

A NYELŐCSŐ GASZTROENTEROLÓGIÁJA

Tárnok Ferenc

Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

GERD:

GERD epidemiológia:

Bár a források kritikával fogadhatók, úgy tűnik, hogy a refluxos tünetek, valamint az ERD, a hiatus hernia és a Barrett-eosophagus prevalenciája alacsonyabb az ázsiai és afro-karibi egyéneknél, mint a fehérekben; a nyugati országok vonatkozásában pedig észak-déli gradiens figyelhető meg a GERD-et illetően; a Közép-Keleten viszont csak mérsékelten általános a GERD prevalenciája, a Távol-Keleten ugyanakkor emelkedőben van. Afrika, Dél-Amerika, Közép-Kelet és az India-i szubkontinens területéről több adatra lenne szükség (1). Ázsiából 16%-os reflux oesophagitis- és 9%-os GERD tünet prevalencia emelkedést közölnek. Ez egyrészt betudható az orvosok és a páciensek növekvő odafigyelésének is, és/vagy, hogy valóban nő a betegség prevalenciája. A strikturák és a BE gyakorisága továbbra is alacsony. Az ázsiai GERD zöme, 50-70%-a NERD. Etnikai különbségek is megfigyelhetők, amelynek oka nem ismert, genetikai és a rassz-csoportokra jellemző környezeti faktorokra utalhat. Az egyes etnikumok GERD-dal kapcsolatos eltérő predispozíciója is közrejátszhat abban, hogy bizonyos rasszok esetében kifejezettebb a prevalencia emelkedés (2). USA-ban a fehérek többszöröse érintett nyelőcső adenocarcinoma-ban a feketékhez viszonyítva. Ugyanakkor a GERD prevalenciája mindkét rassz-csoportban azonosan magas, de hasonló gyakoriságú GERD tünetek esetén feketéknél kisebb az oesophagitis prevalenciája is. Egy egészségügyi központ munkatársaira kiterjedő keresztmetszeti vizsgálatban (496 kérdőív, majd 215 endoscopia alapján) ritka volt a Barrett-eosophagus (mindössze 1 páciens, 0,4%), még a gyakori tünetesek között is (3).

Patofiziológia, natural history:

A morfium csökkenti a transiens LOS (TRLOS) relaxációk mértékét, de hatáshelye ismeretlen. Egészséges önkéntesekben vizsgálták a morfin hatását placeboval összehasonlítva, és azt tapasztalták, hogy a morfin csökkenti a TRLOS relaxációk gyakoriságát és ez a hatása a gyomor proximális térfogatának csökkenésétől függött. Ez azt

jelentheti, hogy azok a gyógyszeres intervenciók, amelyek a fundus volumenét csökkentik, a TRLOS relaxatio befolyásolása révén szabályozzák a gastro-oesophagealis refluxot (4). Az előző vizsgálat folytatásaként, a fundus nyomás- és nyújtási- receptorainak a TRLOS relaxáció triggerelésében eddig még nem tisztázott szerepét vizsgálva egészséges önkéntesekben mérték a placebo és glucagon vagy erythromycin, TRLOS-t és a gyomor motilitást befolyásoló hatását. A kapott eredmények szerint a nyújtási receptorok (gyomor térfogat) relevánsabbak a TRLOS relaxatio triggerelésében, mint a feszülést érzékelő receptorok (5).

Ahhoz, hogy a GERD természetes lefolyását jobban megérthessük, sok kérdés vár még tisztázásra. Ebben segíthet a Progression of Gastroesophageal Reflux Disease (ProGERD) study, amelynek során a 1253, németországi, ausztriai és svájci központban beválasztott, eddigi legtöbb, 6215 GERD beteg NERD, ERD, BE alcsoportok szerinti demográfiai- és hosszútávú követési adatait (endoscopia és szövettan) figyelik és elemzik. A beválasztott betegek 53% férfi, 46%-nak legalább naponta vannak tünetei, 15%-uk legalább egyszer táppénzen volt az előző évben, 71%-uk reflux tünetek miatt fordult orvoshoz, 11%-nak van Barrett-oesophagusa. Első adataik szerint az életkor, a férfi nem, a BMI, a fokozódó tünet súlyosság, az ERD és BE jelenléte, a pozitív családi anamnézis és a dohányzás azok a faktorok, amelyek összefüggésben vannak a hosszabb betegség tartammal (6).

A GER etiológiája többnyire nem ismert. Nagy norvég beteganyagban (3153 GER, 40210 kontroll) vizsgálva az életmód és a GER közötti kapcsolatot az derült ki, hogy a dohányzás (OD:1,7) és a konyhasó fogyasztás (OD:1,7) a GER tünetek rizikójaként tekinthető, ugyanakkor a kávé, a növényi rostot tartalmazó kenyér és a fizikai tréning esetében közepesfokú negatív összefüggés áll fenn, és úgy tűnik, hogy az alkohol, és a tea nem rizikófaktor a refluxnak (7). Bár a diéta kapcsolatban van a GERD-del, az egyes diétás komponensek (totál energia, makro- és mikrotápanyagok) szerepe nem tisztázott. 371 kliens kérdőíves válasza, közülük 164 endoscopia lelete alapján azt a következtetést vonták le, hogy a magas zsírtartalmú étkezés növeli a GERD tünetek és az ERD kockázatát, a magas rost tartalmú étkezés pedig csökkent GERD rizikóval jár együtt (8).

Gyermekekben a GERD klinikai lefolyása tisztázatlan. Nem tudjuk, hogy vajon a gyermekkori GERD progrediálhat-e felnőttkori GERD-be, vagy predisponálhat-e felnőttkori GERD-re. 1990-1996 között endoscoppal igazolt 207, egyébként egészséges gyermekkori GERD-es páciens csaknem 10 évvel később kontrollálva arra a következtetésre jutottak, hogy az egyébként normál gyermekek GERD-je jelentős arányban

továbbra is folytatódhat a serdülő, illetve a felnőtt korban. Azaz, a gyermekkori GERD a serdülőkori és felnőttkori GERD rizikó faktorának tekinthető (9).

A reflux betegséget újabban többen 3 kategóriába sorolják: NERD, ERD, Barrett esophagus. Egyik kategóriából a másikba ritkán történik átmenet. Mások ugyanakkor egy betegség 3 megnyilvánulási formájáról (NERD-ERD-Barrett) beszélnek. Pace és Porro (10) bizonyítékokat sorakoztatnak fel azon felvetéssel szemben, hogy a NERD, ERD és a Barrett oesophagus 3 önálló entitás lenne, és az egy, az enyhe non-eroziv formából a metaplazia és az adenocarcinoma irányában potenciálisan progrediáló, ún. “spektrum” betegség mellett érvelnek. Szerintük függetlenül attól, hogy melyik modell az elfogadott, a GERD-páciensek natural history-ját illetően további adatokra van szükség (10). Hasonlóan vélekednek mások is, amikor az ERD-del kapcsolatos potenciális páciensfüggő rizikófaktorokat kívánták tisztázni a ProGERD study-ban résztvevő 6215 heartburn-ös beteg 5 éves, követéses vizsgálatából származó adatok analízise révén (kérdőív, fizikális vizsgálat és biopsiával összekötött endoscopia). Azt találták, hogy van néhány független ERD-et előre jósoló, páciensfüggő tényező (ffi nem, elhízás, rendszeres alkohol fogyasztás, >1 éves GERD anamnézis, dohányzó/volt dohányos), amely emeli az ERD rizikóját szemben a NERD-del, azonban egyetlen tényező, vagy faktor kombináció sem elegendő, amellyel klinikailag biztonsággal megjósolható lenne a mucosalis károsodás, így továbbra is csak mindenegybes GERD-beteg endoscopyja szolgáltat valóságos információt a nyelőcső nyálkahártya állapotáról, amennyiben erre szükség van (11). Hogy a NERD és az ERD két különböző entitás lenne, egy 280 páciens (92 refluxtünet mentes kontroll beteg, 111 NERD, 77 enyhe, közepes ERD beteg) magában foglaló propektív vizsgálat ugyancsak nem erősítette meg. A két refluxos betegcsoportban mért reflux- és a motilitási paraméterek semmiben sem tértek el, csupán a hiatus hernia előfordulási aránya volt magasabb az ERD csoportban (60%), mint NERD esetén (44%) (12). A csuszamlásos hiatus hernia tönkreteszi a normál antireflux fiziológiás- és anatómiai mechanizmusát egyaránt (csökkenti a LOS hosszát és nyomását, károsítja a rekeszizom LOS-t segítő hatását, csökkenti a peristaltikát, növeli a junctio keresztmetszetét, a nyelés során rezervoárként működő hernia zsákból oesophagusba irányuló refluxot tesz lehetővé), ezért a GERD-ben és a mucosa károsodásban kiemelt patofiziológiai jelentőséget tulajdonítanak neki (13).

Nőkben és férfiakban összehasonlítva a GERD-tünetek jellegzetességeit és a betegség aktivitásának spektrumát (standardizált kérdőív, 24 órás pH-mérés, endoscopia, motilitási vizsgálat alapján), azt tapasztalták, hogy hiatus hernia, 24 órás pH-mérés és ERD

súlyosság szempontjából nem volt különbség a két nem között, de nőknél szignifikánsan ritkább volt a Barrett metaplasia, viszont nőknél magasabb volt a NERD arány és súlyosabbak voltak a tünetek, mint a férfiaknál, ami korábbi betegség felismerést és kezelést tesz lehetővé (14).

NERD-ben a nyelőcső hyperszenzitivitást eddig kevésbé vizsgálták. Japán szerzők 14 kontroll-, 26 NERD-, 34 erosiv GERD- és 6 Barrett-oesophagusos beteget vizsgálva nyelőcső savi perfúziós technikával, úgy találták, hogy japánoknál is kifejezettebb a nyelőcső szenzitivitás NERD-ben, mint erosiv-GERD és Barrett-oesophagus esetén (15).

