

Bile reflux in GERD: Pathophysiological mechanism, clinical relevance and therapeutic implications

Citation for published version (APA):

Koek, G. H. (2004). Bile reflux in GERD: Pathophysiological mechanism, clinical relevance and therapeutic implications. Maastricht University: Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2004

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Terugvloed (reflux) van maaginhoud naar de slokdarm (oesophagus) kan de oorzaak zijn van symptomen zoals zuurbranden, pijn op de borst, opboeren van zuur en van slokdarm slijmvlies beschadigingen zoals slokdarm ontsteking, slokdarm-vernauwingen, Barrett slijmvlies en slokdarm-tumoren. Het is vooral zuur met pepsine dat verantwoordelijk gesteld kan worden voor deze letsels en de klachten.

Gebleken is echter dat bij aandoeningen waarbij geen zuur meer geproduceerd wordt door de maag (achloorhydrie) en na verwijderen van de maag, slokdarmslijmvlies beschadigingen kunnen optreden die veroorzaakt worden door terugvloed van dunne darm inhoud (duodenaal vocht) naar de slokdarm.

De combinatie van maag en duodenum sappen speelt waarschijnlijk een versterkende rol bij de slijmvlies beschadiging, zoals die wordt gezien bij het Barrett slijmvlies.

Zoals zure reflux gemeten kan worden met een gevalideerde methode, de ambulante pH metrie, kan sinds ruim 10 jaar terugvloed van duodenum-inhoud gemeten worden met de Bilitec[®] methode. Het is een semi-kwantitatieve methode waarbij gebruik gemaakt wordt van het verschil in lichtabsorptie. De te meten vloeistof komt in een kleine sensor die bestaat uit een cubje met twee diodes die licht uitstralen van een bepaalde golflengte; 470 nm met een referentie frequentie van 565 nm. De in het duodenaal vocht aanwezige kleurstof bilirubine die met de galzouten door de lever wordt uitgescheiden heeft een absorptiespectrum van 470 nm. Het draagbare photodiode systeem zet licht om in een elektrisch signaal dat door de computer omgezet wordt waarna het verschil in absorptie berekend kan worden.

Deze methode is gevoelig voor vloeistoffen zoals koffie en voedsel dat eventueel in het meetcubje van twee mm kan komen waardoor de meting wordt verstoord en de meetwaarden niet meer juist geïnterpreteerd kunnen worden.

In dit proefschrift wordt de rol beschreven van duodenaal vocht, dat via de maag terugvloeit naar de slokdarm bij patiënten met gastro-oesophageale reflux ziekte (GERD).

In hoofdstuk 1 wordt in een literatuur overzicht de rol van maag en duodenum vloeistof ten aanzien van klachten en letsels beschreven. Zowel de typische als atypische klachtenpresentatie, het ontstaansmechanisme van reflux en de consequenties van zure- en duodenaal vocht reflux worden toegelicht. Na de beschrijving van de meest

gebruikte onderzoeksmethode, worden in het kort bestek de thans gangbare behandelingsvormen beschreven.

Het doel van het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, wordt toegelicht in hoofdstuk 2. Getracht wordt een antwoord te vinden op de volgende vragen: meet de Bilitec[®] exact de aanwezigheid van duodenaal vocht in de slokdarm? Welke dieet maatregelen zijn noodzakelijk bij het gebruik van de Bilitec[®] meting? Hoe moeten de resultaten van de Bilitec[®] meting geanalyseerd en geïnterpreteerd worden? Welke factoren zijn van invloed bij de reflux van duodenaalvocht naar de maag? Hoe wordt vloeistof uit de slokdarm verwijderd (geklaard)?

Draagt DGER bij aan het optreden van symptomen bij patiënten met GERD? Wat is de rol van DGER in relatie tot zure reflux bij het ontstaan van slokdarmletsels in patiënten met GERD? Speelt DGER een rol bij patiënten met GERD die onvoldoende reageren op zuur onderdrukkende therapie? Kan DGER beïnvloed worden door een motiliteit stimulerende behandeling?

