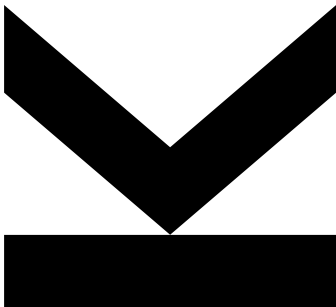


# **AUTOIMMUNGASTRITIS UND ENDOSKOPISCHE SUBMUKOSA DISSEKTION DES MAGENS**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von

**Sarah Kolenchery**

Angefertigt an der

**Medizinischen Fakultät  
JKU Linz**

**Ordensklinikum Linz**

**Gastroenterologie und  
Hepatologie**

Betreuer

**Prim. Univ. Prof. Dr.  
Rainer Schöfl**

Mitbetreuerin

**Dr. Clara Meierhofer**

März 2023

**JOHANNES KEPLER  
UNIVERSITÄT LINZ**

Altenberger Straße 69

4040 Linz, Österreich

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Eidesstattliche Erklärung .....	4
Zusammenfassung .....	5
Hintergrund .....	5
Methodik .....	5
Ergebnis .....	6
Conclusio .....	6
Abstract .....	7
Background .....	7
Material and methods .....	7
Results .....	8
Conclusion .....	8
Autoimmungastritis .....	9
Epidemiologie .....	9
Ätiologie .....	9
Pathogenese .....	9
Klinische Zeichen .....	10
Diagnostik .....	11
Histologie .....	11
Endoskopie .....	12
Serologie .....	13
Therapie .....	14
Komplikationen .....	15
Perniziöse Anämie .....	15
Assoziation mit Helicobacter pylori Infektionen .....	16
Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen .....	16
Autoimmungastritis und Autoimmunthyreoiditis .....	17
Autoimmungastritis und Diabetes mellitus .....	17
Tumore .....	18
Möglichkeiten der Resektion .....	20
Endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) .....	21
Indikationen .....	21
Durchführung .....	21
Endoskopische Beurteilung der Läsion .....	21
Vorbereitung und Sedierung .....	22

Identifizierung der Tumorgrenzen und Markierung .....	22
Lifting und Zirkumzision .....	22
Abtragung und histologische Aufbereitung .....	23
Kriterien einer kurativen Resektion .....	23
Nachbetreuung.....	23
Outcome .....	24
En bloc und R0 Resektion .....	24
Risiko für Lymphknotenmetastasen .....	24
Rezidivrate .....	25
ESD verglichen mit Operation .....	25
Komplikationen .....	27
Frühkomplikationen .....	27
Spätkomplikationen .....	28
Experimenteller Teil .....	29
Material und Methoden .....	29
Datenerfassung .....	29
Datenauswertung .....	30
Ergebnisse .....	30
ESD.....	30
Autoimmungastritis.....	34
Diskussion .....	39
ESD.....	39
Gesamterfolge .....	39
Lernkurve.....	40
Autoimmungastritis.....	41
ESD und Autoimmungastritis .....	42
Literaturverzeichnis .....	43
Abbildungsverzeichnis.....	45

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich und sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Sarah Kolenchey

---

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Die Autoimmungastritis (AIG) ist eine Erkrankung des Magens, welche mit der Bildung von Antikörpern gegen die Parietalzellen und gegen den Intrinsic Faktor einhergeht. Aufgrund der Antikörperreaktion gegen die Magenschleimhaut kommt es zu einer chronischen Entzündung, welche in weiterer Folge zu einer Atrophie der Schleimhaut führt. Diese Atrophie erhöht die Neigung, von einer intestinalen Metaplasie über die Dysplasie zu einem Magenkarzinom zu führen. Serologisch ist bei der Autoimmungastritis sehr häufig eine perniziöse Anämie, ein Eisenmangel und eine Hypergastrinämie nachweisbar. Für die Diagnosestellung sind die histologische Aufarbeitung der Magenschleimhaut, sowie der Nachweis von Antikörpern essenziell. Eine Autoimmungastritis ist oft mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunthyreopathien oder Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert.

Die meisten Dysplasien und ein Teil der Magenfrühkarzinome können kurativ mit der ESD entfernt werden. Wenn hierbei keine R0 Resektion gelingt, muss eine sekundäre Operation ergänzt werden. Zu den Komplikationen der ESD zählen Blutungen, Perforationen und Tumorrezidive.

## Methodik

Es wurden zwei PatientInnenkollektive erstellt. Für den Teil „Autoimmungastritis“ wurde ein Kollektiv von 58 PatientInnen mit Autoimmungastritis eingeschlossen, die im Zeitraum von 1. Jänner 2009 bis 31. Dezember 2021 im Ordensklinikum Linz auf der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie behandelt wurden.

Für das zweite Kollektiv der „ESD“ wurden 81 PatientInnen mit der Diagnose eines Magenfrühkarzinoms (Stadium T1a und T1b) eingeschlossen, die im Zeitraum von 1. Jänner 2009 bis 31. Dezember 2019 im Ordensklinikum Linz auf der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie mit einer endoskopischen Submukosa Dissektion im Magen behandelt wurden.

Die gewonnenen Daten wurden anhand von Mittelwert, absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und graphisch mit Balken- und Tortendiagrammen dargestellt.

Ziel der Arbeit ist es, die beiden PatientInnenkollektive mit der aktuellen Literatur zu vergleichen, sowie einen Zusammenhang zwischen ESD und Autoimmungastritis darzustellen. Zentrale Fragen sind hier: Wie viele Autoimmungastritis PatientInnen benötigten eine ESD bzw. wie viele ESD-PatientInnen waren Autoimmungastritis-PatientInnen?

## Ergebnis

29,3% (17 von 58) hatten einen Eisenmangel. Der Vitamin B12 Spiegel wurde bei 55 von 58 PatientInnen bestimmt, wovon 24 (43,6%) einen Mangel aufwiesen. Bei 7 PatientInnen wurden Intrinsic Faktor Antikörper und bei 32 PatientInnen Antiparietalzell-Antikörper bestimmt. Bei 3 von den 7 (42,9%) konnten Intrinsic Faktor Antikörper und bei 28 von den 32 (87,5%) Antiparietalzell-Antikörper nachgewiesen werden. 15,5% (9 von 58) der Autoimmungastritis-PatientInnen hatten eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Die Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto Typ kam mit 28,6% (16 von 56) und der Diabetes mellitus Typ 1 mit 3,6% (2 von 56) begleitend zur Autoimmungastritis vor. Bei 2 von 58 PatientInnen erfolgte keine weitere Autoimmundiagnostik. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate.

20,7% (12 von 58) der PatientInnen mit einer Autoimmungastritis haben in der Nachbeobachtungszeit von 2940 Monaten einen Tumor entwickelt, das entspricht im Durchschnitt einem Tumor in 20 Jahren Nachbeobachtungszeit. Neuroendokrine Tumore waren häufiger (10 von 12; ein neuroendokriner Tumor pro 24 Jahren Nachbeobachtungszeit) als Adenokarzinome (1 von 12; ein Adenokarzinom pro 245 Jahren Nachbeobachtungszeit). Von den 20,7% wurde die Hälfte der PatientInnen endoskopisch behandelt, wovon die ESD 16,7% und die EMR 83,3% ausmachte. Umgekehrt waren 2,5% (2 von 81) der ESD PatientInnen Autoimmungastritis-PatientInnen.

91,4% (74 von 81) der ESD-PatientInnen wurden en bloc reseziert. Nicht in einem Stück entfernt wurden 2,5% (2 von 81). Die R0 Resektionsrate betrug 69,1% (56 von 81) und die R1 Resektionsrate 18,5% (15 von 81). 64,2% (52 von 81) wurden kurativ entsprechend den Kurationskriterien reseziert, 28,4% (23 von 81) nicht kurativ. Schwere Blutungen traten bei 3,7% (3 von 81) auf. Bei 6,2% (5 von 81) trat eine Perforation auf.