Konvencionálisan a junctio felett 5 cm-rel mérjük a nyelőcső pH-t, ugyanakkor a reflux oesophagitis és az intestinalis metaplasia mucosalis változásai ettől inkább distalisan történnek, közelebb a junctiohoz. A hagyományos pH-mérés alapján nem refluxos, endoscoposan negatív 11 dyspepsiás páciensnél kétsatornás (junctio felett 5, ill. 55 mm) 24 órás pH-mérést végeztek. Az elektródokat clippel rögzítették. Manometriával igazolták, hogy a distalis elektróda a LES magas nyomású zónájába lett pozicionálva. Azt találták, hogy a hagyományos méréssel nem refluxos pácienseknél jelentős reflux volt észlelhető a junctiónál, állva, fekvő, pre- és postprandiálisan egyaránt. Ez a rövid szegmensű reflux magyarázhatja a junctio magas incidenciájú metaplasziáját és rákját (14).

A cardiánál a gyulladás és a metaplasia molekuláris mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Peitz és mtsai (17) a TFF1, TFF2 és TFF3 (*Intestinalis Trefoil Faktorok*) expressziót vizsgálták 27 intestinalis metaplasia nélküli beteg cardia biopsziás mintájában és viszonyították a Hp infekcióhoz vagy a GERD-hez. Minden egyes cardia mintában volt TFF1 és TFF2 expressio, TFF3 expressio gyakrabban fordult elő a cardiában, mint a corpusban. Főként GERD-ben volt a cardiában TFF3 expresszió megfigyelhető, arányosan magasabb IL-8 transzkripció értékekkel, ugyanakkor a Hp statussal, illetve a TNF-alpha expresszióval nem volt korreláció. Úgy vélik, hogy a TFF3 expresszió a cardiánál a GERD-hez való alkalmazkodást jelentheti és kivédi a Barrett-oesophagus kialakulását (17).

Újabb tanulmányok az mutatták, hogy az ERD kialakulásában és progressziójában az IL-8 valószínűleg szerepet játszik, de a NERD-et illetően vajmi kevés ismeretünk van. 31 NERD, 15 ERD és 15 tünetmentes kontrollban a junctiótól orálisan 3 cm-re két biopsziát vettek, amelyek közül egyikben IL-8 mRNA PCR mérést végeztek, a másikon szövettani vizsgálat történt. 9 NERD-es betegben 8 hetes lansoprazol kezelés után megismételték a vizsgálatot. Az ezen kívül vett mintákból NF-kappaB (az IL-8 expressziót upregulálja) meghatározás történt. Azt találták, hogy NERD-ben a GERD-re jellemző bazal zóna hyperplasiával és intraepiteliális neutrophilek jelenlétével összefüggésben magasabb az IL-

8 mRNA mucosalis expressiója a kontrollokhoz képest, és ezt a lansoprazol szignifikánsan csökkentette. NF-kappaB aktivációt találtak a GERD betegek nyelőcső nyálkahártyájában, és az NF-kappaB alegységek főként az IL-8-at expresszáló sejtek magjaiban helyezkedtek el. Az eredmények azt mutatják, hogy már nyálkahártya károsodás nélküli, incipiens GERD-ben is kifejezett az IL-8 mucosalis expressziója, és hogy az NF-kappaB aktiváció részt vehet a GERD pathogenezisében (18).

A Barrett oesophagusos páciensek a rákhoz vezető szövettani progresszió során kromoszóma defektusokat halmoznak fel, amelyek között a legszembetűnőbb a 4-es kromoszóma egészének amplifikációja. OE33 sejt-modellen vizsgálva azt találták, hogy a fiziológiás mennyiségű deoxycholsav képes volt az NF-kappaB gén expresszióját kiváltani. Az adatok arra utalnak, hogy a transzkripciós faktor NF-kappaB (a 4-es kromoszómán jelen lévő, rák-promoterként szóhajövő gén) egy kulcs mediátor lehet az epe expozíciónak kitett Barrett szövet carcinogenezisében (19).

A BE és az adenoc. irányában történő progresszióval kapcsolatos genetikai változásokat azonosították, a GERD-del kapcsolatos gén expresszió változásokról nincsenek közlemények. Ezt vizsgálándó, reflux tünetes páciensek nyelőcsővéből a junctio felett 3 cm-re kettős biopsziát vettek és 24 órás pH monitorozást is végeztek. Számos gén expresszióját vizsgálták RT-PCR módszerrel, és úgy találták, hogy a COX-2 gén expressziós mértéke pozitív korrelációban volt a 24 órás pH-scorral, de a többi vizsgált gén expressziója esetén ezt nem tapasztalták. Ugyanakkor nem változtatta meg a COX-2 gén expresszióját sem az oesophagitis gyulladás mértéke, sem a NSAID szedése, vagy nem szedése. Tehát gén expresszió (cyclooxygenase-2 gén expresszió!) változások már bármiféle metaplasticus változások előtt megtörténnek, és GER tünetes betegekben a nyelőcső emelkedő savi expozíciójával összefüggve jelen vannak a szövetekben. Ez a megfigyelés hasznos lehet a jövőben, mivel ezzel kiválaszthatók a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequenciára előre megjósolható páciensek, akik nagyobb odafigyelést igényelnek, és a COX-2 gátló kemoprevencióból profitálhatnak (20).

Az asthma és a GERD összefüggését vizsgálva azt találták, hogy az asthmásoknál a lefekvés előtti étkezés 3-4-szer gyakoribb súlyos éjszakai GERD tüneteket okoz, mint a kontroll csoportnál. A tartós bronchodilatator kezelés, vagy nem kezelés nem befolyásolta az asthmás betegeknek az éjszakai GERD tüneteket. Tehát a GERD-ben szenvedő betegeket fel kell világosítani, hogy súlyos következményekkel járhat az étkezés utáni korai lefekvés (21).

Számos vizsgálat szerint az obstructív alvási apnoes betegekben az éjszakai reflux epizódok oki kapcsolatban lehetnek az apnoes/hypopnoes epizódokkal. A török szerzők (22) az éjszakai reflux és az alvási apnoe közti kapcsolatot vizsgálták 19 alvási apnoe gyanús betegben polysomnographiás értékeléssel, valamint distalis és proximális nyelőcső pH monitorozással. Csupán distalis refluxot tudtak regisztrálni, egyetlen proximálisat sem. Eredményeik szerint az életkor, a BMI és az obstructív alvási apnoe súlyossága nem tényleges meghatározói a refluxnak, és nincs elegendő bizonyíték arra, hogy az éjszakai felébredéseket és az obstructív apnoeakat fogadhatnánk el a GER elsődleges okaként, ill. vica versa a GER lenne a primer kiváltó oka az obstructív alvási apnoenak. Végülis, az alvás makroszerveződése nincs befolyással az éjszakai obstructív alvási apnoeban a GER eseményekre (22). Mások, 14 középkorú, horkoló, napközben aluszékony, feltételezhetően obstructív alvási apnoes betegnél éjszakai polysomnográfias tesztet végeztek, amelynek során folyamatosan mérték az oesophagealis nyomást és pH-t. Adataikból végsősoron arra a következtetésre jutottak, hogy a nyelőcső savasodás az alvási apnoes betegekben általános jelenség, és többnyire összefügg a légzési és nyomás eseményekkel. Ugyanakkor a nyelőcsőnyomás nagysága független volt a pH-ban történő változásoktól (23).

Amíg a nyelőcső savi clearance-szel több, addig a nyelőcsőbe regurgitált duodenális tartalom clearance-ével csak néhány vizsgálat foglalkozik, márpedig súlyos reflux betegségben magas mindkét reflux prevalenciája. Egészséges önkéntesekben a proximális nyelőcsőbe vékony infúziós katéteren át izotóppal jelzett, az illető egyéntől előzőleg levett duodenum tartalmat, illetve izotóp jelzett citromsavat infundáltak önkontrollos vizsgálatban random elrendezésben 2x megismételve. Dinamikus scintigraphiával a volumen clearance-t, pH-, vagy Bilitec módszerrel a kémiai clearance-t mérve az tapasztalták, hogy kísérleti körülmények között a folyékony sav és a refluxálódott duodenum tartalom térfogat clearance-e azonos, a duodenum tartalom kémiai clearance-e kissé gyorsabb, mint a savé, s a nyál csak a sav clearance-ében játszik nagyobb szerepet (23).

GERD diagnosztika:

Tünet analízis, PPI-teszt, 24 órás nyelőcső pH-monitorozás, endoscopia ugyan a GERD diagnosztika elfogadott eszközei, de mindegyikkel szemben jogos kritikák is felmerülnek. Tudott dolog, hogy a reflux tünetek súlyossága és az ERD tünetek súlyossága között nincs párhuzamos kapcsolat. Ezt erősíti meg az a megelőzően, 683 praxisban végzett, PPI hatás felmérésével (ERD gyógyulás, panasz javulás) foglalkozó 5 prospektív,

randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, amelyekben az 11945 (18 évnél idősebb), beteg adataiból az derült ki, hogy időseknél az életkorral növekvő prevalenciájú súlyos ERD-nek (<21 év:12% , >70 év:37%), megbízhatatlan indikátora a heartburn súlyossága (súlyos ERD esetén súlyos heartburn <21 éveseknél 82%; >70 éveseknél 34%) , így agresszívebb kivizsgálásra és kezelésre lehet esetükben szükség a heartburn súlyosságától függetlenül (25). A mindennapi GERD diagnosztikában mégis jelentős helye van a körültekintő tünet analízisnek. Egy 2002-es Marrakech-i 2 napos, a GERD-tünetek mélyreható értékelésével foglalkozó nemzetközi workshop-on elhangzottak és végkonklúziók közreadására került sor egy 9 cikket tartalmazó Gut Supplementumban, specifikus javaslatokat adva, hogy mi a legjobb tünetértékelési módszer (26).

Egy másik, Ázsiai-Csendes-óceáni két napos konszenzus konferencia során megállapodtak abban, hogy ERD diagnózisában az endoszkópia a gold standard, de NERD-ben nem. Itt a diagnózisnak a tünetek analízisén, a pozitív 24 órás pH-mérésen és a PPI-teszten kell alapulnia. Eredményes PPI-tesztet on demand PPI kezelének kell követnie NERD és enyhe ERD esetén. Anti-reflux műtét is ugyanilyen hatásos, de 0,1-0,8%-os mortalitással jár. Tehát az alapellátásban az alarm tünetek nélküli, típusos GERD tünettől jelentkező betegeknél 2 hetes PPI kezelést követő 4 hét szünet után kezdhető szükség esetén az on-demand kezelés (27).