Hoofdstuk 3 bevat de resultaten van een experimentele studie waarbij de mechanismen bestudeerd werden die waarschijnlijk een rol spelen bij reflux van duodenaal vocht naar de maag. Tien gezonde vrijwilligers kregen een gecombineerde drukmeting in de maag (antrum) en dunne darm met Bilitec[®] metingen in het antrum en duodenum.

De toediening van een vloeibare maaltijd vond plaats nadat de vrijwilligers vier uur nuchter waren of nadat twee migrerende motor complexen (MMC) opgetreden waren. Na de maaltijd werd in een deel van de studie vijf uur gemeten, of totdat een MMC optrad. In het andere deel van de studie kregen de vrijwilligers twee uur na de maaltijd erythromycine toegediend.

In de tijd voorafgaand aan de maaltijd hadden alle vrijwilligers korte perioden van terugvloed van duodenaal vocht naar de maag (DGR) voornamelijk gedurende MMC fase II. Gemiddeld 39 ± 28 na de maaltijd trad DGR op en dat was na gemiddeld 242 ± 23 minuten uit de maag verdwenen. De toediening van het prokineticum erythromycine verhoogde de antrale motiliteit en induceerde premature MMC fase III activiteit, waardoor duodenaal vocht uit de maag werd verwijderd. DGR is een normaal fysiologisch verschijnsel dat na de maaltijd optreedt. De toediening van erythromycine induceert een snellere DGR klaring uit de maag als gevolg van verhoogde antrale fasische contractiliteit, en is niet gerelateerd aan het optreden van een MMC fase III.

De mechanismen die aan de basis liggen van de slokdarm klaring voor duodenaal vocht en zure vloeistof worden besproken in hoofdstuk 4. De studie bestond uit twee onderdelen. Ten eerste de fase waarin na afsluiting van het duodenum en stimulatie met een vloeibare maaltijd duodenaal vocht werd afgezogen. En de tweede sessie waarbij zowel de opgezogen vloeistof alsook aangezuurd citroenzuur, beide gemengd met Tc^{99m} pertechnetaat ingespoten werd. De tien proefpersonen werden, na plaatsing van een pH en Bilitec[®] sonde 5 cm boven de onderste slokdarm sluitspier en een kleine katheter voorbij de bovenste slokdarmsfincter, onder de gamma camera gelegd. In bolussen van 5 ml werd de vloeistof via de katheter in de slokdarm gespoten; twee sessies waarbij speeksel werd afgezogen en twee sessies zonder afzuigen. De proefpersonen werden gevraagd om de 20 seconden te slikken. De proef werd zowel voor duodenaal vocht als zure vloeistof uitgevoerd. Volume klaring van de zure als duodenaal vocht waren gelijk onafhankelijk van speeksel aspiratie. De chemische klaring daarentegen was significant verlengd voor de zure vloeistof van 217 ± 15 seconden naar 324 ± 30 seconden tijdens speeksel aspiratie. Dit verschil werd niet gevonden bij de chemische klaring van het duodenaal vocht; de klaring was 131 ± 27 versus 176 ± 36 met afzuigen van speeksel. De chemische klaring van duodenaal vocht was significant sneller dan van de zure vloeistof. Speeksel speelt alleen een belangrijke rol bij de chemische klaring van zure vloeistof. De chemische klaring van een duodenaal vocht is sneller dan een zure vloeistof, maar de volume klaring voor beide vloeistoffen is overeenkomend en niet te beïnvloeden door speeksel.