## Conclusio

Autoimmungastritis-PatientInnen waren zum Großteil symptomatisch. Unter den symptomatischen PatientInnen waren dyspeptische Beschwerden am häufigsten. Weniger als ein Viertel der Autoimmungastritis-PatientInnen hatte eine *Helicobacter* Infektion. Die häufigste begleitende Autoimmunerkrankung war die Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto Typ. Etwa ein Fünftel der Autoimmungastritis-PatientInnen entwickelte einen Tumor, meist einen NET, welcher hauptsächlich endoskopisch mit einer EMR, seltener mit einer ESD behandelt wurde.

Im Verlauf der 12 Jahre, in denen die ESD im Ordensklinikum durchgeführt wird, haben die R0 Resektionsrate, en bloc Resektionsrate und die kurative Resektionsrate bei der Durchführung der ESD im Ordensklinikum Linz zugenommen und sind mit anderen Studien vergleichbar. Blutungen und Perforationen lagen prozentuell über dem Anteil, der in der Literatur beschrieben wurde.

# Abstract

## Background

The autoimmune gastritis is a disease of the stomach and is characterized with the production of parietalcell antibodies and intrinsic factor antibodies. This immune reaction results in a chronic inflammation, which can lead to an atrophy of the mucosa. Further it can result in an intestinal metaplasia or cancer. Serological there is often an iron or vitamin B12 deficiency, as well as a hypergastrinemia. To diagnose the autoimmune gastritis the histology and the proof of the antibodies is essential. Often the autoimmune gastritis is accompanied by other autoimmune diseases such as autoimmune thyroiditis or diabetes mellitus type 1.

Most of the dysplasia and a part of the gastric cancers can be removed endoscopically by submucosal dissection. After a non-curative resection an operation is necessary. Bleeding, perforation and tumor recurrence are complications of the endoscopic mucosal dissection.

## Material and methods

Two groups of patients were included. For the part “autoimmune gastritis” 58 patients with autoimmune gastritis, which were treated in the convent hospital in Linz (department of hepatology and gastroenterology) between january 1<sup>st</sup> 2009 and december 31<sup>st</sup> 2021, were included.

For the part “endoscopic submucosal dissection” 81 patients with gastric cancer, which were treated with an ESD in the convent hospital in Linz (department of hepatology and gastroenterology) between january 1<sup>st</sup> 2009 and december 31<sup>st</sup> 2019 were included. Female as well as men, 10 years up were included in the study.

The aim of the master thesis is not only to compare the results of the patients of the convent hospital in Linz with the latest literature but also to describe the correlation between autoimmune gastritis and endoscopic submucosal dissection. Main questions are: How many patients getting an ESD are autoimmune gastritis patients and how many autoimmune gastritis patients were treated with an ESD?

The results were described with the arithmetic mean and the absolute and relative frequency. Furthermore, the results were graphically portrayed with pie charts and bar charts.

## Results

Iron deficiency could be proved to 29,3% (17 of 58) of the patients. Vitamin B12 was analysed in 55 of the 58 patients, where 43,6% (24 of 55) had a vitamin B12 deficiency. Intrinsic factor antibodies were examined in 7 and parietalcell antibodies in 32 of the 58 patients. 42,9% (3 of 7) had intrinsic factor and 87,5% (28 of 32) parietalcell antibodies. 15,5% (16 of 58) of the autoimmune gastritis patient were accompanied by a helicobacter pylori infection, 28,6% (16 of 56) by an autoimmune thyroiditis and 3,6% (2 of 56) by a diabetes mellitus type 1. 2 of the 58 patients did not get further autoimmune diagnostic. The mean observation time was 51 months. All the patients together were observed for 2940 months.

In the observation time of 2940 months a tumor occurred in 20,7% (12 of 58) of the patients with an autoimmune gastritis. Neuroendocrine carcinomas were more frequent (10 of 12; One neuroendocrine Tumor in the observation time of 24 years) than adenocarcinoma (1 of 12; One adenocarcinoma in 245 years of observation time). Half of the 20,7% was treated endoscopic. 83,3% of the endoscopically treated patients had an endoscopic mucosal resection and 16,7% had an endoscopic submucosal dissection. 2,5% (2 of 81) of the patients treated with ESD had an autoimmune gastritis.

91,4% (74 of 81) of the patients treated with ESD had an en bloc resection, 2,5% (2 of 81) were not en bloc resected. The R0 resection rate was 69,1% (56 of 81) and the R1 resection rate 18,5% (15 of 81). 64,2% (52 of 81) were curative resected, 28,4% (23 of 81) non curative. Heavy bleedings occurred in 3,7% (3 of 81). 6,2% (5 of 81) had a perforation.

## Conclusion

The majority of the autoimmune gastritis patients was symptomatic. Dyspepsia was the most frequent symptom which occurred with autoimmune gastritis. Less than a quarter of the patients with autoimmune gastritis had an infection with helicobacter pylori. The most frequent autoimmune disease occurring with the autoimmune gastritis was the hashimoto thyroiditis. A fifth of the autoimmune gastritis patients developed a tumor, mostly a NET, which was mainly treated endoscopically with an EMR, less frequent with an ESD.

In 12 years of execution of endoscopic submucosal dissection in the convent hospital Linz the R0 resection rate, as well as the en bloc and curative resection rate had increased and are equal to other studies. Bleedings and perforations were above the percentage described in the literature.



Die Arbeit gliedert sich in einen theoretischen und explorativen Teil. Der theoretische Teil umfasst eine Literaturrecherche und Übersicht zum Thema Autoimmungastritis und endoskopische Submukosa Dissektion. Die Daten aus dem explorativen Teil wurden retrospektiv aus den elektronischen Krankenakten des Ordensklinikums Linz erhoben.

## Autoimmungastritis

### Epidemiologie

Die Prävalenz der Autoimmungastritis liegt bei zirka 2% und ist in der weißen Bevölkerung und bei Frauen häufiger (1). Zudem hat sie in der älteren Population und bei Personen mit einer *Helicobacter pylori* Infektion eine höhere Prävalenz (2).

Die Autoimmungastritis ist oft unterdiagnostiziert, da sie meist asymptomatisch oder mit unspezifischen, eher leichten dyspeptischen Beschwerden verläuft und eine perniziöse Anämie als laborchemisch fassbares Zeichen erst im fortgeschrittenen Stadium evident wird (3).

### Ätiologie

Die Autoimmungastritis gehört zur Gruppe der Autoimmunerkrankungen und ist durch eine Dysregulation im Immunsystem gekennzeichnet. Es liegt ein Verlust der Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenen Antigenen vor (4).

Die exakte Ätiologie ist aber unklar, es scheint, dass die Kombination von Umweltfaktoren und personenbezogenen Faktoren eine Rolle spielt, z.B.: *Helicobacter pylori*, Genetik oder andere Autoimmunerkrankungen (4).

### Pathogenese

Die Autoimmungastritis ist eine chronische Entzündung, welche vor allem Corpus und Fundus des Magens betrifft. Sie ist durch die Bildung von Antiparietalzell-Antikörpern und Intrinsic Faktor Antikörpern gekennzeichnet (4).

Durch die CD4+T-Zell-vermittelte Immunreaktion kommt es zur Zerstörung der Parietalzellen und der Hauptzellen. Diese chronische Entzündung führt in weiterer Folge zu einer Atrophie der

Magenschleimhaut mit intestinaler Metaplasie, zur Hypertrophie von ECL-Zellen oder zu Dysplasien der Epithelzellen (1).

Die Parietalzellen produzieren Salzsäure und Intrinsic Faktor. Der Säuregehalt im Magen wird einerseits mit der Salzsäureproduktion durch die  $H^+/K^+$ -ATPase in den Parietalzellen, andererseits durch das Gastrin in den G-Zellen des Magenantrums reguliert. Sinkt der Säuregehalt im Magen, kommt es zu einer vermehrten Produktion von Gastrin. Auch die enterochromaffinen Zellen (ECL Zellen) des Magenfundus und Magenkorpus können die Produktion der Magensäure steigern, indem sie Histamin ausschütten (1).