15 vizsgálat metaanalízise szerint a protonpumpa-inhibitorra adott terápiás válaszreakció alapján (szenzitivitás 78%, specificitás 54%) nem mondható/zárható ki biztonsággal a gastro-oesophagealis refluxbetegség diagnózisa. Alarm tünetek és más feltételezhető szövődmények esetén nem elegendő (28)! *(Ref: ez nem jelentheti a PPI-teszt alkalmazásának elvetését a GERD diagnosztikájában, csak megfelelő klinikai értékelés szükséges, hiszen a 24 órás pH-monitorozás szenzitivitása is csak 75%, az endoszkópiáé pedig csupán 10-30%.)*. Willams és mtsai (29) a reflux laryngitis diagnosztikai nehézségeit ismertetik 20 kezelt betegüknél szerzett tapasztalataik alapján. 6-12 hétig empirikusan adott nagy dózisú PPI lehet az első diagnosztikai lépés GERD-del összefüggő laryngitis gyanújakor. Ha erre nem javul, akkor elvethető a GERD, máshol kell keresni az okot (29).

24 órás pH- és epereflux monitorozást végezve gyakran kimutatható GERD-es betegeknél a savas és az epés duodeno-gastro-oesophagealis reflux (DGER). Standard PPI kezelés ellenére fennálló heartburn-ről, vagy regurgitatio-ról beszámoló betegeknél igazolták patológiás reflux demonstrálásában a kettős monitorozás előnyét a szimpla pH-méréssel szemben (30).

Az impedancia monitorozás egy új diagnosztikus módszere a GERD-nek, ahol multiplex impedancia elektróda párokat helyeznek a standard pH katéterre. Az intraluminális impedancia monitorozás rávilágított, hogy a pH-monitorozás önmagában nem detektálja az összes gastro-oesophagealis reflux eseményt, amikor kevés, vagy semmi sav nincs a refluxátumban. Ez detektálja bármilyen kémhatású folyadék- és/vagy gáz bólus visszaáramlását a nyelőcsőbe, valamint annak eloszlását, összetételét és eltávozását. A kombinált impedancia- és pH-monitorozás javítja a GER kimutatását és karakterizálását. Shay és mtsai (31) 6, GER tünet nélküli normál önkéntesnél végeztek 24 órás Imp-pH mérést, ahol az impedancia elektródok a LOS felett 3,5,7,9,15 és 17 cm-re, a pH elektród 5 cm-re helyezkedett el. Az így végzett vizsgálataikkal jellemezték egészségesek refluxának gyakoriságát, időtartamát, kiterjedését, megadva a 24 órás Imp-pH mérés normál értékeit a GERD-es betegekkel történő jövőbeni összehasonlításhoz. Balaji és mtsai (32) 24 órás kombinált pH (LOS felett 5 cm)- és impedancia nyelőcső vizsgálatot végezve, (LOS felett 3,5,7,9 és 17 cm), a 17 tünetmentes önkéntesnél azt találták, hogy a 868 GER esemény több, mint fele (55%) nem detektálható pH méréssel, a folyékony reflux az időintervallum 69%-ában, a gáz csaknem mindig (92%) feljut a középső és felső oesophagusig. Tisztán folyadék refluxot 35,4%-ban, gáz refluxot 26,7%-ban, kevert refluxot 36,3%-ban regisztráltak. Megállapításuk szerint az impedancia-mérési technikának nagyobb jelentősége van a GERD megértésében és a betegek kezelésében (32). 2002. novemberben a GERD diagnosztika 11 neves szakembere egy workshop keretében megtárgyalta és kritikailag értékelte a jelenlegi vizsgálati lehetőségeket. A levont következtetések, javaslatok szerint a refluxot legjobban az impedanciával lehet igazolni, amelynek aciditását a pH-metria jellemezi. A két módszer együttes végzése a legjobb a reflux barrier működésének értékelésére. A bilirubin mérése az individuális DGOR események kimutatására alkalmas (33).

A többszörös intraluminális kombinált impedancia-manometria, mint új vizsgálati módszer, pedig a nyelési zavarokban szenvedő betegek vizsgálásában jelent előrelépést, mivel megítélhető vele a funkcionális peristaltica és a bólus haladása is. Meghatározható vele, hogy alkalmas-e a beteg standard fundoplicatióra (pl.: ha kicsi az oesophagealis peristalticus amplitudó, akkor nem alkalmas), vagy meg kell-e változtatni a műtéti technikát (34).

Taiwan-i szerzők (35) egy, az USA-ban már tesztelt új, vezeték nélküli nyelőcső pH monitorozó, a nyelőcső nyálkahártyához fixált eszközt, a Bravo (TM) rendszert (pH-t mér és az adatokat telemetrikus úton közvetíti) próbálták ki 48 órán át, 30, klinikailag GERD-

es betegen. Eseteik 87%-ában nem kellett az eszköz lehelyezéséhez a pácienseket szedálni, végig jól működött, eltávolítása sem okozott érdemleges szövődményt.

GERD kezelése:

A PPI-k - a GERD gyógyszeres kezelésének fő erősségei - a legtöbb panaszt ugyan megszüntetik, de a reflux továbbra is fennmarad. 6 tünetmentes önkéntesben, 24 órás, többszornás, kombinált impedancia-pH monitorozást végeztek 7 napos 2x20 mg-os OME kezelés előtt és után, feltételezve, hogy az omeprazol (OME) nem csökkenti a GER teljes mennyiségét, csupán annak savi karakterét változtatja meg. Azt tapasztalták, hogy normál egyénekben az OME nem befolyásolta a reflux epizódok számát, időtartamát, a savi refluxot kisebb savtartalmú gyomornedv reflux váltotta fel, ami magyarázatot adhat a PPI terápia mellett is fennmaradó panaszokra és fel-felbukkanó nyálkahártya károsodásokra (36). Egy másik vizsgálatban 13 BE páciensnél, akiknél napi 40-80 mg esomeprazol kielégítően szüntette a refluxos panaszokat, kettős szenzoros 24 órás pH-méréssel regisztrálták a nyelőcső és a gyomor pH viszonyait. A betegek 62%-ában a nyelőcsőben megmaradtak az abnormális pH viszonyok, főként az éjszakai savátöréssel kapcsolatosan. Az alacsony éjszakai intragastricus pH viszonyok jó összhangban voltak az éjszakai GER-rel. Tehát pH monitorozással alátámasztott magasabb PPI dózisok adására lehet szükség BE esetén (37). Ismét mások, PPI-ra tünetmentessé vált, 50 Hp-pozitív, nem Barrett-es GERD-páciensben kettős szenzoros műszerrel szimultán mérték a pH-t a nyelőcsőben és a gyomorban. A betegek 50%-ában a PPI-ra bekövetkező tünetmentesség ellenére is fennmaradt a pathológiás GERD és vele együtt az alacsony intragastricus pH. Tehát annak ellenére, hogy PPI-val hatásosan csökkenteni lehet a GERD-del összefüggő tüneteket, a betegek jelentős százalékánál nem sikerül normalizálni az intraoesophagealis savexpozíciót. Ezek alapján úgy vélték, hogy kétségbe vonható az intraoesophagealis savexpozíció csökkentése, mint cél, és nyitott marad a kérdés, hogy szükséges-e az intraoesophagealis viszonyok normalizálása a gyógyuláshoz és a szövődmények megelőzéséhez (38). Achem (39) az előző cikkben foglaltakat nem tudja összhangba hozni a nagyszámú ellentétes közléssel. Talán túl szelektált lehetett a fenti vizsgált populáció, és így nem lehetne általánosítani az egész GERD-es populációra. Kritizálja az előző cikket abból a szempontból is, hogy nem közölték, milyen volt a nyelőcső endoscopos képe azoknál az egyébként panaszmentessé vált betegeknél, akiknél PPI kezelésre nem normalizálódtak az intraoesophagealis pH viszonyok. Mindenesetre figyelemfelkeltő, és

további vizsgálatokkal kell tisztázni, hogy végül is milyen kritikus mértékű és időtartamú sav-gátlás szükséges a GERD gyógyulásához és szövődményeinek megelőzéséhez.

64 GERD-es beteget (nem hiatus herniás, nem Barrett-es, max. ERD II. stád.) random 2 csoportra osztottak és kettősvak módon 35 beteg Stretta kezelésben részesült (egy ülésben 22 rádiófrekvenciás kezelés történt), a másik 29 fős csoportban csak imitálták az endoscopos kezelést. A kezelték 6 hónap után nagyobb arányban (61%) számoltak be a napi gyomorégés elmaradásáról, mint az álkezelték (33%), és 12 hónapig az életminőségük is nagyobb mértékű pontszámjavulást mutatott (61%), mint a kontrolloké (30%). Mindkét csoportban egyformán csökkent az on demand-ként megengedett step-up stratégiájú gyógyszerhasználat és a nyelőcső savexpozícióban sem volt különbség a két csoport között (ez utóbbira nem találtak magyarázatot). Ez az első imitált kezelés, mint követendő kontroll módszer ilyen esetekben (40).

Talley (41) azokat a GERD és a dyspepsia korrekt kezeléséhez szükséges legértékesebb evidenciákra alapuló, mindennapos, klinikailag releváns ismereteket foglalja össze, amelyeket az orvosoknak ismerniük kell.

Hp és GERD problematikája: E kérdésben továbbra sem látunk tisztán, pro és kontra evidenciák is vannak!