In hoofdstuk 5 wordt de rol beschreven van diëtaire maatregelen tijdens het onderzoek met de Bilitec[®]. Door de constructie van de Bilitec[®] bestaat de mogelijkheid dat voedsel tussen het cupje raakt waardoor de meting gestoord kan worden. Diverse onderzoekers hebben dit probleem opgelost door voedingsbeperkingen te adviseren of perioden van het onderzoek na de maaltijd niet in de berekeningen op te nemen. In onze studie werden de resultaten vergeleken van het gebruik van vaste en vloeibare voeding. Twee groepen werden gerandomiseerd; 40 gezonde vrijwilligers die of normale of vloeibare voeding consumeerden en 211 patiënten met GERD. Er werd een gecombineerde Bilitec[®] en pH metrie uitgevoerd gedurende 24 uur. Bij de patiëntengroep die vast voedsel consumeerden traden significant meer maaltijdartefacten op (19%) ten opzichte van diegenen die vloeibare maaltijden consumeerden. Er werd een betere correlatie gevonden tussen pH metrie en Bilitec[®] metingen in de groep die vloeibare maaltijden gebruikte tijdens het onderzoek. Wij

adviseren vanuit dit onderzoek vloeibare maaltijden te gebruiken tijdens de 24 uur Bilitec[®] meting.

Een ander methodologisch aspect van de Bilitec[®] methode wordt in hoofdstuk 6 behandeld. In vitro observaties betreffende de Bilitec[®] meting suggereren dat in een zuur milieu een te lage absorptie waarde voor bilirubine wordt verkregen. Andere studies tonen dat het gebied boven het cut-off punt een adequatere kwantitatieve bepaling zou zijn om reflux van DC te meten.

Het doel van het onderzoek was om te bepalen of correctie voor de zuurtegraad in de slokdarm en het gebied boven de cut-off waarde tijdens de Bilitec[®] meting de correlatie van de pH meting en slokdarm letsels beïnvloedt.

Vierentachtig patiënten (46 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 46 ± 2.7 jaar werden onderzocht in verband met GERD. Na een gastroscopie werd een gecombineerde ambulante 24 uurs oesophageale pH en Bilitec[®] meting uitgevoerd. De computer software berekende het totale gebied boven de cut-off waarde 0.14, het percentage van de totale tijd gecorrigeerd voor bilirubine absorptie gebaseerd op literatuur data (voor $\text{pH} < 3.6$ factor 0.06 en voor $\text{pH} < 2.6$ factor 0.21). Endoscopisch onderzoek toonde slokdarmontsteking graad 1-2 en 3-4 bij respectievelijk 23 en 16 patiënten. Bij toenemende ernst van de slokdarmontsteking werd een toename van gemengde reflux aangetoond. Pathologische Bilitec[®] meting werd gevonden bij dezelfde 35 patiënten voor en na correctie en de correlatie tussen de pH-meting en het percentage galreflux was niet significant veranderd na correctie voor de zuurtegraad in de slokdarm. Correctie voor zuurtegraad in de slokdarm heeft slechts een beperkt effect op de resultaten van de ambulante Bilitec[®] meting. De correlatie van de Bilitec[®] met zure reflux en met oesophageale letsels verbetert niet door het gebied boven de cut-off waarde te nemen in plaats van het percentage van de tijd voor bilirubine absorptie.

Bij 50% van de patiënten met GERD worden slijmvlies letsels in de slokdarm gezien tijdens endoscopie hetgeen de suggestie wekt dat symptomen niet alleen gecorreleerd zijn aan de slokdarmontsteking. Bij patiënten met GERD treedt gemengde reflux van zuur en duodenaal vocht frequent op, maar het is niet duidelijk of de symptomen alleen veroorzaakt worden door zure reflux. Het doel van het onderzoek, dat in hoofdstuk 7 wordt beschreven, is om de relatie van zuur en DGER ten aanzien van symptomen te bepalen bij patiënten met GERD.