Werden die Parietalzellen zerstört, kommt es zu einer verminderten Salzsäurebildung (Hypochlorhydrie). Der verminderte Salzsäuregehalt im Magen regt die G-Zellen an, welche in Folge vermehrt Gastrin produzieren und somit zu einer Hypergastrinämie und Hyperplasie der Zellen führt. Zusätzlich kommt es zu einer Pseudohypertrophie der Parietalzellen und zu einer Hyperplasie der ECL Zellen (4).

Der Intrinsic Faktor ist für die Absorption von Vitamin B12 im Ileum notwendig. Ein Vitamin B12 Mangel, einerseits durch die verminderte Bildung von Intrinsic Faktor in den destruierten Parietalzellen und andererseits durch die Blockade des Rezeptors für Vitamin B12 durch die Antikörper am Intrinsic Faktor und an der Resorptionsstelle, führt bei entsprechender Ausprägung zu einer perniziösen Anämie (1).

Die Hypochlorhydrie beeinträchtigt außerdem die Aufnahme von anorganischem Eisen, was sich laborchemisch oft als Eisenmangel mit niedrigem Ferritin und Transferrinsättigung zeigt (1). Außerdem wird die Kalzium- und Magnesiumaufnahme reduziert. (5)

## Klinische Zeichen

Der Großteil der PatientInnen mit einer Autoimmungastritis hat keine Symptome, weshalb die Diagnose oft zufällig gestellt wird. Bei sehr lang andauernder Autoimmungastritis können sich die PatientInnen mit Symptomen eines Vitamin B12 Mangels präsentieren. Diese wären beispielweise Blässe, Schwäche, periphere Neuropathie oder eine funikuläre Myelose. Zudem können auch Symptome eines Eisenmangels oder gastrische Beschwerden wie Dyspepsie auftreten (1).

Im Labor zeigt sich bei den PatientInnen oft eine mikrozytäre Anämie im Rahmen eines Eisenmangels, durch die Hypochlorhydrie. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es durch den progressiven Parietalzellverlust zu einer makrozytären, hyperchromen Anämie, bedingt durch den Vitamin B12 Mangel beziehungsweise einem Mischbild der beiden Anämieformen (3).

## Diagnostik

Für die Diagnosestellung der Autoimmungastritis ist nicht nur die Histologie durch endoskopische Biopsien, sondern auch die Serologie mit dem Nachweis der Antikörper wichtig (1).

## Histologie

Die Schleimhautbiopsie wird endoskopisch aus Antrum, Korpus und zusätzlich Fundus des Magens entnommen (6).

Histologisch zeigt sich die Schleimhaut des Antrums normal, die des Korpus atroph und entzündlich verändert (1).

Für die Diagnose der Autoimmungastritis sollen zumindest zwei Proben aus dem Antrum und zwei aus dem Korpus zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden. Zudem sollen andere fokale Läsionen wie zum Beispiel Polypen, erhabene oder atrophe Areale oder Ulcera biopsiert werden (3, 2).

Die Histologie ist unterschiedlich, je nachdem ob sich der/die PatientIn zum Zeitpunkt der Biopsie in der frühen, floriden (akute Phase, in der die Symptome am stärksten ausgeprägt sind (7)) oder in der späten Phase befindet (1).

In der frühen Phase zeigt die Schleimhaut vor allem basal in der Lamina propria diffuse entzündliche Veränderungen. Im entzündlichen Infiltrat befinden sich vorwiegend Plasmazellen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen. In der frühen Phase können bereits epitheliale Metaplasien vorliegen. Die Atrophie der Schleimhaut kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und residuale Parietalzellen beinhalten, welche durch das übermäßige Gastrin hypertroph sein können. Schleimhautdrüsen-Pseudopolypen, welche Hauptzellen und andere Zellen der Schleimhaut beinhalten, entstehen ebenfalls durch die Hypergastrinämie (1).

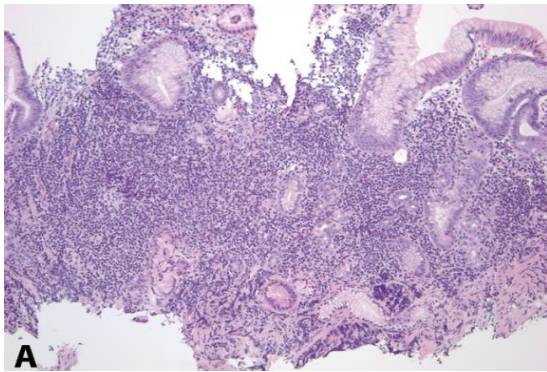


Abbildung 1 lymphoplasmatische Entzündung vorwiegend basal (1)

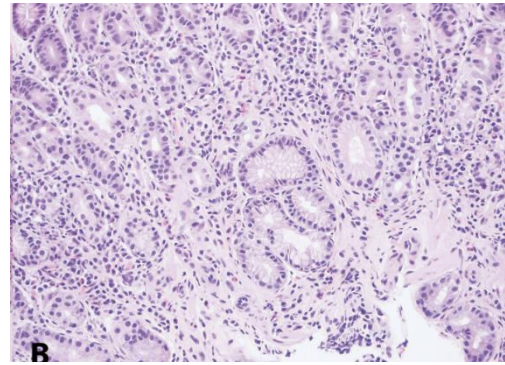


Abbildung 2 mukosale Metaplasie (1)

In der floriden Phase ist die intestinale Metaplasie sehr prominent und die ECL-Zellen beginnen zu proliferieren. Schleimhautdrüsenverluste (Atrophie), ECL Zell Hyperplasie, intestinale Metaplasie und reduzierte Entzündungszeichen treten histologisch im Spätstadium auf (1).

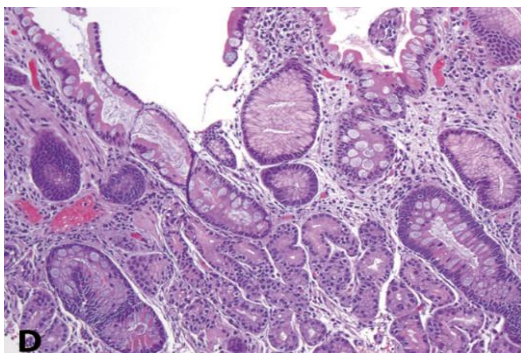


Abbildung 3 intestinale Metaplasie (1)

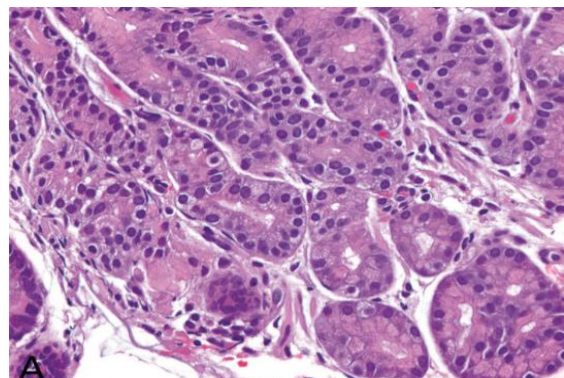


Abbildung 4 ECL Zell Hyperplasie (1)

## Endoskopie

Die häufigsten Läsionen in der Endoskopie bei PatientInnen mit Autoimmungastritis sind hyperplastische Polypen. Diese kommen bei 10% bis 40% der PatientInnen vor und können multipel und schon in frühen Stadien auftreten. (1)

Makroskopisch ist die Magenschleimhaut dünner und die Gefäße der Submukosa sind deutlicher sichtbar als bei normaler Schleimhaut. Die Schleimhaut erscheint unregelmäßig abgeflacht und erzeugt einen pseudopolypoiden Charakter durch die normale Schleimhaut an manchen Stellen und die atrophe Schleimhaut an vielen anderen Stellen. Mehrere Biopsien sollen deshalb aus verschiedenen Bereichen der Schleimhaut entnommen werden. (8)