A NERD és ERD közötti különbség oka nem ismert. Litván szerzők (43) 104 egymást követő GERD betegük megkérdezése, endoszkópiája és Hp tesztelése során azt találták, hogy a női nem (OD: 6,34) és a Hp pozitivitás (OD:3,28) szignifikáns predictor tényezői a NERD-nek. ERD-ben 60,4%-os, NERD-ben 80,4%-os Hp pozitivitást találtak. Úgy gondolják, hogy a Hp-indukálta gyulladásos mediátorok nyelőcső nyálkahártya hyperszenzitivitást okozhatnak, és ezzel lenne magyarázható a magas Hp-pozitív NERD előfordulás, vagy átfedés is lehetne a reflux-like dyspepsia és a NERD között (43). *(Ref: meglepő, az eddigieknek ellentmondó adatok!)*

A Hp eradication szerepe a GERD menedzselésében ellentmondásos. Wu és mtsai (43) 104 Hp+ GERD-os beteget 2 csoportba osztottak. 53 páciensnél 1 hetes szokványos Hp eradication történt, míg a másik csoport az 1 hét során placebo antibiotikum mellett csak az omeprazolt kapta. 1 hét után mindenki 20 mg omeprazol kezelésben részesült 8 hétig az oesophagitis gyógyítása, illetve a tünetek megszüntetése céljából. Ezt követően 1 évig mindenki 10 mg omeprazolt szedett. A vizsgálat primer végpontjának tekintették, ha az iniciális fázis alatt a panaszok nem szüntek meg teljesen, vagy az oesophagitis nem gyógyult, vagy a fenntartó kezelés során a panaszok, illetve az oesophagitis kiújultak. Az

iniciális fázisban nem rendeződött az eradication csoportban a betegek 28,3%-a, a nem eradikált csoportban 15,7%-a. Az 1 éves kezelési kudarc az eradikált csoportban 43,2%-os, a Hp+ csoportban 21,1%-os lett. Az egyébként azonos paraméterű két csoport tagjai csak a Hp eradication vonatkozásában különböztek, tehát a nagyobb kezelési kudarc okaként csak a Hp jelenléte tekinthető. Tehát a Hp eradication a GERD-et csak átmenetileg teszi lappangóbbá. Mindezek ellenére hosszútávú PPI kezelés előtt ajánlják a Hp eradikációt a gyomorrák veszélye miatt (43). Mások eredményes Hp eradication átesett, 37 pepticus fekélyes, 16 GERD-es és 22 funkcionális dyspepsiás betegnél 2-3 évvel később kérdőíves módszerrel felmérték a dyspepsiás és refluxos panaszokat. A volt fekélyeseknél a kezdetben fennállt refluxos panaszok javuló tendenciáját, az eleve GERD-eseknél enyhe emelkedését, a funkcionális dyspepsiás betegeknél a refluxos tünetek kifejezettebb fokozódását, illetve újonnan fellépett refluxos tüneteket tapasztaltak, ami klinikailag relevánsan előre nem jósolható meg (44). Ismét mások (45) 20-59 éves Hp-poz, illetve Hp-neg. 10537 egyént vizsgáltak heartburn és reflux irányában indulásnál és 2 évvel a Hp eradication után. Azt tapasztalták, hogy Hp fertőzés esetén a heartburn prevalenciája enyhén emelkedett, de a refluxé nem. A Hp eradication nem befolyásolta sem a heartburn, sem a reflux prevalenciáját, sem a már előtte is meglévő heartburn, vagy reflux tüneteket (45). Ugyan sok, egymásnak ellentmondó közlemény foglalkozik azzal a kérdéssel, hogy a Hp eradikáció fokozza-e a refluxot, avagy nem, mégis ha megkérjük a két tábor reprezentánsait, hogy fejtsek ki nézeteiket, hamar kiderül, hogy tekintélyes a konszenzus közöttük. A legtöbb PPI-terápiás vizsgálat nem igazolta, hogy a Hp status ellentétesen befolyásolta volna a GERD tünetek javulását, az akut oesophagitis gyógyulását, vagy az ERD fenntartó kezelését. Ezért a klinikusoknak inkább eradikálniuk kell a Hp-t, ha már kimutatják, még akkor is, ha netán GERD-et provokálhat, vagy fokozhat, mert ez viszont jól reagál PPI kezelésre (46).

Az erőteljes sav szuppresszió a Hp gastritis súlyosságát fokozva a gyomorrákra való hajlamot növeli. 12 hónapon át, vagy hosszabban omeprazol fenntartó kezelésben részesített, 231 Hp+ GERD-es páciens 2 csoportba osztottak. Az egyik csoport (120 fő) továbbra is csak omeprazolt szedett, a másik csoportban (111 fő) ezen túlmenően még 1 hetes klasszikus Hp eradication kezelését is végeztek. Induláskor, majd 1 év múlva biopsziával egybekötött endoscopia és tünetértékelés történt. A szövettani mintákon Sydney klasszifikáció szerinti gastritis értékelést végeztek. Az eredmények szerint a Hp+ GERD-es betegeknek a fenntartó omeprazol kezelés során corpus predominanciájú pangastritisük volt. A Hp eradication megszüntette a gyomornyh. gyulladását és a corpus mirigyatrophia

regresszióját váltotta ki. A Hp eradication nem súlyosbította a reflux betegséget, nem igényelte a fenntartó omeprazol dózisának emelését. Ezek alapján vizsgálok a hosszútávú savgátlást igénylő GERD-es betegeknél a Hp eradicationját javasolják (47). Kell-e a Hp-t eradikálni GERD miatt hosszútávú PPI kezelést igénylő betegekben?- teszi fel a kérdést McColl (48). Átnézve az ellentmondásokkal teli vonatkozó irodalmat, arra a kétségeket továbbra is fenntartó következtetésre jutott, hogy a kérdésre az az evidenciákon alapuló válasz adható, hogy végülis nem tudjuk, kell-e ilyen esetben eradikálni (48).

BARRETT oesophagus:

Barrett patofiziológia:

Norman Barrett az 1950-es években írta le a kórképet. Bár pontos felmérési adat nincs, krónikus GERD esetében 10%-ban számíthatunk Barrett metaplasziára (7% rövid-, 3% hosszú szegmensű), a teljes populációban 1%-ra tehető. A nyelőcső adenocarc. incidenciája gyorsan emelkedik, de nincs korrekt adat arra vonatkozóan, hogy a Barrett oesophagus (BE) incidenciája is ilyen arányban emelkedik-e. A BE betegeknél fele-fele arányban van enyhe, vagy nincs egyáltalán refluxos panasza, többségük 50-60 év közötti kaukázusi férfi. Úgy látszik, hogy a junctioban kifejlődő metaplasia különbözik a BE-től, a junctióból rutinszerűen vett biopsziában mindennapos lelet, kapcsolatban lehet akár a GERD-del, akár a Hp-vel. Sharma összefoglaló közleménye áttekinti a két lézióval kapcsolatos ismereteket (49).

A Barrett metaplasziás páciensek kisebb százalékában jelentkeznek a refluxos panaszok, mint a GERD-esekben. A columnáris epithelium savval szembeni protektív szerepe vethető fel. 58 GERD-es (közülük 21 BE) betegben ezt vizsgálva, 24 órás pH-méréssel és panasz analízissel arra a következtetésre jutottak, hogy az összes paraméter tekintetében kifejezettebb reflux ellenére a columnáris metaplasziának védő hatása van a refluxos tünetekkel szemben, amit a diagnosztikában és a kezelésben figyelembe kell venni (50).

A cervicalis nyelőcsövet normálisan laphám borítja és általában nincs kitéve GER hatásnak. Lord és mtsai (51) nyelőcső adeno-, vagy laphám carcinoma miatt oesophagectomián átesett, de kemo-, illetve radioterápiában nem részesített 20 betegben hasonlították össze endoscopos mintavétellel a maradék proximális nyelőcső műtét előtti és műtét utáni (>9 hónap) szövettani képét, és 50%-ban találtak cardia mucosát, közülük 4-ben intestinális metaplasziás szigetekkel, 1-ben adenocarc-t. A cytokeratin (CK)7/20 és DAS-1 mucin festés Barrett-nyálkahártyához hasonló columnaris mucosa képet mutatott. A

cardia mucosás betegek 50%-ában sejt proliferációt jelző, topoizomeraz 2alpha protein expressiót igazoltak. A dysplasia hajlamra utaló COX-2 és ODC (ornithin decarboxylaz) festődés a kifejlődött cardia mucosában enyhe volt (51). Mások ezt megerősítették, amikor 3-88 hónappal megelőzően oesophago-gastrostomián átesett, cardia resecalt 14 beteg közül 10-nél EGD során 0,3-7,0 cm hosszúságban kimutatták, hogy a nyelőcső laphámot columnáris epithelium váltotta fel, amely a biopsia során cardia-típusú mucosának bizonyult, sőt 3 esetben komplett intestinális metaplasiát találtak a cardia metaplasián belül. Tehát a cardia mucosa lehet szerzett, feltehetően a savi reflux következtében alakult ki a maradék nyelőcsőben, amely specializált intestinális metaplasiába fejlődhet később át a BE irányában történő progresszió első lépcsőjeként. Az észlelt jellemzők a GE junctionban történő hasonló változások kifejlődése során találtakhoz (52).

Széles körben elfogadott, hogy a hosszú ideje fennálló gyomorsav reflux katalizálja a BE kialakulását. Újabb vizsgálatok rámutatnak a duodenális szekrétrum refluxának katalizátor szerepére is. A BE kialakulásához szükséges reflux időtartam azonban nem ismert. Westhoff és mtsai (53) egy 68 éves, proximális gyomor adenocarcinoma miatt total gastrectomián átesett beteg esetét ismertetik, akinél a resectio idején a distalis nyelőcső és junctio szövettana még normális volt, majd a 6 hónappal később, hirtelen fellépett regurgitációs és dyspepsiás panaszok miatt végzett gastroscopia során a distalis oesophagusban már intestinalis típusú columnaris metaplasiás nyálkahártyát igazoltak. Esettanulmányuk duplán megerősíti az újabb irodalmi adatokat, mivel egyrészt kizárólag a duodenális reflux szerepét támasztja alá, másrészt a BE kialakulásához szükséges relatíve rövid időtartamot igazolja (53).

A Barrett-metaplasia felfedezésekor észlelt endoscopos jellegzetességek (nagy hiatus hernia, hosszú BE, Hp-negativitás) megjósolják az index HGD-t és rákot, és kiegészítve a szövettani jellegzetességekkel (dysplasia kezdeti jelenléte, és súlyosságának alakulása a követés során) a BE progresszióját (54).

