

Overvægt og gastroøsofageal refluks sygdom

Melina Capello^{1,2}, Anne Lund Krarup³, Peter Rask¹, Einar Pahle¹ & Michael F. Nielsen^{1,4}



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Mave-, Tarm- og Brystkirurgi, Regionshospitalet Viborg

2) Kirurgisk Afdeling A, Aalborg Universitetshospital

3) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Nordjylland

4) Department of Upper GI Surgery, Royal Infirmary of Edinburgh

Ugeskr Læger
2018;180:V06170444

Overvægt øger risikoen for gastroøsofageal refluks sygdom (GERD) [1, 2]. Mens prævalensen af GERD hos overvægtige er 37-72%, rapporteres refluks symptomer kun hos 10-20% blandt normalvægtige [3]. I Danmark udgør andelen af overvægtige med *body mass index* (BMI) over 30 kg/m² 13% af befolkningen, og incidensen er stigende [4]. Tilvæksten af svært overvægtige vil medføre et voksende behov for udredning og behandling af patienter med GERD. I denne artikel gennemgås patofysiologi hos samt udredning og behandling af overvægtige med GERD.

DEFINITION

GERD defineres som »en tilstand, hvor reflux forårsager besværlige symptomer og eller komplikationer« [5]. Symptomerne varierer fra helt milde til svært invaliderende. Livskvaliteten er påvist at blive påvirket allerede ved milde symptomer to gange ugentligt. Da der er effektiv behandling af få, bør selv patienter med mild sygdom tilbydes dette. I artiklen defineres overvægt som BMI på 25-30 kg/m². Fedme defineres som BMI > 30 kg/m².

SYMPTOMER

De hyppigste symptomer på GERD er halsbrand eller regurgitation af surt materiale til svælg eller mund. Derudover kan GERD give synkebesvær, kvalme og brystmerter, som ikke klinisk kan skelnes fra iskæmisk hjertesygdom. Dette kaldes *non-cardiac chest pain*, og patienter med disse symptomer bør udredes for hjertesygdom, før man overvejer, om der er tale om GERD. Blandt patienter, der er indlagt til observation for akut koronarsyndrom, som afkræftes, er GERD hyppigst årsagen til symptomerne [6]. Disse patienter bør tilbydes gastroscopi og evt. øsofagusfysiologi. Dysfagi anses for

at være et alarmsymptom, og patienter med dysfagi bør, uanset andre symptomer, udredes med gastroscopi for at udelukke en benign stenose, cancer eller eosinofil øsofagitis. En del patienter har ekstraøsofageale symptomer i form af hoste, hæshed og astma. Det er kontroversielt, om disse symptomer kan skyldes GERD, og det vil ikke blive behandlet i denne artikel [5]. Patienterne skal udredes af lungemedicinere og øre-næsehals-læger. Dette gælder i særlig grad svært overvægtige, eftersom overvægt øger risikoen for respiratoriske komplikationer.

PATOFYSIOLOGI VED GASTRØSOFAGEAL REFLUKSSYGDOM

Årsagen til GERD er tilbageløb af ventrikelindhold til spiserøret. Antirefluxmekanismen, som nedsætter dette tilbageløb, udgøres af den »interne« gastroøsofageale sfinkter, som består af den nedre øsofagussfinkter (LES) og slyngfibrene i ventriklen, den »eksterne« sfinkter, som består af crura diafragmatica og de frenikoøsofageale ligamenter, og den hiske vinkel. Gastroøsofageal reflux forårsager inflammation af slimhinden [7]. PH-værdien falder, og det anses for at være den mest betydende faktor for udvikling af GERD. Symptomerne udløses, når surt eller hyperosmolært maveindhold påvirker de sensoriske nerver direkte eller via udløst inflammation. Op til 58% af de svært overvægtige har GERD. 21% har refluksøsofagitis, og deres risiko for hiatushernie er tre gange større end normalvægtiges [8, 9]. Hos overvægtige svækkes anti-refluxmekanismerne i takt med stigende BMI pga. øget intraabdominalt tryk og hormonel påvirkning af sfinkter fra fedtvæv (**Figur 1**). Selv hos normalvægtige øger en moderat vægtstigning risikoen for reflux, og blandt overvægtige kan vægtstigning føre til forværring af symptomerne [2]. Vægttab nedsætter symptombyrden og risikoen for at få GERD betydeligt [2, 10].