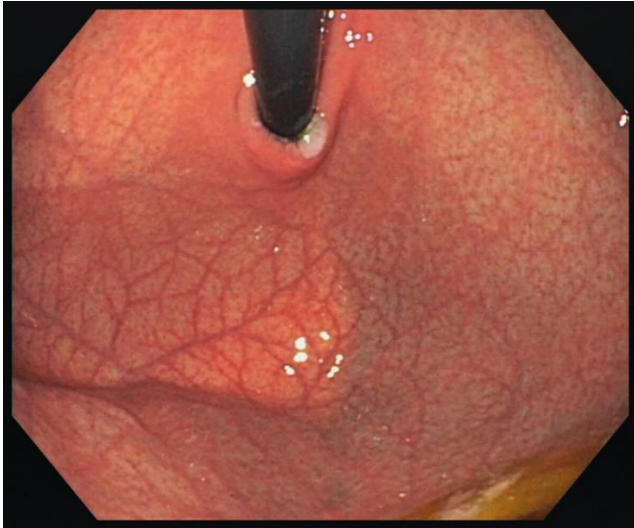


Abbildung 5 Fundus: chronisch atrophe Typ A Gastritis (6)

## Serologie

Typischerweise findet man bei der Autoimmungastritis Autoantikörper gegen den Intrinsic Faktor und gegen die Parietalzellen.

### *Parietalzellantikörper*

Antikörper, die gegen die Parietalzellen gerichtet sind, kommen bei zirka 80% bis 90% der PatientInnen mit Autoimmungastritis vor, vor allem in den frühen Stadien. Diese richten sich gegen die  $H^+/K^+$ -ATPase. Im Verlauf nimmt die Menge der Parietalzellantikörper aufgrund der vermehrten Atrophie und dem Verlust der Parietalzellen ab. Bei PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen können die Parietalzellantikörper auch zur Prädiktion einer Autoimmungastritis dienen, da diese bereits im subklinischen Stadium im Serum nachweisbar sind (9).

Parietalzellantikörper sind sensitivere Serum Biomarker als Intrinsic Faktor Antikörper (10).

Der Spiegel der Parietalzellantikörper und das Ausmaß der Hypergastrinämie korrelieren mit der Intensität der Entzündung in der Schleimhaut (3).

### *Intrinsic Faktor Antikörper*

Intrinsic Faktor Antikörper können sowohl im Serum als auch im Magensaft bei 30% bis 50% der PatientInnen mit Autoimmungastritis nachgewiesen werden (9).

Der Serumspiegel der Intrinsic Faktor Antikörper korreliert mit dem Ausmaß der mukosalen Atrophie (3).

### *Pepsinogen I/ Pepsinogen II Ratio*

Durch den Verlust der Haupt- und Nebenzellen in der Schleimhaut kommt es zu einer Verminderung an Pepsinogen I (Pg I). Der Pepsinogen II (Pg II) Spiegel verändert sich hingegen nicht signifikant, da es hauptsächlich im Antrum des Magens und im Duodenum produziert wird (3,8).

Folglich ergibt sich dadurch eine verminderte Pg I /Pg II Ratio und die bereits erwähnte Hypergastrinämie (3). Diese drei Marker könnten zum nichtinvasiven Vorscreening von Risikomägen vor Endoskopie in der Karzinomvorsorge verwendet werden.

### Therapie

Eine begleitende *Helicobacter pylori* Infektion soll behandelt werden. Zur Eradikation des Bakteriums wird als First line Therapie eine kombinierte 4-fach Therapie (Protonenpumpeninhibitoren in Standarddosis 2x1 + Clarithromycin 2x500 mg + Amoxicillin 2x1g + Metronidazol 2x500 mg) verwendet. Alternativ gibt es eine Bismut-haltige 4-fach-Therapie bei Penicillinallergie (11).

In einer Metaanalyse von Yan-Jun Kong und seinen Kollegen wurde gezeigt, dass eine Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori* den Grad der Atrophie im Corpus und im Antrum sowie die intestinale Metaplasie im Antrum verbessert (12).

In zwei weiteren Metanalysen wurde schließlich bestätigt, dass das Risiko für ein Magenkarzinom nach einer *Helicobacter pylori* Eradikation signifikant reduziert werden kann. Das Risiko für die chronisch atrophe Gastritis oder die intestinale Metaplasie ist jedoch nicht geringer, weil ein „point of no return“ bereits überschritten gewesen sein dürfte (13, 14).

Aufgrund des erhöhten Karzinom- und NET-Risikos soll präventiv eine regelmäßige endoskopische Überwachung erfolgen (10). Leitliniengemäß soll die endoskopische Kontrolle alle 3 Jahre erfolgen, um eine epitheliale Dysplasie, neuroendokrine Tumore und Adenokarzinome des Magens frühzeitig zu erkennen (1).

Liegt ein Vitamin B12 Mangel oder Eisenmangel vor, soll eine parenterale Substitution erfolgen, da hier eine orale Gabe nichts nützt (10, 15).

## Komplikationen

### Perniziöse Anämie

Die Autoimmungastritis ist eine häufige Ursache für einen Vitamin B12 Mangel. Weitere Ursachen sind eine verminderte Vitamin B12 Aufnahme über die Nahrung zum Beispiel bei veganer und streng vegetarischer Ernährung, Magenoperationen wie partielle oder totale Gastroektomien, bestimmte bariatrische Operationen, Kurzdarmsyndrom, Resektion oder Erkrankungen des terminalen Ileums, chronische Pankreasinsuffizienz, chronische Pankreatitis und Medikamente wie zum Beispiel Protonenpumpenhemmer, Metformin oder NO (16).

Durch Autoantikörper gegen die Parietalzellen oder direkt gegen den Intrinsic Faktor kommt es zu einem Mangel an Intrinsic Faktor, welcher für die Aufnahme von Vitamin B12 notwendig ist. Die Symptome der PatientInnen mit einer perniziösen Anämie sind vielfältig und reichen von Fatigue, Blässe, Parästhesien, Inkontinenz zu Psychosen und genereller Schwäche. Therapiert wird die Erkrankung durch die parenterale Substitution mit Vitamin B12 (17).

### *Funikuläre Myelose*

Eine neurologische Komplikation, die durch den Vitamin B12 Mangel entstehen kann, ist die funikuläre Myelose.

Vitamin B12 spielt eine wichtige Rolle in der Bildung von fetthaltigen Myelinscheiden. Bei der funikulären Myelose kommt es zu einer Schädigung des Myelins und damit zu einer Degeneration der Nervenfasern des Hinterstrangs und Seitenstrangs im Rückenmark (16).

Klinisch präsentiert sich die funikuläre Myelose vor allem durch sensorische Defizite, Parästhesien, Schwäche, Ataxie und Gangstörungen. Bei Nichtbehandlung können bei schweren Verläufen auch Spastik und Paraplegie auftreten (16).

Die funikuläre Myelose wird mit einer Vitamin B12 Supplementierung intravenös beziehungsweise längerfristig intramuskulär behandelt. Nur 14% der PatientInnen sind nach der Behandlung neurologisch komplett beschwerdefrei (16).



## Assoziation mit *Helicobacter pylori* Infektionen

Im Gegensatz zu der Korpus- und Fundus-dominanten Autoimmungastritis ist die Typ B Gastritis (*Helicobacter* Gastritis) hauptsächlich im Antrum lokalisiert. Bei 20% bis 30% der PatientInnen mit *Helicobacter pylori* Infektion können Parietalzell-Antikörper nachgewiesen werden und auch Antikörper gegen *Helicobacter pylori* werden gehäuft bei PatientInnen mit Autoimmungastritis gefunden. Es besteht somit ein möglicher Zusammenhang zwischen Typ A und Typ B Gastritis (9).