Barrett dg., ellátás, szűrés, surveillance:

2002-ben a Gastroenterology-ban felvetődött egy javaslat, hogy a BE szűrést a colorectalis carcinoma szűrésével egyidőben lenne célszerű végezni (55). A 2004-es DDW-n prezentált, ennek szellemében végzett egyik vizsgálatban 110 beteg colonoscopos- és felső GI endoscopiáját együtt végezve a 15%-ban észlelt colorectalis adenoma mellett 13%-ban ERD-re, 7%-ban BE-re derült fény (56). Egy másik vizsgálatban, colonoscopos szűréseken résztvevő 200, 65 év feletti páciensnél a szimulán felső endoscopia során 1%-ban

hosszú-szegmensű-, 10%-ban rövid-szegmensű BE-t, 13%-ban cardia intestinális metaplasiát igazoltak (57). Megfordítva, egy következő vizsgálatban 268 BE-os páciensnél colonoscopiával 60%-ban találtak colorectalis adenomát, ezzel szemben a kontroll, nem-BE-os pácienseknél csak 39%-ban (58). A fenti vizsgálatok azt sugallják, hogy talán együtt lenne érdemes végezni a két szűrővizsgálatot, de mielőtt ez tényleges javaslatként elhangzana, még több hosszútávú és eredményességi adatra van szükség (58).

Sarela és mtsai (59), tartós PPI kezelésben részesített, teljesen panaszmentessé vált, 20 BE-os betegük közül 11-nél a 24 órás pH-mérés során normalizálódott savviszonyokat regisztráltak, 9-nél azonban továbbra is kóros savi reflux igazolódott. Mindkét csoportban szövettani mintákat véve azonos aktivitású sejt-proliferációs értékeket találtak. Epés reflux megléte, vagy hiánya esetén sem láttak különbséget a proliferációs markerekben. Tehát PPI kezelésre bekövetkező panaszmentesség esetén továbbra sem lehetünk nyugodtak BE-os betegeinket illetően. Sebészek lévén felvetik, hogy mivel a sikeres antireflux műtétet követően csökken a proliferációs markerek aktivitása talán érdemes lenne ilyen szempontból további gyógyszeres és sebészi összehasonlító vizsgálatokat végezni (59). A dysplasia az adenocarcinoma felé vezető neoplasticus folyamat első lépése BE-ban. Más elbírálás alá esnek azok akiknél már az első biopsia dysplasiát igazol („prevalent dysplasia”), mint azok akiknél a BE follow up során észleljük a dysplasia megjelenését („incident dysplasia” - ezek ritkábbak, kevésbé progrediálnak). A „low grade dysplasia” (LGD) natural history-járól vajmi kevesebbet tudunk, diagnosztizálása nagyon szubjektív, nagy a vizsgálók közötti variabilitás. Biomarkerek, illetve az újabb endoscopos módszerek (pl: nagyító endoscopia, spectroscopia, stb.) lehet(né)nek segítségünkre. Nem tudjuk, hogy az LGD-s páciensek hányad része progrediál cc-ba, és mennyi idő alatt. Így célszerű a PPI-val való kezelés és 2 évenkénti endoscopos biopsiás ellenőrzés. Endoszkópos mucosa ablationak, vagy oesophagectomiának itt nincs helye (60). Barrett HGD kezelésére több stratégia ismert, de nem tisztázott, hogy közülük melyik stratégia a legmegfelelőbb a legoptimális életkilátások és a kezelési költségek viszonylatában. Shaheen és mtsai (61) egy 50 éves egészséges, fehér, HGD-s Barrett oesophagusos modell személy vonatkozásában végeztek összehasonlító vizsgálatot 4-féle stratégia esetére (1. prevenció nincs, 2. elektív sebészi oesophagectomia, 3. endoscopos ablatio, 4. surveillance endoscopia) beleértve minden elképzelhető szövődmény lehetőségét is. Eredményeik alapján az derült ki, hogy az endoscopos ablatio nyújtja a leghosszabb minőségi-életkilátást (longest quality adjusted life expectancy) HGD-s Barrett esetén. Ugyan az endoscopos surveillance olcsóbb, mint az endoscopos ablatio, de rövidebb a túlélés. Az egészségügyi

anyagi erőforrások optimális felhasználása is az endoscopos ablatioval érhető el. Tehát az endoscopos ablatív kezelés az optimális ajánlott stratégia HGD-s Barrett esetén. Francia szerzők (62) még ezen is túlmenve 12 high grade intraepithelialis neoplasiás (HGIN) és 9 mucosalis rákos BE betegüknel, akiknél az endosonographia T1N0, vagy T0N0 stádiumot igazolt, és vagy magas műtéti kockázatúak voltak, vagy nem egyeztek bele a műtétbe, körkörös EMR-t végeztek, amely során a maradék Barrett-mucosát is eltávolították. Eredményeik alapján a körkörös EMR-t egy alacsony szövődmény rátájú és rövid távon ugyan, de jó klinikai hatékonyságú, noninvazív kezelési módnak tartják a high-grade intraepitheliális vagy mucosalis carcinoma stádiumában lévő BE esetében.

Az tény, hogy a distalis nyelőcső adenocarcinoma incidenciája növekszik és a krónikus refluxot, valamint a BE-t rizikó faktornak tekintjük. Meining és mtsai (63) nagy betegszámú (235) vizsgálati adataik alapján mégis úgy vélik, hogy olyan rossz a gondozásba vett, kezdetben csak endoszkóposan, vagy szövettanilag BE-nek tartottaknál a 2,5 éves follow up során a diagnózis reprodukálhatósága (pl. saját, gasztroenterológus speciálistákból álló munkahelyükön is csak 10-20%-uk bizonyult végül BE-nek), és ezeknél olyan kicsi a dysplasia kockázata, hogy nagyon aprólékos követésükre nem lehet szükség. A BE kimutatásának jobb diagnosztikai kritériumait megtalálva lehet értelme a surveillance-nak (63). Tekintve, hogy a BE diagnosztikája és ellátása (menedzselése) ellentmondásos, egy 18 tagú, nagy tapasztalatú multidiszciplináris (gasztroenterológus, patológus, sebész) szerzőcsoport tagjai a 2003. február 1-3. között Chicago-ban tartott workshop keretében egymástól függetlenül kritikailag elemeztek a BE diagnosztikájára, szűrésére, surveillance-ára és terápiájára vonatkozó, vitatható részleteket tartalmazó 42 állítást, és az evidenciák erőssége és foka, valamint saját szakvéleményük alapján - nem konszenzusra törekedve - inkább névtelenül szavaztak mellettük, vagy vetették el azokat, hogy útmutatást nyújtsanak a klinikailag releváns vitapontokhoz. Sok állítás elfogadásában, vagy elvetésében megegyezett a véleményük, pl.: elvetették azt az állítást, hogy a BE szűrése javítja az adenocarcinoma-ban történő elhalálozást, illetve, hogy költséghatékony. A klinikai guideline-okkal ellentétben nem érezték úgy, hogy 50 év felett javasolni kellene a szűrést, függetlenül a heartburn-ös életkorától, vagy a heartburn időtartamától. Megoszlott a véleményük abban a kérdésben, hogy a surveillance megnyújtaná a túlélést, bár a többségük egyetértett abban, hogy kimutatja a még gyógyítható rákot és szelektált betegekben ez költséghatékony lehet. Többségük szerint a savcsökkentő terápia nem csökkenti a nyelőcső adenocarcinoma kockázatát, de egyetértettek abban, hogy a NSAID-ok csökkentik a rák rizikót és ígéretesek (bár nem bizonyítottan).

Elvetették azt a véleményt, hogy a mucosa abláció + savcsökkentő együtt kivédi az adenoc-t BE-ben, de egyetértettek abban, hogy HGD-s alcsoportban ez egy alkalmazható stratégia lehet. Végso soron a workshop tagjainak véleménye a szűrés és követés vitapontjainak vonatkozásában eltért a közölt klinikai guideline-noktól (64).

A Barrett oesophagus szűrésével, gondozásával és kezelésével kapcsolatos jelenlegi ajánlásokon túlmenően körvonalazódnak azok a területeket, amelyekben változások várhatók a következő évtizedben. A jövőbeni szűrő program azokra kell, hogy összpontosuljon, akiknél nagy a valószínűsége a Barrett-cc. kialakulásának. A jelenlegi random biopsia helyét a biomarkereknek kell átvenni a carcinogenesis szempontjából magas rizikójúak követési stratégiájában. A célzott biopsiában a fluorescens spectroscopiának lesz nagy jelentősége. A további megerősítésre váró előzetes indirekt bizonyítékok azt sugallják, hogy a szuper agresszív anti-szekretoros kezelés és az NSAID kezelés csökkenti a Barrett-cc. kialakulását. Jövőbeni vizsgálatokat igényel a Barrett carcinogenesisben a sav és nitrogén oxid kombináció oki szerepe, mivel az újabb megfigyelések arra utalnak, hogy az ismételt erős savhatásnak és a nitrát tartalmú étrendből származó, potenciálisan genotoxikus koncentrációjú nitric-oxid hatásnak kitett junctio vezethet rák kialakulásához (65).

Nyelőcső-carcinoma:

Az utóbbi néhány évtizedben drámaian megváltozott a felső GI traktus rákjainak demográfiája, amennyiben a főként dohányzás és alkohol fogyasztás okozta nyelőcső laphám carcinoma, valamint a diétás tényezők és a Hp infekció rovására írható distalis gyomor carcinoma incidenciája gyors ütemben csökkent, a GERD-nek és az elhízásnak tulajdonítható nyelőcső adenocarcinoma, és a proximális gyomor carcinoma incidenciája nőtt. Nyelőcső laphám cc. esetén 3-4:1, adenocarcinoma esetén még kifejezettebb, 7:1 a ffi:nő arány. USA-ban nyelőcső laphám cc. inkább a feketéknél, az adenocarcinoma pedig a fehéreknél gyakoribb (66). Több ezres angliai BE-os, ERD-es, GERD-es és egyéb kontroll beteg adatbázisát elemezve azt találták, hogy a BE 10-szeresére növeli a nyelőcső cc.-, és 30-szorosára a nyelőcső adenoc. rizikóját az általános populációhoz viszonyítva. Nem Barrett-es, de refluxos betegekben csak mérsékelten volt nagyobb a nyelőcső cc. rizikója, ami szerintük nem jelenti azt, hogy a GERD önmagában rákra predisponálna (67). Holland szerzők (68) elsőként közölve adatokat egy stabil, jól definiált, biztosan nem dohányzó és alkoholt nem fogyasztó populációban (28000 fős, intézményesített, intellektuálisan munkaképtelen közösség) random minta alapján végzett Barrett

