seattle Protokoll vs NBI
- ❑ crossover nach 3 – 8 Wochen



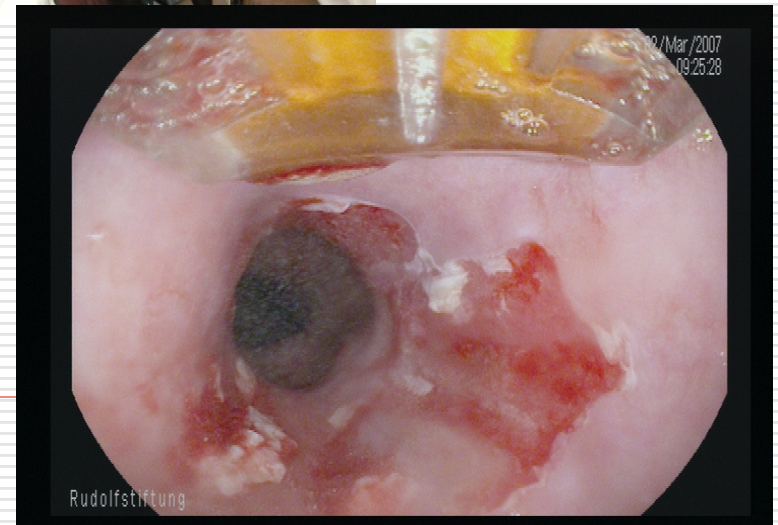
VS



Barrett Ösophagus: Biopsie nach Seattle Protokoll vs gezielte Biopsie unter virtueller Chromoendoskopie

- ❑ RCT (n=123 mit Barrett Ösophagus)
- ❑ Detektion einer Intestinalen Metaplasie:
 - Seattle Protokoll: 92%
 - Virtuelle Chromoendoskopie (NBI): 92%
- ❑ Anzahl der Biopsien: NBI 3,6 vs Seattle 7,6 $p < 0,0001$
- ❑ Detektion dysplastischer Areale NBI 30% vs Seattle 21% $p=0.01$

Radiofrequenzablation bei Barrett-Mukosa



Offene Fragen zur Radiofrequenzablation bei Barrett Ösophagus

- ☐ Kann eine vollständige Eradikation der Barrett Mukosa erzielt werden?
 - ☐ Wie hoch ist die Rezidivrate nach kompletter Eradikation?
 - ☐ Wie hoch ist die Komplikationsrate der RFA?
 - ☐ Kann das Barrett Karzinom durch die RFA verhindert werden?
 - ☐ Wie hoch sind der Aufwand / Kosten um diese Ziele zu erreichen?
 - ☐ Welchen Stellenwert hat die RFA bei Barrett ohne Dysplasie?
-

Radiofrequenzablation bei Barrett Mukosa

- Mukosektomie sichtbarer Läsionen dann RFA alle 2 – 4 Monate bis kein Barrett nachweisbar war

	n=	Barrettlänge	high-grade/CA
USA - Studie	592	4,1 ± 3,1cm	71%
England Register	355	C3,9M5,8 cm	86%
Holland follow up	54	C4M5 cm	100%