*Helicobacter pylori* Infektionen können eine Autoimmungastritis durch molekulare Mimikry und/oder Epitop Spreading induzieren. Es liegt eine Homologie zwischen der  $\beta$  Subunit der *Helicobacter* Urease und der  $\beta$  Subunit der gastrische ATPase vor. Die Reaktion der Th1 Zellen gegen die Peptide des *Helicobacter* führt durch eine Kreuzreaktion gegen die  $H^+/K^+$ -ATPase auch zu einem inflammatorischen Prozess gegen die Parietalzellen. Obwohl eine histologische Heilung nach einer Eradikation bei *Helicobacter*-Infektionen beschrieben ist, ist der direkte Zusammenhang zwischen einer Autoimmungastritis und einer *Helicobacter*-Infektion umstritten (9). Möglicherweise ist manche Autoimmungastritis Folge einer lange dauernden *Helicobacter pylori* Infektion eines genetisch disponierten Menschen, bei der sich der *Helicobacter pylori* durch die schwere und sich weit nach proximal ausdehnenden Atrophie nicht mehr direkt nachweisen lässt (18, 19).

## Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen

Oft bestehen neben der Autoimmungastritis noch weitere Autoimmunerkrankungen, welche andere endokrine Organe betreffen. Dies wird als autoimmunes polyglanduläres Syndrom bezeichnet. Daher sollen alle PatientInnen mit einer Autoimmungastritis auf andere Autoimmunerkrankungen gescreent werden (4).

Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison, Myasthenia gravis, Vitiligo und erosiver oraler Lichen planus sind Beispiele, die oft mit Autoimmungastritis assoziiert sind (4).



## Autoimmungastritis und Autoimmunthyreoiditis

Die Autoimmunthyreoiditis ist am häufigsten mit einer Autoimmungastritis assoziiert. 40 % der PatientInnen mit einer Autoimmungastritis haben eine Hashimoto Thyreoiditis. In den 1960er Jahren ist die Assoziation der Autoimmungastritis mit der Autoimmunthyreoiditis als thyreogastrisches Syndrom beschrieben worden. Heute ist es Teil des polyglandulären Syndroms Typ IIIb, bei dem die Autoimmunthyreoiditis die Haupterkrankung darstellt (4). Etwa 16% der Frauen in der Allgemeinbevölkerung haben eine Autoimmunthyreoiditis (20).

Die Bezeichnung des thyreogastrischen Syndroms kommt vom gemeinsamen embryologischen Ursprung der Schilddrüse und des Magens und der somit vorhandenen Ähnlichkeiten in der Morphologie und Funktion. Zudem bestehen Gemeinsamkeiten im Pathomechanismus (21).

Bei PatientInnen mit perniziöser Anämie können oft auch Anti-Thyreoid Antikörper nachgewiesen werden (4). Chan et al haben in ihrer Studie gezeigt, dass bei 44 % der 126 PatientInnen mit perniziöser Anämie Thyreoperoxidase- und Thyreoglobulin-Antikörper nachweisbar waren. 13,5% hatten eine Autoimmunthyreopathie. Die Autoantikörper wurden bei Frauen häufiger nachgewiesen als bei Männern (22).

## Autoimmungastritis und Diabetes mellitus

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 gibt es eine hohe Prävalenz an Parietalzellantikörper, sodass sich auch klinisch immer wieder Autoimmungastritiden in diesem PatientInnengut manifestieren können. In der Studie von De Block et al. wurde die Korrelation einer Autoimmungastritis oder dem Nachweis von Parietalzellantikörpern bei PatientInnen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 untersucht. Hier konnte eine hohe Prävalenz an Autoimmungastritiden bei Diabetes mellitus Typ 1 gezeigt werden, sodass die Autoren bei gastrointestinalen Symptomen und/oder Eisenmangel die Bestimmung von Parietalzellantikörper empfehlen (23).

## Tumore

Die chronisch atrophe Gastritis ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Das Magenkarzinom ist das fünfthäufigste Karzinom weltweit, mit der dritthöchsten Mortalität (2).

Begünstigende Faktoren für die Entwicklung von Magenkarzinomen sind:

- *Helicobacter pylori* Infektion
- atrophe Gastritis durch die chronische Entzündung
- Umweltfaktoren wie zum Beispiel Nitrosaminbildung durch Nitrat- und Nitritgehalt der Nahrung, Rauchen oder hoher Salzkonsum (2).

Bei PatientInnen mit Autoimmungastritis ist das Karzinomrisiko, unabhängig von einer zusätzlichen *Helicobacter* Infektion, erhöht und liegt bei Adenokarzinomen auf die gesamte Lebenszeit gerechnet bei 10% (10).

Bei 4% bis 9% der PatientInnen mit einer Autoimmungastritis kann im Laufe der Erkrankung ein neuroendokriner Tumor diagnostiziert werden, somit 13-mal häufiger als in der Normalbevölkerung (9).

Generell ist eine Autoimmungastritis mit 2 Typen von Magenneoplasien assoziiert: Adenokarzinome vom intestinalen Typ und neuroendokrine Tumore Typ I (9).

Adenokarzinome vom intestinalen Typ:

Wenn es im Rahmen einer chronischen Entzündung zur Atrophie der Schleimhaut und Umbau des Epithels in einen intestinalen Typ kommt, bezeichnet man diesen Prozess als intestinale Metaplasie. Es ist wichtig, die fortgeschrittenen Stadien der Atrophie und der intestinalen Metaplasie im Antrum und im Korpus durch Überwachung mit Gastroskopen zu erkennen, damit die Progression in eine niedriggradige und hochgradige Dysplasie oder in ein invasives Adenokarzinom frühzeitig erkannt wird. Diese Progression von einer atrophen Gastritis zu einem gastrischen Adenokarzinom wird als Correa Cascade bezeichnet (2).

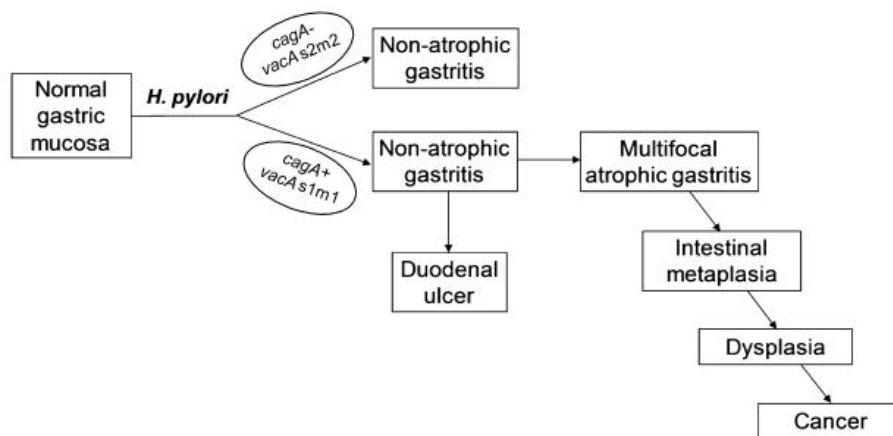


Abbildung 6 Correa Cascade (26)

Die intestinale Metaplasie wird in 3 Formen unterteilt:

- Typ I (komplette intestinale Metaplasie oder Dünndarmtyp 70-80%): die Magenschleimhaut ist durch Schleimhaut mit Zotten und Kryptenarchitektur, basaler Regenerationszone und allen dünndarmtypischen Zelltypen ersetzt
- Typ II (inkomplette intestinale Metaplasie vom gastrointestinalen Typ 20-30%): der Ersatz durch intestinale Zellen ist unvollständig und es sind nur einzelne Becherzellen zwischen den gastralen Zellen zu erkennen.
- Typ III (inkomplette intestinale Metaplasie vom kolonischen Typ 3%): meist herdförmige Metaplasien mit kryptenähnlichen Drüsen, Becherzellen, sowie saurem Schleim der Dickdarmmukosa (24).

Aus einem systematischen Review von Sijing Du et al. geht hervor, dass das Karzinomrisiko bei einer inkompletten intestinalen Metaplasie höher ist als bei einer kompletten intestinalen Metaplasie. Das Karzinomrisiko einer intestinalen Metaplasie Typ II war aber nicht signifikant höher als bei einer intestinalen Metaplasie Typ I (25).