Na een endoscopie en slokdarm manometrie, werd bij 72 patiënten (37 vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 45 ± 2 jaar, een 24 uren ambulante pH en Bilitec[®] meting uitgevoerd. De patiënten werden geïnstrueerd de voor hen kenmerkende symptomen aan te geven door op de knop te drukken van het meetkastje. Voor elke symptoom episode werd de minimale pH en maximale bilirubine absorptie voor een 2 en 4 minuten interval berekend. Voor elke patiënt werd de symptoom index (SI) en "symptom association probability" (SAP) voor zuur en galreflux bepaald. Totaal werden er 544 symptoom episoden geregistreerd. Daarvan was 28% geassocieerd met zure reflux, 9% met DGER en 12% met gemengde reflux bij gebruik van het twee minuten interval. Geen significant verschil werd gevonden wanneer het vier minuten interval werd gebruikt. Een positieve SI voor zure reflux was aanwezig bij 21% van de patiënten en voor DGER bij 14%. Alle patiënten met een positieve SI voor DGER hadden ook een positieve SI voor zure reflux. Een positieve SAP voor zure reflux werd gevonden in 22% van de patiënten, voor DGER bij 7% van de patiënten en 10% voor gemengde reflux. Deze studie toont dat bij patiënten met GERD, symptoom episodes duidelijker gerelateerd zijn aan zure reflux dan aan DGER. DGER speelt dus geen belangrijke rol bij het ontstaan van de typische slokdarmsymptomen.

Studie resultaten van een grote groep van 422 patiënten met GERD worden beschreven in hoofdstuk 8. Bij deze patiënten werd een gecombineerde 24 uren pH meting en Bilitec[®] uitgevoerd nadat een gastroscopie en slokdarmmanometrie was verricht. Tevens werden patiënt specifieke gegevens verzameld, zoals roken, het gebruik van alcohol en demografische variabelen. In een univariaat analyse werden factoren bepaald die significant verschillend waren voor de verschillende groepen: reflux slokdarm ontsteking versus normale endoscopie, lage graad (Savary en Miller graad 1 en 2) versus hoge graad letsels (Savary en Miller graad 3 en 4) en slokdarmontsteking (graad 1-4 zonder Barrett slokdarm) versus Barrett slokdarm. Met deze significante variabelen werd met een multivariaat analyse gezocht naar onafhankelijke factoren.

In totaal werden 221 mannen en 201 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 46.8 ± 0.7 jaar. Bij 46% van de patiënten werd tijdens de endoscopie slokdarmontsteking vastgesteld; 36% had graad 1-2 en 10% had graad 3-4 slokdarmontsteking (7% Barrett slokdarm). De aanwezigheid van slokdarmontsteking was geassocieerd met de aanwezigheid van een hiatus hernia, een hogere body mass index en met DGER expositie van de slokdarm. De ernst van de slokdarmontsteking was geassocieerd met expositie van zuur en de aanwezigheid van een Barrett slokdarm was geassocieerd met het

mannelijk geslacht, de oesophageale expositie van zuur en DGER. Deze resultaten bevestigen de hypothese dat de oorzaak van oesophageale letsels in patiënten met GERD multifactorieel is; het mannelijk geslacht, de aanwezigheid van een hiatus hernia, een hoge body mass index en oesophageale expositie van zuur en DGER zijn de onafhankelijke factoren hiervoor.

In hoofdstuk 9 worden de karakteristieken van een groep patiënten met GERD beschreven die therapie resistent zijn aan proton pomp inhibitoren (PPIs). Ofschoon de meerderheid van de patiënten met GERD succesvol behandeld kunnen worden voor symptomen en slokdarmontstekingen met PPIs, blijft er een kleine groep patiënten over die klachten blijft houden. Bij de onderzochte groep werd een gecombineerde ambulante pH en Bilitec[®] meting uitgevoerd onder PPI behandeling om de rol van zure en DGER te bestuderen. In totaal werden 65 patiënten (32 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 44 ± 2 jaar geïncludeerd zonder Barrett slokdarm en met persisterend zuurbranden of regurgitatie tijdens standaard PPI behandeling.