adenocarcinoma incidencia vizsgálatból, úgy találták, hogy szemben a nyelőcső laphámccal, az adenocarc. etiológiájában a dohányzás és alkoholfogyasztás csak kis szerepet játszhat. Ugyanis a Barrett-cc. incidenciája érdemben nem különbözött a szabadon dohányzó és alkoholt fogyasztó Barrett-es betegeknél észlelttől (68). A Hp fertőzés és a nyelőcső adenocarc. közötti inverz összefüggést az atrophias gastritis okozta csökkent aciditással és az ammónia képződéssel magyarázzák. Ye és mtsai (69) a Hp infectio, a gyomornyálkahártya atrophia, valamint a nyelőcső adenocarc., laphámcc. és a cardia adenocarc. közötti összefüggések tanulmányozása céljából 97 nyelőcső adenocarc-s, 85 laphámcc-s, 133 gyomor-cardiac-s és 499 kontroll páciensnél vizsgálták a Hp sejtfelszíni antigén és a Cag-A antigén ellenes antitesteket. A gyomornyh. atrophiat serum pepsinogen I. meghatározással igazolták. Eredményeik szerint, Hp-infectio esetében szignifikánsabb kevesebb volt a nyelőcső adenocarcinoma rizikója. A gyomor nyálkahártya atrophia nem volt összefüggésben a nyelőcső adenocarcinomával. A serum CagA antitestek és az atrophia magasabb laphámcc. rizikóval járt együtt. A cardia cc. rizikója független volt a Hp infectiotól, a gyomor nyh. atrophia viszont magasabb cardiac. rizikóval volt kapcsolatos, amelynek okára nincs magyarázatuk. Végso soron azt a következtetést vonják le, hogy a Hp infectio csökkentheti az adenocarc. rizikóját, de nem valószínű, hogy ezt az atrophia és a következményes aciditás csökkenés eredményezi. Ugyanakkor a gyomornyh. atrophia és a CagA-pozitív Hp infectio növelheti a nyelőcső laphámcc. rizikóját (69).

A nyelőcső laphám cc. populációsintű szűrése nem költséghatékony, csak a nagy kockázatúaknál jön szóba. Nyelőcső adenocarcinoma szűrését a tünetekkel bíró krónikus GERD-es páciensek BE-ra történő endoscopos szűrése jelenti, ami alarm tünetek esetén hatékony, nem szövödményes krónikus GERD esetén a hatékonysága ellentmondásos. A kiszűrt BE pozitívak időszakos (3 évenkénti) endoscopos ellenőrzése ajánlott, de ennek költséghatékonysága nem bizonyított. Ebben az esetben a high risk BE csoport kiválasztása jelenthet előrelépést. A gyomorrák szűrése csak a magas prevalenciájú régiókban (pl: Japán), illetve a köztudott magas rizikójú precancerosus állapotokban (pl: resected gyomor, FAP, Hncc) javallott (70). Oesophagitisben 10%-os a Barrett metaplasia előfordulási aránya, a világon az egyik leggyakoribb előfordulása az Egyesült Királyságban (a felnőttek 1%-ában) és itt 2-3-szor több a nyelőcső adenocarc. előfordulási arány, mint akár Európában, akár É-Amerikában. Ráadásul - a surveillance adatok szerint - kétszer nagyobb a Barrett-ből rákba történő konverzió az UK-ban, mint az USA-ban (0,96%, illetve 0,4% évente). Ezek az adatok arra sarkallják az angolokat, hogy minden lehetőséget ragadjanak meg a betegség megelőzése érdekében (erélyes sav és/vagy epereflux csökkentés/kivédés,

Barrett-metaplasia ablatio, NSAID kemoprevenció). Fontos lenne kontrollált study-kat végezni a BE kemoprevenációs terápiájával kapcsolatosan (71). Egy esetkontroll tanulmány során 63 nyelőcső adenocarcinoma beteget hasonlítottak össze három (50-50 fős) kontroll csoporttal (1. Dysplasia nélküli BE-os páciensek, 2. BE nélküli GERD-s páciensek, 3. GERD tünet nélküliek). A laryngo-pharyngealis refluxos tünetű páciensek prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a nyelőcső adenocarcinoma betegeknél, mint bármelyik kontroll csoportnál, a GERD tünetek prevalenciája pedig a rákos betegeknél volt kisebb, mint a Barrett-s, illetve GERD-s betegeknél. A rákos betegek 57%-ának soha nem voltak típusos GERD-s tünetei. A szerzők szerint a laryngopharyngealis reflux tünetek reprezentálhatják csak a nyelőcső adenocarcinoma tüneteit. Célszerűnek tartanak a jelenlegi Barrett-szűrés guideline-jába belevenni a laryngopharyngealis refluxos tüneteket (72).

BE-ban a malignus progressziót előmozdító GER mechanizmusokról keveset tudunk. Számos humán daganatban igazolták a PI3-kináz (phosphatidylinositol-3-kinase)/Akt pathway közvetítő szerepét. Feltételezve, hogy az epesavak által aktivált PI3-kináz/Akt pathway pro-proliferatív és antiapoptotikus hatása segíti elő BE-ban és nyelőcső adenocarcinomában a sejtszám növekedését - SEG-1 Barrett adenocarcinoma sejtvonalon vizsgálták a glycochenodeoxycholsav (konjugált epesó) hatását, és azt találták, hogy a PI3-kináz mediálta hatás sekunder módon inkább a proliferációt fokozza, mintsem az apoptosist csökkenti. Eredményeik alapján a BE adenocarcinomába történő progressziójának kivédésében ezen pro-proliferatív jelzés aktivációjának megelőzését érhetjük el az epereflux megakadályozásával (73).

A cardia és a distalis nyelőcső adenocarcinomáját gyakran egy klinikai entitásnak tekintik azonosan növekvő incidenciájuk, prognózisuk és optimális kezelési lehetőségeik alapján. Ugyanakkor kétségek is felmerülnek azonos pathogenezisüket, genotípusukat illetően. Buskens és mtsai (74) 134, kuratív műtéten átesett cardia- és a distalis oesophagusba is jelentősen betejedő (de nem Barrett-carcinomás!) rákos páciens resectumait monoclonalis COX-2 antitesttel vizsgálva azt találták, hogy a COX-2 expresszió az esetek 59%-ában negatívtól enyhéig („alacsony COX-2”), 41%-ban közepestől erősig („magas COX-2”) volt és nem korrelált a klinikopatológiai paraméterekkel, szemben a megelőző vizsgálatukban kimutatott magas COX-2 expressziójú Barrett-cc-val, ahol az emelkedett expresszió és a csökkent túlélés jó korrelációban voltak (ez utóbbi csoport feldolgozását 1 évvel előzőleg végezték). Tehát a két adenocarcinoma között különbség van a COX-2 expresszió intenzitásának és prognosztikai jelentőségének tekintetében egyaránt, azaz a szelektív COX-2 gátló preventív-, illetve adjuváns kezelés

cardia cc-ban kevésbé ígéretes, mint Barrett-cc-ban (74). Ugyanakkor mások (75) - a sebészi kezelést és a prognózist illetően egymástól eltérő, kiindulási helyük meghatározásában időnként nehézséget okozó - 66 nyelőcső-, 73 cardia-, 75 distalis gyomor adenocarcinoma szövettani anyagát vizsgálva azt találták, hogy a nyelőcső adenocarcinomat jellemző, speciális cytokeratin pattern, nevezetesen a CK7+/CK20-pattern - ami hiányzik a gyomor adenocarcinomában - együttes expressziójában szignifikáns eltérés van a junctio környéki két adenocarcinoma (nyelőcső, ill. cardia) és a distalis gyomor adenocarcinoma között, és az irodalomban közöltekkel szemben az oesophagus- és a cardia adenocarcinoma elkülönítésében kis érzékenységgű. Az eredményeik azt sugallják, hogy e két tumor hasonló eredetű (sejt vonalú) és a terápiás stratégiára ez befolyással lehet (75). A rendelkezésre álló, de az etiológiában és a kezelésben ellentmondásokhoz vezető újabb adatok arra utalnak, hogy a kiindulási helyüktől függően epidemiológiai, klinikai és molekuláris különbségek lehetnek a GE junctio egyes adenocarcinomái között attól függően, hogy főként oesophageális, vagy gastricus lokalizációjúak. A Siewert-féle klasszifikáció alapján a GE junctio-nál lévő carcinomák között megkülönböztethetünk I. típust (junctio felett >1 cm), II. típust (junctio felett 1cm-alatt 2cm), III. típust (junctio alatt >2 cm). Ez a napi gyakorlatban nem ilyen egyértelmű, és bár néhány vizsgálat szerint lehetnek az egyes típusok között epidemiológiai, klinikai és molekuláris különbségek, de mivel nem tükrözik teljesen a tumorok biológiáját, még több megerősítő, vagy cáfoló vizsgálatra van szükség, amelyek befolyásolhatják a klinikai kezelést (76).

VARIA:

Az eosinophil oesophagitis (EO) gyermekeket és felnőtteket egyaránt érintő betegség. Az EO-s gyerekek demográfiai adataiból kitűnik, hogy az incidenciája magasabb, mint a gyermekkori IBD-seké, mégis szegényesebb a gyakorló orvosok vele kapcsolatos ismeretanyaga. A familiáris halmozódás két lehetőséget – genetikai predispozíció, vagy környezeti hatás (pl.: infectio, vagy allergének) - vet fel (77). Incidenciája a felnőttek körében is növekszik, több, mint amennyi diagnosztizálásra kerül. Jellemző rá, hogy viszonylag fiatal betegeket érint, a betegek reflux tünetek nélküli dysphagiás panaszok miatt fordulnak orvoshoz, a szilárd ételek lenyelésének krónikus nehézsége szerepel anamnézisében, és jelen vannak a nyelőcső tágulékonyágának elvesztését kísérő endoszkópos jelek (pl.: diffúz szűkület, egy vagy több gyűrű – un. „macska-oesophagus”, proximális stenosis, vagy kis, elszórt fehéres hólyagok). Proximális, valamint distalis

szövetannal igazolható a betegség. Előfordulhat étel elakadás miatt ilyen betegeknel végzett endoscopia során a mucosa-repedés (krepp papírhoz hasonló, törékeny nyálkahártya) és perforáció. Ezért óvatosan kell végezni az endoscopyt és a tágítás lehetőleg kerülendő, vagy csak nagyon óvatosan végezhető. Ideális terápia még nincs, kezelésében nem a PPI-k, hanem a H₁- és H₂-blokkolók, valamint a steroidok alkalmazandók (78,79).