Neuroendokrine Tumore Typ I:

Die Hypergastrinämie entsteht aufgrund der verminderten Salzsäureproduktion aus den Parietalzellen und führt zu einer Hyperplasie der enterochromaffinen Zellen. Diese hyperplastischen Zellen haben ein erhöhtes Risiko sich zu einem neuroendokrinen Tumor Typ I zu entwickeln (9).

## Möglichkeiten der Resektion

Die endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) ist die mittlerweile am häufigsten angewandte lokale Resektionsmethode eines Magenfrühkarzinoms. Welche Karzinome mittels einer ESD entfernt werden können, hängt von der Differenzierung, Größe und Invasionstiefe der Läsion ab (27).

Bei älteren PatientInnen ist es nicht nur wichtig, zu schauen, ob eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung stattgefunden hat, sondern in welchem Allgemeinzustand die PatientInnen sind, um die richtige Vorgehensweise bei einem Magenkarzinom festzulegen. Hohes Alter, Multimorbidität, schlechter Allgemeinzustand und Ablehnung der Operation sind Faktoren, bei denen eine Gastrektomie oft nicht durchgeführt werden kann (28).

Alle PatientInnen mit einem Magenkarzinom sollen in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und diskutiert werden (25).

Läsionen kleiner als 15 mm, die nicht den erweiterten Kriterien (siehe Kapitel „Indikationen“) entsprechen, können mit einer weniger komplizierten endoskopischen Mukosaresektion (EMR) therapiert werden, wenn dies R0 und in einem Stück (en bloc) möglich scheint (29).

Im Gegensatz zur EMR können bei der ESD größere Läsionen en bloc reseziert werden. Damit ist eine sichere histologische Beurteilung der R0 Situation möglich und das Rezidivrisiko erscheint geringer. Nachteil der ESD ist jedoch ein höheres Perforationsrisiko als bei der EMR, eine flachere Lernkurve und eine längere Interventionszeit (30), (29).

# Endoskopische Submukosa Dissektion (ESD)

## Indikationen

Laut der Japanese Gastric Cancer Association gelten folgende absolute und erweiterte Indikationen für eine ESD:

### **Klassische Indikation:**

- Karzinome mit einem Durchmesser kleiner als 20 mm ohne Ulzeration oder Narbenbildung, die auf die Mukosa beschränkt sind, ohne lymphogene oder hämatogene Metastasierung, mit einem Grading von G1 oder G2 (27).

### **Erweiterte Indikationen:**

- Differenzierte Karzinome, die auf die Mukosa beschränkt sind ohne Ulzeration, lymphogene oder hämatogene Metastasierung, unabhängig von der Tumorgroße.
- Differenzierte Karzinome, die auf die Mukosa beschränkt sind mit Ulzera kleiner als 30 mm ohne lymphogene oder hämatogene Metastasierung.
- Differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion < 500 µm, kleiner als 30 mm und ohne lymphogene oder hämatogene Metastasierung.
- Undifferenzierte Karzinome, die auf die Mukosa beschränkt sind, kleiner als 20 mm, ohne Ulzeration und ohne lymphogene oder hämatogene Metastasierung (27).

## Durchführung

### Endoskopische Beurteilung der Läsion

Wenn eine Läsion endoskopisch im Magen detektiert wurde, müssen die Dignität, die äußere Begrenzung und die Infiltrationstiefe beurteilt werden, um die Möglichkeit einer endoskopischen Resektion zu diskutieren. Hierfür wird u.a. die Paris Klassifikation angewendet. Weiters werden die Gefäßarchitektur und das Oberflächenrelief endoskopisch beurteilt, um auf die Infiltrationstiefe zu schließen. Die Einschätzung der technischen Resezierbarkeit und ob eine kurative Resektion möglich ist, sollen den Abschluss der Beurteilung der Läsion darstellen (30).

Für das Staging des Primärtumors kann auch der endoskopische Ultraschall verwendet werden, um die Infiltrationstiefe zu beurteilen (29). Besteht der Verdacht, dass ein Lymphknotenbefall oder eine fortgeschrittene Invasionstiefe vorliegt, ist die Indikation für ein operatives Vorgehen mit oder ohne vorherige (neoadjuvante) oder nachfolgende (adjuvante) (Radio-)Chemotherapie gegeben (30). Üblicherweise wird vor der Durchführung einer ESD eine Biopsie entnommen (31).

### Vorbereitung und Sedierung

Für den endoskopischen Eingriff wird der Patient/die Patientin stationär aufgenommen und über Risiken wie Nachblutung, Perforation oder inkomplette Resektion mit folgender sekundärer Operation aufgeklärt (30).

Für die ESD im oberen GI-Trakt werden die PatientInnen im Ordensklinikum im Allgemeinen intubiert, im unteren GI-Trakt intravenös mit Propofol sediert (30).

### Identifizierung der Tumorgrenzen und Markierung

Um eine Läsion endoskopisch besser von der ihr umgebenden gesunden Schleimhaut abzugrenzen, wird eine Weißlicht-Bildgebung unter Zuhilfenahme virtueller Chromoendoskopie (Narrow-Band Imaging® von Olympus, FICE® von Fujifilm, iScan® von Pentax) oder realer Chromoendoskopie mit Indigokarmin verwendet. Diese optischen Hilfen dienen dazu, den Rand des Tumors besser zu identifizieren und aus der Oberflächen- und Gefäßstruktur auf die Infiltrationstiefe zu schließen.

Nach Identifikation des Tumorrandes erfolgt eine zirkumferenzielle Markierung mittels punktförmiger Koagulationen der Mukosa und einem Sicherheitsabstand von etwa 3 bis 5 mm (30).

### Lifting und Zirkumzision

Nachdem die Markierungspunkte gesetzt wurden, wird eine Mischung aus Kochsalzlösung, Glycerol oder Polymere (seltener Hyaluronsäure) mit Methylenblau oder Indigokarmin und optional Epinephrin in die Submukosa eingespritzt, um die Läsion anzuheben (28). Durch dieses „Lifting“ entsteht ein Polster in dieser Schicht, um die Perforationsgefahr, also das Risiko einer Verletzung der Muskularis propria, zu reduzieren (30).

Im nächsten Schritt werden zuerst kleine Inzisionen und dann ein umlaufender Schnitt außerhalb der Markierungen durchgeführt (28). Damit wird die Mukosa durchtrennt und die Submukosa eröffnet (30).

### Abtragung und histologische Aufbereitung

Die Abtragung selbst erfolgt nicht wie bei der EMR mit einer Schlinge, sondern mit speziellen Elektromessern, mit denen die Submukosa durchtrennt wird. Damit die Durchtrennung gut gelingen kann, sind je nach Dauer der Intervention und verwendetem Agens wiederholt Unterspritzungen notwendig (30).

Die Submukosa wird von der Muscularis abpräpariert, bis die gesamte Läsion en bloc entfernt werden kann. Das Resektionsulkus soll nach der Abtragung noch einmal inspiziert werden, um Blutungen und sichtbare Gefäße gegebenenfalls zu koagulieren (30). Um einer zweizeitigen Blutung entgegenzuwirken, werden Hämoclips oder Koagulationssonden/-zangen verwendet. Das resezierte Gewebe wird auf Kork aufgespannt und in 10%igem Formalin fixiert und dann histologisch untersucht (28).

Das Ziel einer endoskopischen Resektion ist eine en bloc Resektion und R0 Resektion (29).

### Kriterien einer kurativen Resektion

Alle Läsionen ohne lymphatische oder venöse Invasion, mit tumorfreiem Rand, die en bloc reseziert wurden und den absoluten oder erweiterten Kriterien (siehe Kapitel „Indikationen“) entsprechen, gelten als kurativ entfernt (28).