UDREDNING AF PATIENTER MED GASTRØSOFAGEAL REFLUKSSYGDOM

Anamnese

Udredning af patienter med GERD bygger på en grundig anamnese med fokus på symptomerne og deres relation til indtag af måltider, foroverbøjning, fysisk aktivitet, sengeleje, livsstil og vægt. Hos de fleste patienter med milde til moderate symptomer er dette en suffi- cient udredning, og diagnosen kan stilles med stor sik-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Overvægt og fedme er associeret til gastroøsofageal refluks sygdom (GERD) via forskellige patofysiologiske mekanismer.
- ▶ Ved vurdering af patienter med refluks bør der være fokus på patientens vægt og behandlingen af evt. overvægt.
- ▶ Behandlingen af GERD hos patienter med højt BMI (> 35 kg/m²) er primært medicinsk. Hos svært overvægtige patienter er der stor risiko for recidiv af GERD efter laparoskopisk fundoplikation. Gastrisk bypasskirurgi bør overvejes ved reflux, som er refraktær for medicinsk behandling.

kerhed, hvis patienten responderer på medicinsk behandling [5].

Alarmsymptomer

Alarmsymptomer bør udløse udredning af patienterne efter gældende retningslinjer. Ved vægttab, hæmoptyse, dysfagi eller alder > 40 tilbydes der gastroskopi (mindst otte biopsier ved dysfagi obs. eosinofil øsofagitis) [11]. Patienter, der primært har brystmerter/retrorsternalt ubehag henvises til kardial udredning. Særligt hos yngre personer med rinitis eller atopisk sygdom bør man have eosinofil øsofagitis in mente, da nogle patienter har GERD-symptomer uden dysfagi [11].

Medicinsk behandlingsforsøg

Ved klassiske symptomer benyttes der præparater, som alle er påvist at have bedre effekt end placebo: antacida, alginsyre, barrieredannere, histamin type 2-receptoragonister (H2RA) og protonpumpeinhibitorer (PPI). Udredningsmæssigt er det dog oftest PPI, der vælges. Den diagnostiske gavn af en 14-dages PPI-kur er meget begrænset og bør kun accepteres, hvis patienten bliver symptomfri [12]. PPI-effekten kan komme gradvist i løbet af helt op til otte uger, og behandlingen bør derfor ikke opgives, før denne behandlingsvarighed er forsøgt [13]. Til gengæld bør PPI seponeres, hvis der ingen effekt er. Hos patienter, hvor PPI ingen effekt har, bør anden årsag overvejes. PPI er meget effektivt ved GERD og giver stort set altid en delvis effekt, hvori mod behandlingen ikke virker på funktionelle brystmerter, irriteret tyktarm eller forstoppelse.

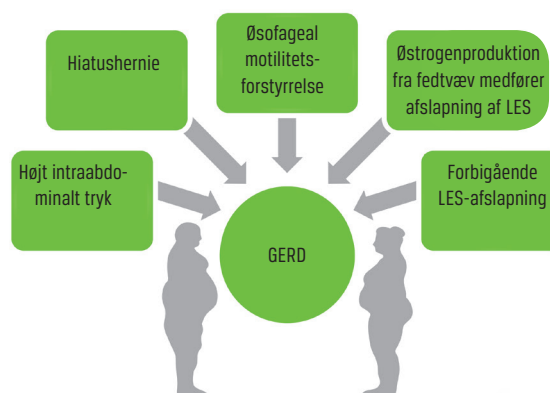
Gastroskopi

Patienter, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af medicinsk behandling i otte uger, bør tilbydes gastroskopi [14]. Gastroskopi i sig selv giver sjældent yderligere information, hvis diagnosen er GERD, men foretages for at udelukke anden patologi med lignende symptomer [14]. Yngre patienter kan ved gastroskopi have svære refluksgener uden påviselig patologi, mens der hos ældre kan ses svære øsofagitisforandringer, uden at det medfører symptomer på reflux [15]. Et større hiatushernie vil kunne være en væsentlig årsag til patientens refluksgener, mens et mindre hiatushernie næppe har klinisk betydning. Er gastroskopien normal, kan der ved stor symptombyrde henvises til yderligere udredning.