Radiofrequenzablation bei Barrett Mukosa

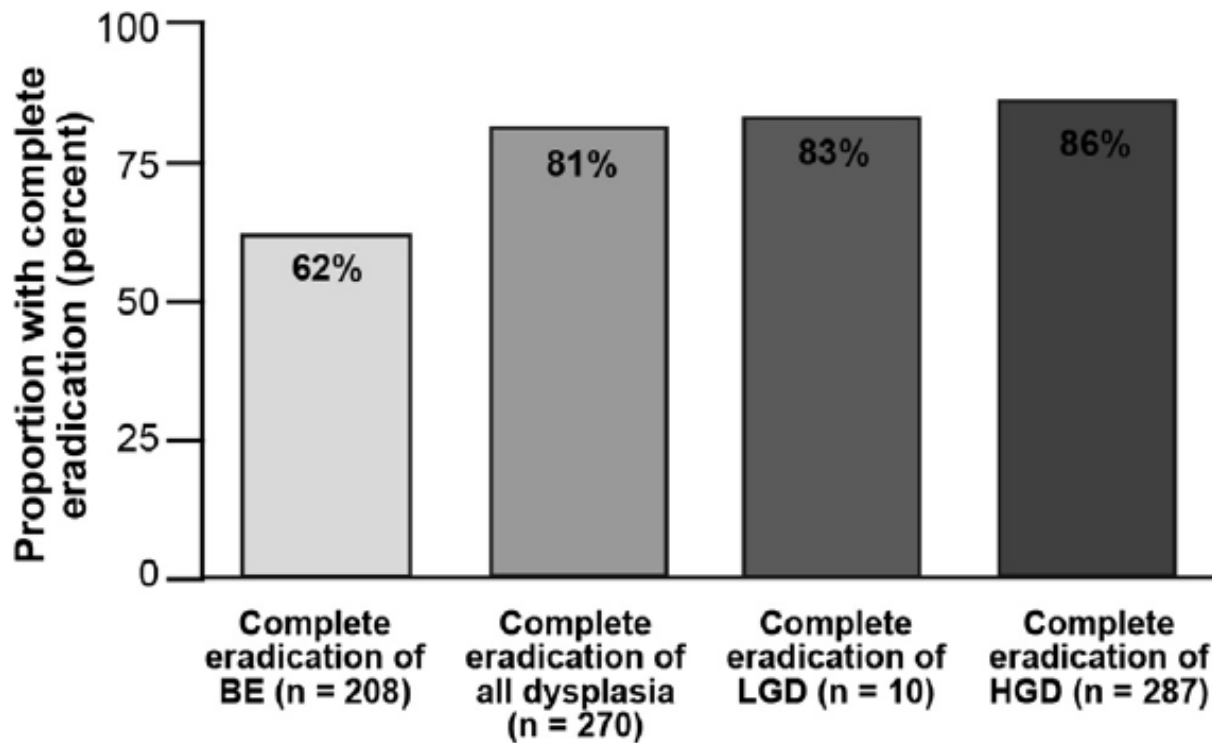
- ❑ Vollständige Eradikation d. Barrett; Komplikationen, Rezidivrate: intest. Metaplasie

	kompl. Eradikation	RFA	Komplikationen	Rezidivrate
USA - Studie	2a: 56%	1 - 10	6,5%	2a: 33%*
England Register	1a: 62%	2 – 6	9%	4a: 15%**

* Bei 2 Gastroskopen kein Barrett; ** bei 1 Gastroskopen kein Barrett

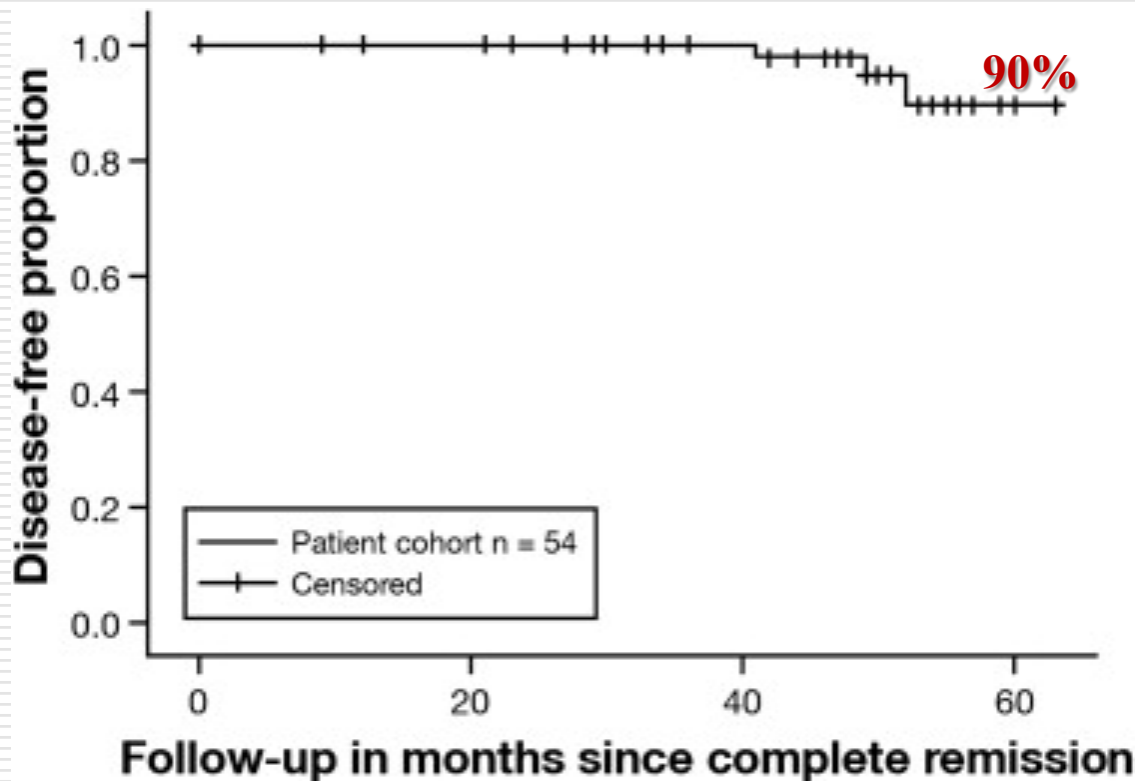
Radiofrequenzablation bei Barrett Mukosa