### Nachbetreuung

Die PatientInnen sollen nach der Resektion einer Läsion im Ösophagus, Magen oder Duodenum eine Therapie mit Protonenpumpenhemmer in doppelter Standarddosis für 6 Wochen und dann in einfacher Standarddosis für weitere 6 Wochen bekommen (30).

Nachdem die Läsion endoskopisch entfernt wurde ist eine neuerliche Vorstellung interdisziplinären Tumorboard sinnvoll (29).

Bei allen PatientInnen wird nach einer kurativen ESD eines Karzinoms nach 3, 6 und 12 Monaten eine endoskopische Kontrolle empfohlen, später jährlich. Komplett resezierte Dysplasien werden nach 6 und 24 Monaten, später alle 3 Jahre endoskopisch kontrolliert. Nach einer kurativen ESD bei PatientInnen, die den erweiterten Kriterien entsprechen (siehe Kapitel „Indikationen“), soll nach 6 bis 12 Monaten ein CT des Abdomens und Beckens durchgeführt werden, um extragastrische Rezidive zu erkennen (28, 29).

Bei allen nicht kurativ entfernten Läsionen (mit lymphovaskulärer oder venöser Invasion, tumorpositivem Rand in der Histologie oder schlechter Differenzierung) ist eine Gastrektomie mit einer radikalen Lymphadenektomie empfohlen. Zu den Risikofaktoren für eine nicht kurative Resektion zählen die Tumorgroße, die Tumorlokalisation, Ulzera und undifferenzierte Tumore (28).

## Outcome

### En bloc und R0 Resektion

Choi et al. (32) haben das Langzeit Outcome der ESD im Magen bei 522 Läsionen untersucht. Die Follow-up Zeit betrug im Mittel 24 Monate. Bei Läsionen, die den klassischen Indikationen entsprachen, wurden 97,1% in einem Stück (en bloc) entfernt. Ähnlich gut wurden die Läsionen, die den erweiterten Kriterien entsprachen (96,1%) in einem Stück entfernt. Die kurative Resektion betrug für die Läsionen mit klassischer Indikation 91,5% und für die Läsionen mit erweiterter Indikation 82,1 %. In der Gesamtmortalität oder Karzinom assoziierten Mortalität war kein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionen mit klassischen oder erweiterten Kriterien erkenntlich (32).

Isomoto et al (33) und Yamaguchi et al (34) zeigten in ihren Studien ebenfalls, dass es im Überleben keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab. Dennoch zeigten Isomoto et al, Hitomi et al (35) und Choi et al in ihren Studien, dass die en bloc Resektionsrate bei den PatientInnen, die den klassischen Kriterien entsprachen, höher und die R0 Resektionsrate besser war als bei den PatientInnen, die den erweiterten Kriterien entsprachen. (29)

Im Rahmen der German ESD Register Study, einer unkontrollierten prospektiven Register-Studie von 20 Zentren, wurden 1000 ESDs ausgewertet, von diesen wurden 236 im Magen durchgeführt. Von den 236 Resektionen wurden 218 (92,4%) in einem Stück (en bloc) mit einer R0 Rate von 80,5% reseziert. 72,0% der Resektionen waren kurativ. Histopathologisch war der Großteil der resezierten Karzinome Adenokarzinome (70,7 %). Neuroendokrine Tumore machten 5,9% aus (36).

### Risiko für Lymphknotenmetastasen

Bei PatientInnen, welche die klassischen oder erweiterten Kriterien für eine ESD erfüllen, besteht ein Restrisiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (bei den klassischen Kriterien 0,2% und bei den erweiterten Kriterien 0,7%), das allerdings geringer als die übliche OP-Mortalität ist. Aus diesem Grund ist ein Surveillance nach einer ESD unbedingt erforderlich (37).



## Rezidivrate

In der Studie von Choi et al zeigte sich ein klinisch signifikanter Unterschied an Rezidiven 24 Monate postinterventionell zwischen den Läsionen mit klassischer Indikation (1,8%) und den Läsionen mit erweiterter Indikation (7,0%). In beiden Gruppen gab es während der Follow up Zeit keine Metastasen (32).

In der German Register Study zur ESD zeigte sich in der Follow-up Periode von 3 Monaten eine Rezidivrate von 2,3% und in der Follow-up Periode von 12 Monaten eine Rate von 3,2%. Als Risikofaktor für eine nichtkurative Resektion gelten u.a. Alter, Geschlecht, fortgeschrittene Histologie, Läsionsgröße und Lokalisation im oberen Magenkorpus (36).

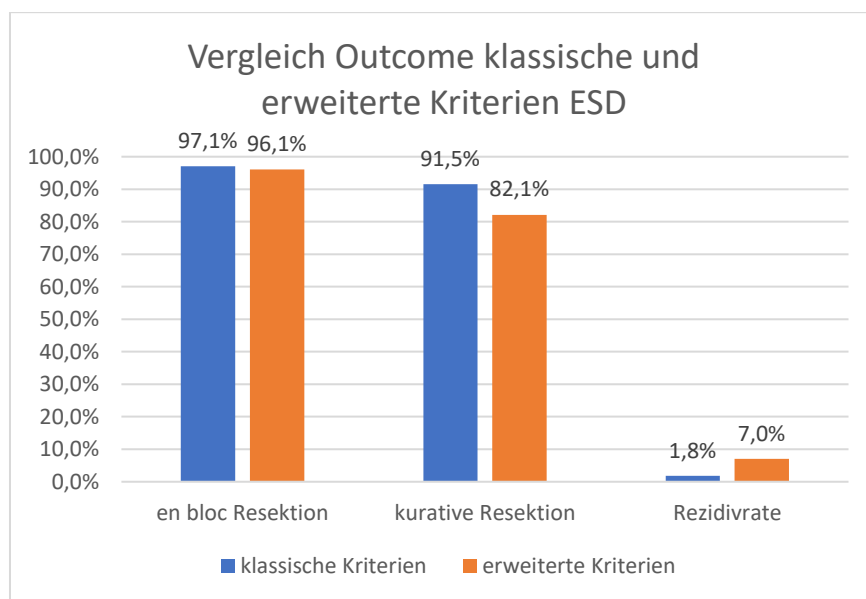


Abbildung 7 Vergleich Outcome erweiterte Kriterien und klassische Kriterien ESD (32)

## ESD verglichen mit Operation

Choi et al. haben in ihrer Studie auch das Outcome einer endoskopischen Submukosa Dissektion und einer chirurgischen Resektion für Magenfrühkarzinome entsprechend den erweiterten Kriterien untersucht. Das Rezidivrisiko haben sie mit 3,4% nach der ESD und mit 0% nach der chirurgischen Operation beschrieben. Es traten in beiden Gruppen während der Follow-up-Periode keine Metastasen auf. Frühkomplikationen (Blutung, Perforation) traten bei der ESD mit 8% häufiger als bei der Operation (5,7%) auf. Die Langzeitkomplikationsrate (Strikturen oder Ileus) betrug in der Operationsgruppe 6,8% und 0% bei der ESD (32).