Øsofagusfysiologisk undersøgelse

Øsofagusfysiologisk undersøgelse er næste skridt, hvis patienten trods medicinsk behandling er plaget af symptomer [14]. Denne undersøgelse tilbydes bl.a. på Aalborg Universitetshospital, Regionshospitalet Viborg, Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Sjællands Universitetshospital, Køge og Hvidovre

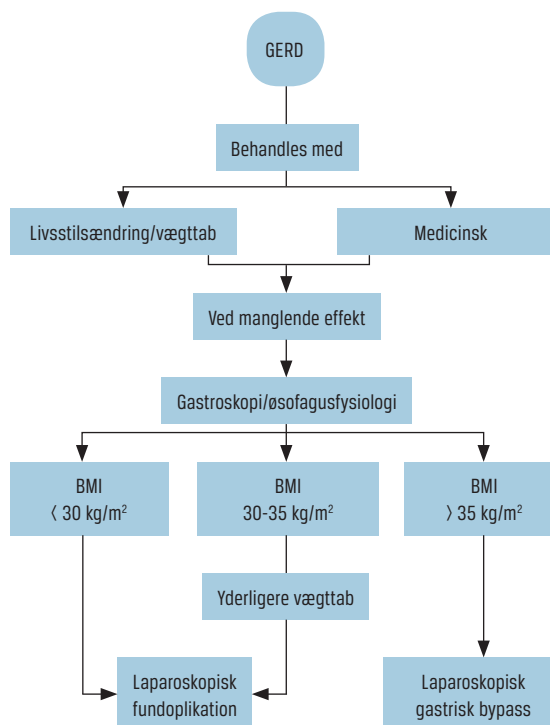
FIGUR 1



Årsager til gastroøsofageal refluks sygdom (GERD).
LES = den nedre øsofagussfinkter.

FIGUR 2

Udregning og behandling af overvægtige med symptomer på refluks.



BMI = body mass index; GERD = gastroøsofageal refluks sygdom.

Hospital. Her vil der som oftest blive lavet 24-timers-pH-måling i spiserøret under samtidig symptomregistrering og øsofagusmanometri. Ved disse undersøgelser opnås der information om diagnosen og sværhedsgraden, hvorefter videre behandling kan planlægges [14]. Derudover afsøges sjældne differentialdiagnoser (akalasi, øsofagus spasmer m.m.), hvilket kan have konsekvenser for både behandling og prognostisering af patienterne.

Andre undersøgelser

Hos overvægtige patienter med diabetes må man overveje, om GERD-symptomerne er forårsaget af anden sygdom, f.eks. gastroparese, og i så fald overveje udredning med ventrikelscintigrafi.

BEHANDLING AF GASTRØSOFAGEAL REFLUKSSYGDOM HOS OVERVÆGTIGE OG FEDE

Livsstilsfaktorer

Man bør tænke livsstilsfaktorer ind første gang en overvægtig patient henvender sig med refluks symptomer. Fra Nurses Health Study har vi god evidens for, at vægttab bedrer GERD-symptomerne og nedsætter sandsynligheden for at få GERD [2]. Derudover er der god evidens for, at GERD-symptombyrden øges, hvis man ikke får bremset patientens vægtøgning. Det vil ofte være nødvendigt at tilbyde medicinsk behandling samtidig med vægttab.

Selvom evidensen er sparsom, kan man forsøge med eleveret hovedgærde til natten og/eller undgå sene måltider ved natlige GERD-symptomer samt prøve, om det hjælper at nedsætte indtaget af alkohol, krydret mad og fed mad [13]. Der er modsatrettet evidens for effekten af rygestop.

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling er effektiv, og præparaterne findes i håndkøb. Ofte vil patienten selv have afprøvet antacida, alginatsyre eller barrierehæmmere [16]. Når de kontakter en læge, vil der være brug for det mest effektive præparat, og det er PPI, ofte i en kombination af PPI og et antacida/alginatsyre/barrieremiddel til behandling af gennembrudssymptomer [16].