Az achalasiát a nyelőcső primer motoros zavarának tartják. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy extra-oesophagealis tényezők is érintettek ebben a betegségben. Az autonóm idegrendszeri érintettség vizsgálata céljából cardiovascularis reflex tesztek végztek achalasiás betegekben és a nyelőcsővön kívüli vagális idegben autonóm idegrendszeri dysfunkciót tapasztaltak. Ezzel szemben a szimpatikus idegek részéről zavarokat nem tudtak kimutatni (80). Egyik kezelési lehetősége a pneumatikus tágítás. Eckardt és mtsai (81) 1981-91 között pneumatikus dilatatioval kezelt 54 beteget átlagosan 13,8 évig követték és a hosszútávú eredményeket adják közre. Az egyszeri dilatatio esetében 40%-os 5 éves, és 36%-os 10 éves remissziós arányt tapasztaltak. Az ismételt dilatatio csak kissé javította az adatokat. A 40 évnél idősebbeknél jobb eredményeket kaptak, mint a fiatalabb pácienseknél. A hosszútávú eredményesség szempontjából a legjelentősebb prediktív faktornak a dilatatio utáni 10 Hgmm-nél kisebb LES nyomás bizonyult. Végül is, a pneumatikus dilatatio hosszútávú eredményei nem olyan jók, mint korábban gondolták. Akik 5 évvel később még remisszióban vannak, azoknál hosszabb távon is jó eredmények várhatók. A fiatal pácienseknél, és akiknél az egyszeri dilatatio nem vált be, azoknál más kezelés ajánlott.

Endoscopos kezelés nélkül a varixvérzés miatt kórházba kerülők egyharmada már a kórházi elvétel idején meghal, a túlélők 80%-ánál pedig újrávérzés lép fel. Endoscopos kezeléssel lehet az újrávérzést csökkenteni, de még így is 25-50%-os marad. Cirrhosisban és gi. vérzésben szenvedőkben magas, akár 66%-os is lehet a különféle bakteriális fertőzések aránya. Tajvani szerzők (82) 120 beteget 2 csoportba randomizálva vizsgálták az endoscopos ligatura, vagy gyomor varix szövetragasztó kezelése után 2 napi iv., majd további 5 napi po. 2x200 mg ofloxacin hatását az újrávérzésre. A profilaktikusan kezelt csoportban szignifikánsan kisebb volt a bakteriális fertőzés incidenciája (3,4%), mint a szükség szerinti antibiotikummal kezelt csoportban, és a 7 napon belüli újrávérzés relatív kockázata 5,078-szerese volt ebben a csoportban, szemben a profilaktikusan kezelt csoporttal. A transzfúzió vonatkozásában is szembetűnő volt a különbség, de a kórházi és a 30 napon belüli halálozás arányában nem tapasztaltak különbséget. Tehát előnyösnek

látszik a profilaktikus antibiotikum kezelés varix újravérzés kivédésére, ezért javasolt a protokollokba beépíteni. Oka? – talán az endotoxaemia révén felszabaduló vazoaktív anyagok okozta véráramlásfokozódás vezethet vérzéshez (82). Mivel a TIPSS hosszútávú portographiás követést igényel, Tripathi és mtsai (83) arra voltak kíváncsiak, hogy jelent-e előnyt a varix gyűrűzés és a TIPSS kombinációja. Varix újravérzést megelőzendő, betegeiket 2 csoportba osztva, az egyik csoportban csak TIPSS (39 fő), a másik csoportban TIPSS és gumigyűrű ligatio (40 fő) kezelés történt. Az 1. csoportban évenkénti angiographiát végeztek, míg a 2. csoportban csak az első év végén történt angiographia. A mortalitás azonos volt a két csoportban, a csak TIPSS-esekhez viszonyítva a TIPSS+gyűrűs csoportban valamivel, de nem szignifikánsan több volt az újravérzés, viszont szignifikánsan kevesebb az encephalopathia. Véleményük szerint a rövid angio-követésű TIPSS + gumigyűrű együttes kezelés hatékony az újravérzés kivédésében, és kicsi a potenciális encephalopathia aránya, ezért jó alternatívája az önmagában végzett, hosszútávú követést igénylő TIPSS-nek a varix újravérzés prevenciójában (83).

Irodalom:

1. **Kang JY.: Systematic review:** Geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004; 20/7:705-17.
2. **Goh KL.:** Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: An overview. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 2004; 19/3. Suppl.:S22-S25.
3. **ElSerag HB., Petersen NJ., Carter J., Graham DY., Richardson P., Genta RM., Rabeneck L.:** Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. **Gastroenterology** 2004; 126/7:1692-99.
4. **Penagini R., Allocca M., Cantu P., Mangano M., Savojardo D., Carmagnola S., Bianchi PA.:** Relationship between motor function of the proximal stomach and transient lower oesophageal sphincter relaxation after morphine. **Gut** 2004; 53/9: 1227-1231.
5. **Penagini R., Carmagnola S., Cantu P., Allocca M., Bianchi PA.:** Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology** 2004; 126/1:49-56.
6. **Kulig M., Nocon M., Vieth A., Leodolter A., Jaspersen D., Labenz J., MeyerSabellek W., Stolte M., Lind T., Malfertheiner P., Willich SN.:** Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. **J. Clin. Epidemiol.** 2004; 57/6:580-89.

7. **Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J.:** Lifestyle related risk in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. **Gut** 2004; 53/12:1730-35.
8. **ElSerag HB., Satia JA., Rabeneck L.:** Dietary intake and risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. **Gut** 2004; 54/1:11-17.
9. **ElSerag HB., Gilger M., Carter J., Genta RM., Rabeneck L.:** Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/5:806-12.
10. **Pace F., Porro GB.:** Gastroesophageal reflux disease: A typical spectrum disease (A new conceptual framework is not needed). **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/5:946-49.
11. **Labenz J., Jaspersen D., Kulig M., Leodolter A., Lind T., MeyerSabellek W., Stolte M., Vieth M., Willich S., Malfertheiner P.:** Risk factors for erosive esophagitis: A multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/9:1652-56.
12. **Martinek J., Benes M., Hucl T. et al.:** How do endoscopy positive and endoscopy negative gastroesophageal reflux diseases differ? Prospective evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) /Abstract/ **Gastroenterology** 2004; 126:A496.
13. **Gordon C., Kang JY., Neild PJ., Maxwell JD.:** Review article: The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004; 20/7:719-32.
14. **Lin M., Gerson LB., Lascar R., Davila M., Triadafilopoulos G.:** Features of gastroesophageal reflux disease in women. **Am. J. Gastroenterol.:** 2004; 99/8:1442-47.
15. **Miwa H., Minoo T., Hojo M., Yaginuma R., Nagahara A., Kawabe M., Ohkawa A., Asaoka D., Kurosawa A., Ohkusa T., Sato N.:** Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 2004; 20/Suppl 1:112-17.
16. **Fletcher J., Wirz A., Henry E., McColl KEL.:** Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: Evidence of short segment reflux. **Gut** 2004; 53/2:168-173.
17. **Peitz U., Kouznetsova I., Wex T., Gebert I., Vieth M., Roesner A., Hoffmann W., Malfertheiner P.:** TFF3 expression at the esophagogastric junction is increased in gastro-esophageal reflux disease (GERD). **Peptides** 2004; 25/5:771-77.
18. **Isomoto H., Saenko VA., Kanazawa Y., Nishi Y., Ohtsuru A., Inoue K., Akazawa Y., Takeshima F., Omagari K., Miyazaki M., Mizuta I., Murata I., Yamashita S., Kohno S.:** Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa B in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/4:589-597.

19. **Jenkins GJS., Harries K., Doak SH., Wilmes A., Griffiths AP., Baxter JN., Parry JM.:** The bile acid deoxycholic acid (DCA) at neutral pH activates NF-kappa B and induces IL-8 expression in oesophageal cells in vitro. **Carcinogenesis** 2004; 25/3:317-23.
20. **Hamoui N., Peters JH., Schneider S., Uchida K., Yang DY., Valboehmer D., Hagen JA., DeMeester SR., DeMeester TR., Danenberg K., Danenberg P.:** Increased acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease influences cyclooxygenase-2 gene expression in squamous epithelium of the lower esophagus. **Arch. Surg.** 2004; 139/7:712-717.
21. **Sontag SJ., O'Connell S., Miller TQ., Bernsen M., Seidel J.:** Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99:789-96.
22. **Öztürk Ö., Öztürk L., Özdoğan A., Öktem F., Pelin Z.:** Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. **Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology** 2004; 261/4:229-32.
23. **Berg S., Hoffstein V., Gislason T.:** Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. **Chest** 2004; 125/6:2101-2106.
24. **Koek GH., Vos R., Flamen P., Sifrim D., Lammert F., Vanbilloen B., Janssens J., Tack J.:** Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH, and Bilitec study. **Gut** 2004; 53/1:21-26.
25. **Johnson DA., Fennerty MB.:** Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology** 2004; 126/3:660-64.
26. **Dent J., Armstrong D., Delaney B., Moayyedi P., Talley NJ., Vakil N.:** Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. **Gut** 2004; 53/4 Suppl.:1-24.
27. **Fock KM., Talley N., Hunt R., Fass R., Nardurkar S., Lam SK., Goh KL, Sollano J.:** Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 2004; 19/4:357-67.
28. **Numans ME., Lau J., de Wit NJ., Bonis PA.:** Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastro-esophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. **Ann. Intern. Med.** 2004; 140:518-27.
29. **Williams RBH., Szczesniak MM., Maclean JC., Brake HM., Cole IE., Cook IJ.:** Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99:777-85.
30. **Tack J., Koek G., Dements I., Sifrim D., Janssens J.:** Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: Acid reflux, bile reflux, or both? **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/6:981-88.