Bij 33 patiënten (51%) persisteerde de slokdarmontsteking, zeven patiënten (11%) hadden alleen pathologische zure reflux, 25 (38%) alleen pathologische DGER en bij 17 (26%) werd een gemengde pathologische reflux aangetoond. Pathologische zure reflux onder PPI behandeling was positief bij slechts 37%. Met inbegrip van de Bilitec[®] meting liep de pathologische reflux op naar 75%. Patiënten met persisterende slokdarmontsteking hadden gelijke zure reflux maar significant hogere DGER in vergelijking met patiënten zonder slokdarmontsteking. De hoogste prevalentie van slokdarmontsteking werd gevonden in de groep patiënten met gemengde pathologische reflux. Met behulp van de symptoom score kon geen onderscheid gemaakt worden met betrekking tot een bepaald type reflux. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat met gecombineerde pH metrie en Bilitec[®] bij patiënten die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandeling voor GERD, bij 75% persisterende pathologische reflux aangetoond kan worden. Persisterende slokdarmontsteking bij deze patiëntengroep lijkt te berusten op de synergistische werking van zure reflux en DGER.

Medicamenteuze behandeling met PPIs van patiënten met GERD is, zoals boven beschreven, niet altijd succesvol met betrekking tot symptomen en oesophageale letsels. Andere behandel mogelijkheden worden voorgesteld zoals bijvoorbeeld met de GABA_B agonist baclofen dat een remmende werking heeft op het optreden van de kortstondige

ontspanning van de sluitspier van de onderkant van de slokdarm (transient lower esophagus sphincter relaxations (TLESRs)). De resultaten van de medicamenteuze interventie met baclofen worden beschreven in hoofdstuk 10. Tijdens deze studie werden patiënten geïncludeerd met persisterende DGER onder optimale PPI behandeling om het therapeutisch effect van baclofen te bestuderen.

Een subgroep van GERD patiënten met refractaire symptomen, tijdens de behandeling met PPIs, heeft DGER. Patiënten werden geselecteerd wanneer zij blijvende reflux klachten hadden met een normale pH meting en pathologische Bilitec[®] meting tijdens de PPI behandeling.

Bij alle patiënten werd een gastroscopie en reflux symptoom score aan het begin van de studie uitgevoerd. Baclofen 5 mg drie maal daags werd toegevoegd aan de PPI behandeling en verhoogd om de drie dagen met 5 mg totdat een onderhoudsbehandeling van drie maal daags 20mg was bereikt. De reflux symptoom vragenlijst, de ambulante pH meting en Bilitec[®] meting werden herhaald vier dagen na instelling op de maximum dosis. Zestien patiënten (11 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 46 ± 3 jaar met persisterende zuurbranden of regurgitatie, onder adequate PPI behandeling voor ten minste drie maanden, werden geïncludeerd. Vóór de behandeling werd bij zeven patiënten een slokdarmontsteking vastgesteld (vijf met graad 1, twee met graad 2, volgens de Savary en Miller classificatie) en bij alle patiënten werd een normale zuur expositie van de het onderste gedeelte van de slokdarm gevonden. Alle patiënten hadden pathologische DGER gemeten met de Bilitec[®] (gemiddeld 13.8% van de totale tijd). Na toevoeging van baclofen 20 mg drie maal daags, bleef de zuur expositie van de slokdarm normaal, maar was de DGER significant gedaald naar 6.1% van de totale tijd. Het aantal DGER episoden was verminderd en het aantal langdurige reflux episoden (>5 minuten) was significant afgenomen. De cumulatieve ernst voor 14 reflux symptomen daalde van 10.3 ± 1.7 naar 5.8 ± 1.3 ($p < 0.01$). Bijwerkingen waren mild; slechts vier patiënten hadden last van misselijkheid en duizeligheid. In de groep patiënten die onder PPI onderhouds behandeling met een klachten bleven houden verminderde de GABA_B receptor agonist baclofen de symptomen en de DGER.

GERD is een multifactoriële aandoening zoals onder andere blijkt uit de discussie van de in de thesis weergegeven onderzoeken (hoofdstuk 11). DGER speelt een rol bij het ontstaan en mogelijk onderhouden van slokdarmontsteking en Barrett slokdarm. Ofschoon de rol van de Bilitec[®] meting discutabel is, is het thans de enige ambulante methode om DGER aan te tonen.

De Bilitec[®] meting verdient een plaats in het diagnostisch instrumentarium voor patiënten met refractaire reflux ziekte en wordt het best uniform in referentie centra voor maag darm leverziekten uitgevoerd.