Protonpumpeninhibitorer

For at virke optimalt skal PPI tages ca. 30 minutter før et måltid. Der er ikke evidens for at vælge en PPI frem for andre [17]. Hvis der ikke er effekt af PPI efter to uger, er der evidens for at fortsætte til otte fulde ugers behandling [13]. Der er svag evidens for, at man kan opnå lidt bedre effekt ved at dele dosis op i to portioner i døgnet, men ikke ved at fordoble dosis [14]. Hos patienter, som er PPI-intolerante (bivirkning f.eks. diarré), kan der bruges nedsat dosis PPI eller kortere kure af H2RA [13].

Histamin type 2-receptoragonister

H2RA er mindre effektivt end PPI, men mere effektivt end placebo. Der er hurtig taktyfylaksi, hvilket vanskeliggør brugen. Præparatet kan bruges i de få tilfælde, hvor en patient ikke tåler PPI [13].

Antacida, alginatsyre og barrieredannere

Foruden PPI-behandling vil mange patienter med GERD have behov for tillæg af antacida, alginatsyre el-

ler lignende ved gennembrudssymptomer. Disse præparater er alle bedre end placebo og vil oftest kunne bruges alene eller i kombination med PPI [18]. For antacida indtræder effekten straks, og det er det fortrukne præparat ved gennembrudssmerter. Alginatsyre laver en »skumprop« på maveindholdet, hvilket mindsker den postprandiale refluks. Præparatet skal tages forebyggende efter måltiderne. Barrieredannere lægger sig som en belægning i øsofagus og reducerer syrens påvirkning af slimhinden. Præparatet tages forebyggende kort efter et måltid. Ved recidiv af symptomerne trods omlægning af livsstil og behandling med PPI, bør der foretages yderligere udredning som beskrevet ovenfor. Først derefter overvejes kirurgi [14].

Kirurgisk behandling

Kirurgi bør overvejes, når vægttab og medicinske behandlingstiltag giver utilfredsstillende effekt, samt hvor 24-timers PH-måling har vist signifikant volumenrefluks [2]. Patienterne kan tilbydes laparoskopisk fundoplikation (**Figur 2**). Hos 93% af de normalvægtige har behandlingen en effekt på GERD [19], mens behandlingseffekten hos overvægtige er afhængig af BMI. Hos patienter med BMI < 35 kg/m² kan fundoplikation foretages uden væsentlig forøget risiko. Operationstiden er dog forlænget, og indgrebet er ledsaget af en større recidivfrekvens end hos normalvægtige [20]. For patienter med BMI > 35 kg/m² frarådes operation pga. dårligere resultater og øget risiko for komplikationer. Årsagen tilskrives intraabdominal fedme, hepatomegali og fedt omkring hiatus esophagei [21]. Mens risikoen for recidiv af et hiatushernie blandt overvægtige er 31%, er den hos normalvægtige kun 4,5% [22]. Patienterne bør derfor tilbydes operation efter klart definerede kriterier og vurderes i forhold til graden af overvægt.

Mens fundoplikation alene bruges til behandling af refluks symptomer, har laparoskopisk gastrisk bypass (LGB) også effekt på fedmerelaterede følgesygdomme. LGB nedsætter ventriklens syreproduktionen, og indgrebet ophæver den duodenogastriske refluksmekanisme. Det er dokumenteret i flere studier, hvor man har sammenlignet behandlingseffekten af LGB med effekten af fundoplikation. Der er i disse studier ikke påvist nogen forskel i komplikationsrate og effekt af handlingerne på GERD [23, 24].

Laparoskopisk sleeve-gastrektomi (LSG) er den hyppigste bariatriske operation. Gastrisk sleeve medfører et markant vægttab, og indgrebet burde derfor have en positiv effekt på GERD. LSG adskiller sig dog fra LGB på flere måder. LSG medfører en læsion af *sling fibres*. Derudover kan indgrebet forårsage skade på sfinkterapparatet og fremkalde en stenose af ventrikelrøret, hvilket øger trykket i ventriklen. De kliniske effekter af LSG er formentlig afhængige af en omhyggelig opera-

tionsteknik, men resultaterne fra de foreliggende studier på området giver ingen sikker afklaring [25].

Vægttab efter LGS er mindre udtalt end efter LGB, hvilket øger risikoen for GERD [26, 27]. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at overvægtige med GERD ikke behandles med LSG, men tilbydes LGB [28].