31. **Shay S., Tutuian R., Sirfim D., Vela M., Wise J., Balaji N., Zhang X., Adhami T., Murray J., Peters J., Castell D.:** Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: A multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/6:1037-43.
32. **Balaji NS., Blom D., DeMeester, Peters JH.:** Redefining gastroesophageal reflux (GER) – Detection using multichannel intraluminal impedance in healthy volunteers. **Surg. Endoscopy Interv. Techn.** 2004; 17/9:1380-85.
33. **Sirfim D., Castell D., Dent J., Kahrilas PJ.:** Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. **Gut** 2004; 53/7:1024-31.
34. **Tutuian R. and Castell DO.:** Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: Studies using combined impedance-manometry. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.** 2004; 2:230-36.
35. **Tu CH., Lee YC., Wang HP., Wu MS., Chiu HM., Lin JT.:** Ambulatory esophageal pH monitoring by using a wireless system: A pilot study in Taiwan. **Hepato-Gastroenterol.** 2004; 51/60:1586-89.
36. **Tamhankar AP., Peters JH., Portale G., Hsieh CC., Hagen JA., Bremner CG., DeMeester TR.:** Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: New insights using multichannel intraluminal impedance technology. **J. Gastroint. Surgery** 2004; 8/7:890-97.
37. **Yeh RW., Gerson LB., Triadafilopoulos G.:** Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. **Dis. Esophagus** 2003; 16/3:193-98.
38. **Milkes D., Gerson LB., Triadafilopoulos G.:** Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/6:991-96.
39. **Achem SR.:** Acid inhibition in GERD – How much is enough? **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/6:997-99.
40. **Corley DA., Katz P., Wo JM., Stefan A., Patti M., Rothstein R., Edmundowicz S., Kline M., Mason R., Wolfe MM.:** Improvement of gastro-esophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. **Gastroenterology** 2003; 125:668-76.
41. **Talley NJ.:** What the physician needs to know for correct management of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 2004; 20/2 Suppl. 23-30.
42. **Jonaitis LV., Kiudelis G., Kupcinskas L.:** Characteristics of patients with erosive and nonerosive GERD in high-Helicobacter-pylori prevalence region. **Dis. Esophagus** 2004; 17/3:223-27.

43. **Wu JCY, Chan FKL., Ching JYL., Leung WK., Hui Y., Leong R., Chung SCS, Sung JYJ.:** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease. A double blind, placebo controlled, randomized trial. **Gut** 2004; 75/2:174-179.
44. **Peitz U., Raps S., Plein K., Leodolter A., Hotz J., Malfertheiner P.:** Long-term course of reflux symptoms following *Helicobacter pylori* eradication. **Dtsch. Med. Wschr.** 2004; 129/13:671-75.
45. **Harvey RF., Lane JA., Murray LJ., Harvey IM., Donovan JL., Nair P.:** Randomized controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. **Br. Med. J.** 2004; 328/7453: 1417-19.
46. **Richter JE.:** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. **Gut** 2004; 53/2:310-311. (Editorial).
47. **Kuipers EJ., Nelis GF., KlinkenbergKnol EC., Snel P., Godfain D., Kolkman JJ., Festen HPM., Dent J., Zeitoun P., Havu N., Lamm M., Walan A.:** Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. **Gut** 2004; 53/1:12-20.
48. **McColl KEL.:** *Helicobacter pylori* infection and long term proton pump inhibitor therapy. **Gut** 2004; 53/1:5-7.
49. **Sharma P.:** Review article: Prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004; 20/5.Suppl.:48-54.
50. **Brandt MG., Darling GE., Miller L.:** Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. **Canadian J.Surg.** 2004; 47/1:47-51.
51. **Lord RVN., Wickramasinghe K., Johansson JJ., DeMeester SR., Brabender J., DeMeester TR.:** Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy in an acquired epithelium with Barrett's-like features. **Surgery** 2004; 136/3:633-640.
52. **Peitz U., Vieth M., Pross M. Leodolter A., Malfertheiner P.:** Cardia-type metaplasia arising in the remnant esophagus after cardia resection. **Gastrointest. Endoscopy** 2004; 59/7:810-17.
53. **Westhoff BC., Weston A., Cherian R., Sharma P.:** Development of Barrett's esophagus six months after total gastrectomy. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/11:2271-77.
54. **Weston AP., Sharma P., Mathur S., Banerjee S., Jafri AK., Cherian R., McGregor D., Hassanein RS., Hall M.:** Risk stratification of Barrett's esophagus: Updated prospective multivariate analysis. **Am. J. Gastroenterol.** 2004; 99/9:1657-66.

55. **Gerson LB., Shetler K., Triadafilopoulos G.:** Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. **Gastroenterology** 2002; **123**:461-467.
56. **Dulai G., Jensen DM., Saad M. et al.:** Simultaneous screening for Barrett' and colorectal cancer /Abstract/. **Gastrointest. Endoscopy** 2004; **59**:AB259.
57. **DeVault KR., Ward EM., Wolfsen HC. Et al.:** Barrett's esophagus (BE) is common in older patients undergoing screening colonoscopy regardless of gastroesophageal reflux (GER) symptoms. /Abstract/. **Gastrointest. Endoscopy** 2004; **59**:AB111.
58. **Siersema PD., Yu S., Sahbaie P. et al.:** Colorectal neoplasia in veterans is aspirin/NSAIDs /Abstract/. **Gastrointest. Endoscopy** 2004; **59**:AB259
59. **Sarela AL., Verbeke CS., Pring C., Guillou PJ.:** Is symptom control the correct end point for proton pump inhibitor treatment in Barrett's oesophagus? **Gut** 2004; **53**/9: 1387-88. (letter).
60. **Sharma P.:** Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus. **Gastroenterology** 2004; **127**/4:1233-1238.
61. **Shaheen NJ., Inadomi JM., Overholt BF., Sharma P.:** What is the best management strategy for high grade dysplasia in Barrett's oesophagus? A cost effectiveness analysis. **Gut** 2004;**53**/12:1736-44.
62. **Giovannini M., Bories E., Pesenti C., Moutardier V., Monges G., Danisi C., Lelong B., Delpero JR.:** Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high-grade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients. **Endoscopy** 2004; **36**/9:782-87.
63. **Meining A., Ott R., Becker I., Hahn S., Mühlen J., Werner M., Höfler H., Classen M., Heldwein W., Rösch T.:** The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only – what is the clinical significance? **Gut** 2004; **53**/10:1402-07.
64. **Sharma P., McQuaid, K., Dent J., Fennerty MB., Samplier R., Spechler S., Cameron A., Corley D., Falk G., Goldblum J., Hunter J., Jankowski J., Lundell L., Reid B., Shaheen NJ., Sonnenberg A., Wang K., Weinstein W.:** A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago workshop. **Gastroenterology** 2004; **127**/1:310-330.
65. **Spechler SJ.:** What I do now to manage adenocarcinoma risk, and what I may be doing in 10 years' time. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004; **20**/5.Suppl. 105-110.
66. **Crew KD., Neugut AI.:** Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies **Seminars of Oncology** 2004; **31**/4:450-464. (Review)
67. **Solaymani-Dodoran M., Logan RFA, West J., Card T., Coupland C.:** Risk for oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. **Gut** 2004; **53**/8:1070-74.

68. **vanBlankenstein M., Bohmer CJM, Hop WC.:** The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus in an institutionalized population. **Eur. J. Gastroenterol.-Hepatol.** 2004; 16/9:903-909.
69. **Ye WM., Held M., Lagergren J., Engstrand L., Blot WJ., McLaughlin JK., Nyren O.:** Helicobacter pylori infection. **J. National Cancer Inst.** 2004; 96/5:388-96.
70. **Brown A., Shaheen NJ.:** Screening for upper gastrointestinal malignancies. **Seminars of Oncology** 2004; 31/4:487-497. (Review)
71. **Jankowski JA., Anderson M.:** Management of oesophageal adenocarcinoma – control of acid, bile and inflammation in intervention strategies for Barrett's oesophagus. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004;20/5.Suppl.:71-80.
72. **Reavis KM., Morris CD., Gopal DV., Hunter JG., Jobe BA.:** Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. **Ann. Surg.** 2004; 239/6:849-856.
73. **Jaiswal K., Tello V., Lopez-Guzman C., Nwariaku F., Anthony T., Sarosi GA.:** Bile salt exposure causes phosphatidylinositol-3-kinase-mediated proliferation in a Barrett's adenocarcinoma cell line. **Surgery** 2004; 136/2:160-168.
74. **Buskens CJ., Sivula A., vanRees BP., Haglund C., Offerhaus GJA., vanLanschoot JJB., Ristimaki A.:** Comparison of cyclooxygenase 2 expression in adenocarcinomas of the gastric cardia and distal oesophagus. **Gut** 2003; 52/12:1678-83.
75. **Driessen A., Nafteaux P., Lerut T., VanRaemdonck D., DeLeyen P., Filez L., Penninckx F., Geboes K., Ectors N.:** Identical cytokeratin expression pattern CK7+/CK20- in esophageal and cardiac cancer: etiopathological and clinical implications. **Modern Pathology** 2004; 17/1:49-55.
76. **Rusch VW.:** Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? **Seminars of Oncology** 2004; 31/4:444-449. (Review)
77. **Noel RJ., Putnam PE., Rothenberg ME.:** Eosinophilic esophagitis. **New Engl. J. Med. (Letter)** 2004; 351/9:940-41.
78. **Potter JW. et al.:** Eosinophilic esophagitis in adults.: An emerging problem with unique esophageal features. **Gastrointest. Endosc.** 2004; 59:355-61.
79. **Kaplan M., Mutlu EA., Jakate S., Bruninga K., Losurdo J., Losurdo J., Keshavarzian A.:** Endoscopy in eosinophilic esophagitis: „Feline” esophagus and perforation risk. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.** 2003;1:433-37.
80. **Ohlsson B., Ekberg O., Sundkvist G.:** Achalasia: A vagal disease. **Scand.J. Gastroenterol.** 2004; 39/6:527-30.
81. **Eckardt VF., Gockel I., Bernhard G.:** Pneumatic dilatation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. **Gut** 2004; 53/5:629-33.

82. **Hou MC. et al.:** Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. **Hepatology** 2004; **39**:747-53.
83. **Tripathi D., Lui HF., Helmy A., Dabos K., Forrest E., Stanley AJ., Jalan R., Redhead DN., Hayes PC.:** Randomized controlled trial of long term portographic follow up versus variceal band ligation following transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for preventing oesophageal variceal rebleeding. **Gut** 2004; **53**/3:431-37.