UK National Halo RFA Registry n=335



Radiofrequenzablation bei Barrett Mukosa mit high-grade Dysplasie / Frühkarzinom

n=54; Mukosektomie sichtbarer Läsionen (72%); RFA alle 3 Monate, follow-up: 5 Jahre



Radiofrequenzablation bei Barrett-Mukosa in der USA (U.S. RFA Registry)

- 7/2007 – 7/2011
- 148 Zentren
- 5.537 Patienten mit RFA Behandlung (von 320 Ärzte)
- Eradikationsrate nach 1 Jahr: Dysplasie 87%, Barrett: 73%
- Adverse events: 3,2%
- **49% ohne Dysplasie**, 7% IND, 20% LGD, 19% HGD, 4% IMC



36a, männlich, Raucher, jahrelanger Reflux



Index-Gastroskopie:

In 5 Biopsaten:
Barrett-Mukosa ohne Dysplasie

(jährliches Karzinomrisiko ~ 0,33%)



**Karzinomrisiko mit 66a:
Mindestens 10%!!!**

RFA in Barrett`s Esophagus with confirmed low-grade Dysplasia: Interim Results of a European Multicenter Randomized Controlled Trial (SURF trial)

RCT; n=136; surveillance 4Q/2cm biopsy nach 0.5, 1, 2, 3 years
RFA every 2-3months (max. 5 sessions); followup median 21mo!

	RFA + Surveillance	Surveillance alone
N=	68	68
Age	55	61
Praha C/M cm	2/4	2/4
Progression to HGD	0%	13%*
Progression to cancer	1,5%	7%*
Clearance of dysplasia	98%	37%*
Clearance of Barrett	98%	0%*

*p<0.01

Phoa KYN, Abstract DDW 2013

Ösophaguskarzinom: follow up Rezidivrate

- n=188, Register, neoadjuvante Chemoradiotherapie und Ösophagektomie
- Follow up: median 6 Jahre

- Histologische komplette Resektion: 33% (n=62)
 - Rezidivrate: 39%
 - 5-Jahre Überlebensrate: 52%

- Histologisch keine komplette Resektion: 77% (n=126)
 - Rezidivrate: 56%
 - 5-Jahre Überlebensrate: 34%

Konklusion I: Ösophaguserkrankungen

□ Eosinophile Ösophagitis

- „6 food“ Eliminationsdiät ↓ Dysphagie 94%, ↓ Endoskopie 78%
- Topische Kortikosteroide: Wirkung nicht optimal, hohe Rezidivrate
- Auch PPI verbessert Symptomatik
- Gehäuft gleichzeitig GERD
- Inzidenz steigend (aber gleichzeitig mehr Biopsien)
- Keine saisonale Häufung

□ Achalasie

- Inzidenz steigend
 - Chicago Klassifikation (3 Subtypen)
 - High Resolution Manometrie: Beurteilung Behandlungserfolges + Therapieauswahl
-

Konklusion II: Ösophaguserkrankungen

□ Ösophaguskarzinom

- Inzidenz in Österreich steigend (♂ !!!)
- Mortalität hoch
- Vor allem Adenokarzinom zunehmend
- Risikofaktoren für Barrett-Karzinom (♂, Raucher, Long-segment, Obst und Gemüse ↓)
- Neoadjuvante Chemoradiotherapie verbessert Prognose
- Trotzdem hohe Rezidivrate und ungünstige Prognose

□ Barrett-Ösophagus

- Risikofaktoren: Männer, Raucher, BMI ↑, Dauer des Reflux
 - Gezielte Biopsie unter Chromoendoskopie = wie Seattle Protokoll (Cave: Guidelines)
 - Neue Guidelines „Diagnose und Management von GERD“ Katz P, Am J Gastroenterol, 2013
-

Konklusion III: RFA bei Barrett Ösophagus

- ❑ vollständige Eradikation der Barrett Mukosa? **JA (~60%)**
 - ❑ Rezidivrate nach kompletter Eradikation? **15-33%** (nach Definition)
 - ❑ Komplikationsrate der RFA? **ca. 6 – 9%** (Stenosen, Blutungen, 1 Perforation)
 - ❑ Barrett Karzinom verhindern? **Kurzfristig ja, langfristig ??**
 - ❑ Aufwand / Kosten? **hoch, mehrere RFA's, lebenslange Surveillance**
 - ❑ Stellenwert bei Barrett ohne Dysplasie? **Unklar**
(u.U. Risiko: junger Mann, Raucher, long-segment Barrett)
-