KONKLUSION

Overvægt disponerer til GERD. Vægttab bedrer symptombyrden. Medicinsk behandles der med antacida, alginatsyre, barriervedere, H2RA og PPI. Ved utilstrækkelig effekt foretages der gastroskopi og øsofagusfysiologiske undersøgelser. Man tilbyder laparoskopisk fundoplikation til patienter, der har GERD og BMI < 30 kg/m². Ved BMI > 35 kg/m² er LGB førstvalgsbehandling. LGB medfører et stort vedvarende vægttab og har ud over effekten på GERD også en positiv behandlingseffekt på de fedmerelaterede følgesygdomme. I Sundhedsstyrelsens seneste retningslinjer anbefaler man LGB hos svært overvægtige med GERD.

SUMMARY

Melina Capello, Anne Lund Krarup, Peter Rask, Einar Pahle & Michael F. Nielsen:

Overweight and gastro-oesophageal reflux disease
Ugeskr Læger 2018;180:Vo6170444

The increase in the prevalence of obesity is paralleled by an increase in gastro-oesophageal reflux disease (GERD), and several mechanisms link GERD and obesity, so weight loss is a cornerstone in the treatment of GERD. Sustained weight loss often requires surgery, and fundoplication is the first surgical choice among normal weight patients with reflux; however, reflux complications increase with increasing BMI. Therefore, patients with obesity and GERD should be treated with gastric bypass surgery. The aim of this article is to discuss the relationship between overweight and GERD and outline treatment options of this disease.

KORRESPONDANCE: Michael F. Nielsen. E-mail: nielsenm@post7.tele.dk

ANTAGET: 8. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Friedenberg F. Obesity and gastroesophageal reflux disease. Wiley-Blackwell 2012; 610-9.
2. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354: 2340-8.
3. Oor JE, Roks DJ, Ünlü C et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2016;211:250-67.
4. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil 2013. Sundhedsstyrelsen, 2014.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
6. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C et al. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:213-39.
7. Naik RD, Choksi YA, Vaezi MF. Impact of weight loss surgery on esophageal physiology. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11:801-9.
8. Thodiyil PA, Mattar SG, Schauer PR. Gastroesophageal reflux disease in the bariatric surgery patient. Springer New York, 2007:439-44.
9. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000; 232:515-29.
10. Khan A, Kim A, Sanossian C et al. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1627-38.
11. Krarup AL, Vyberg M, Ejstrup P. Eosinofil øsofagitis hos voksne. *Ugeskr Læger* 2014;176:V12130723.
12. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-21.
13. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-91.
14. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
15. Ronkainen J, Avo P, Storskrubb T et al. Gastro-esophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population – the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;23:1725-33.
16. Lødrup A, Reimer C, Bylzer P. Use of antacids, alginates and proton pump inhibitors: a survey of the general Danish population using an internet panel. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1044-50.
17. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452-8.
18. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P et al. World Gastroenterology Organization global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:467-78.
19. Bremner RM, Demeester TR, Crookes PF et al. The effect of symptoms and nonspecific motility abnormalities on outcomes of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1244-50.
20. Tekin K, Toydemir T, Yerdel MA. Is laparoscopic antireflux surgery safe and effective in obese patients? *Surg Endosc* 2012;26:86-95.
21. Morgenthal CB, Lin E, Shane MD et al. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? *Surg Endosc* 2007;21:1978-84.
22. Noccon M, Labenz J, Willich N. Lifestyle factors and symptoms of gastro-esophageal reflux – a population based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:169-74.
23. Patterson EJ, Davis DG, Khajanchee Y et al. Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication versus laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. *Surg Endosc* 2003;17:1561-5.
24. Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen SQ et al. Laparoscopic fundoplication compared with laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:139-43.
25. Rebecchi F, Allaix ME, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and morbidly obesity: to sleeve or not to sleeve? *World J Gastroenterol* 2017;23:2269.
26. Arman GA, Himpens J, Dhaenens J et al. Long-term (11+ years) outcomes in weight, patient satisfaction, comorbidities and gastro-esophageal reflux treatment after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1778-86.
27. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010;252:319-24.
28. National klinisk retningslinje for fedmekirurgi. Sundhedsstyrelsen, 2017:1-65.