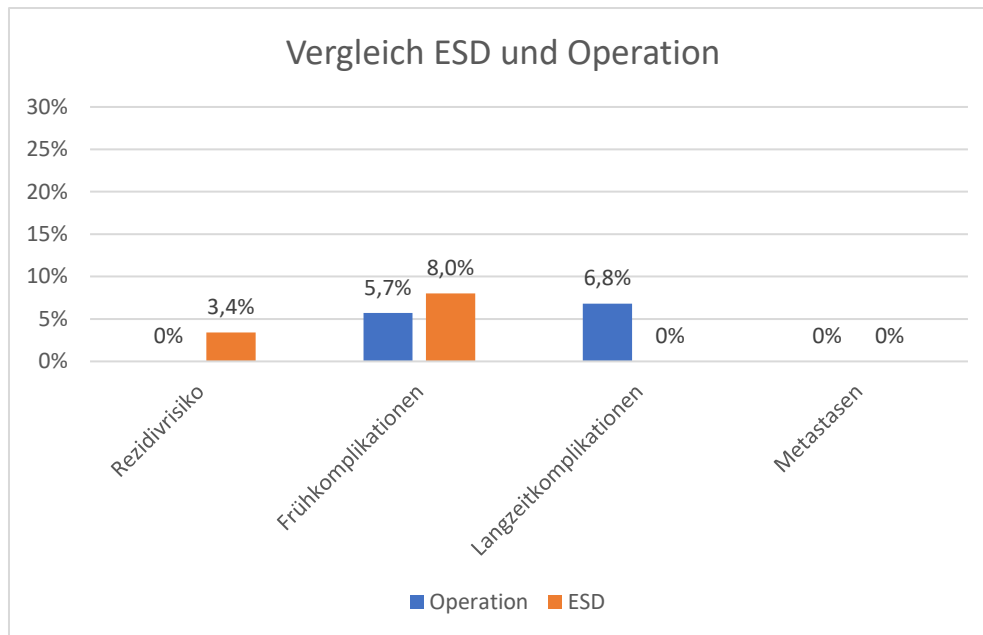


Abbildung 8 Vergleich ESD und Operation (32)

Im systematischen Review von Liu et al. wurde ebenfalls das Outcome einer ESD mit einer Operation verglichen. Hierbei war die Operationszeit und die Krankenhausaufenthaltsdauer in der ESD Gruppe geringer als in der Operationsgruppe (37). In einer Studie von Rong et al. konnte gezeigt werden, dass die medizinischen Kosten bei einer Operation höher waren verglichen mit einer ESD (38).

Im genannten Review hatten PatientInnen nach einer ESD ein höheres Risiko für Lokalrezidive, metachrone oder synchrone vorerst unentdeckte Karzinome. Ein Grund dafür waren die geringere Anzahl an en bloc Resektionen und die niedrigere Rate an kurativen Resektionen. Im Gesamtüberleben und im erkrankungsspezifischen Überleben zeigte sich dennoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (37).

Die ESD ging mit einem geringeren Risiko für einen postoperativen Ileus, intraabdominelle Abszesse, kardiopulmonale Insuffizienz oder Wundinfektionen einher. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vorkommen einer gastrischen Stase, cerebrovaskulärer Erkrankungen, Nierenversagen oder respiratorischen Komplikationen zwischen den PatientInnen nach einer ESD oder einer Operation. Perforationen und postoperative Blutungen kamen bei der ESD häufiger vor, konnten in den meisten Fällen aber erfolgreich endoskopisch behandelt werden, eine sekundäre Operation war nur selten notwendig (37).

Behandlungsassoziierte Todesfälle traten nur in der Operationsgruppe auf. Die Lebensqualität war bei den PatientInnen nach einer ESD höher als in der Operationsgruppe (37).

## Komplikationen

### Frühkomplikationen

#### *Blutungen*

Blutungen gehören zu den häufigsten Komplikationen, die während und nach einer ESD auftreten können. Die Häufigkeit liegt zwischen 4,1% und 8,5%, wobei männliches Geschlecht, Komorbiditäten und Eingriffsdauer zu den Risikofaktoren zählen. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist eine antithrombotische Therapie mit Aspirin, P2Y12 Inhibitoren oder die Einnahme von Antikoagulantien wie Warfarin oder direkte orale Antikoagulantien (39).

Weitere Risikofaktoren für Blutungen sind die Tumorlokalisation (erhöht im mittleren und oberen Drittel des Magens) und die Tumorgöße (Tumore >2 cm). Die meisten Blutungen können noch während der Intervention oder zweizeitig mit einer Koagulation oder mit Metallclips endoskopisch versorgt werden. 1 % der Blutungen verlaufen fulminant, sodass eine Bluttransfusion, eine Notfalloperation oder eine Vasopressorentherapie nötig wird (28).

Eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern verringert das Risiko für Blutungskomplikationen, da gastrointestinale Blutungen vom Magen-pH-Wert abhängig sind (40).

Im German Register zu ESD traten bei 5,9 % der 236 ESDs des Magens Blutungen auf, davon brauchten 36% der PatientInnen eine Bluttransfusion (36).

Das Systematische Review von Zullo et al. zeigte ähnliche Ergebnisse mit einer Blutungsfrequenz von 5,8% bei den mit ESD intervenierten PatientInnen (41).

#### *Perforation*

In der Studie von Fleischmann et al. traten Perforationen bei 10 von 236 (4,2%) der PatientInnen mit einer ESD des Magens auf, wobei 9 von 10 endoskopisch behandelt wurden und ein Patient operativ versorgt werden musste. Von den endoskopisch behandelten PatientInnen wurde bei 2 ein OTSC (over the scope clip) und bei 7 ein TTSC (through the scope clip) verwendet (36).

In dem systematischen Review von Zullo et al. kam es bei 3,4% der PatientInnen zu einer Perforation nach einer ESD (41).

Blutungen und Perforationen haben ihren Häufigkeitsgipfel in den ersten 10 Tagen nach einer ESD, können aber schon während des Eingriffs auftreten. Je proximaler und größer die Läsion ist, desto häufiger treten Komplikationen auf. Zur Komplikationsvermeidung soll eine periinterventionelle Protonenpumpeninhibitorthherapie durchgeführt werden (29).

## Spätkomplikationen

### *Stenose und Striktur*

Strikturen und Stenosen können zu einer verzögerten Magenentleerung führen, welche sich klinisch als postprandiale Übelkeit und schwallartiges Erbrechen manifestiert und die Lebensqualität der PatientInnen reduziert (42).

Die Stenoserate nach einer ESD im Magen ist sehr gering und liegt bei 0,8% bis 1,9%. Coda et al (43) zeigten in ihrer Studie, dass die Stenosen hauptsächlich an der Kardia und im Pylorus des Magens auftraten (anatomische Engstellen). Von Stenosen im Korpus, Antrum oder Fundus wurde bisher nicht berichtet. Als Risikofaktor für das Auftreten einer Stenose zählt vor allem die Größe des Defekts (>5 cm oder >75% der Zirkumferenz des Organs). Um die postinterventionelle Stenose zu therapieren, kann eine endoskopische Ballondilatation durchgeführt werden. Coda et al haben in ihrer Studie gezeigt, dass sich bei allen PatientInnen die Stenose-bezogenen Symptome durch die Ballondilatation verbessert haben. Bei fehlendem Effekt durch die Ballondilatation und persistierenden Symptomen ist ein endoskopisches Stenting der Engstelle möglich, aber auch eine endosonographisch gezielte oder operative Gastrojejunostomie denkbar (42).

## Experimenteller Teil

Für diese Arbeit wurden zwei Kollektive von konsekutiven PatientInnen aus dem Ordensklinikum Linz erstellt. Ein Kollektiv besteht aus den in Betreuung befindlichen Autoimmungastritis PatientInnen, das zweite repräsentiert jene PatientInnen, die mit einer ESD behandelt wurden. Ziel der Arbeit ist, diese PatientInnenkollektive mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Zudem soll bei den durchgeführten ESDs eine Lernkurve erstellt werden, mithilfe derer die Veränderung der Erfolgs- und Komplikationsrate in den letzten 12 Jahren aufgezeigt wird.

Zuletzt soll auch der Zusammenhang zwischen ESD und Autoimmungastritis dargestellt werden. Zentrale Fragen sind hier: Wie viele Betroffene mit Autoimmungastritis benötigten eine ESD bzw. wie viele der durchgeführten ESDs erfolgte an PatientInnen mit einer bekannten Autoimmungastritis?

## Material und Methoden

### Datenerfassung

Die retrospektive Datenerhebung und Datenanalyse wurde an PatientInnen mit Autoimmungastritis und ESD durchgeführt.

Die PatientInnen mit einer Autoimmungastritis wurden einer Liste von PatientInnen entnommen, die mit einer chronisch atrophen Gastritis im Krankenhausinformationssystem codiert waren. Insgesamt wurden die Daten von 202 PatientInnen durchgesehen. Davon wurden 58 konsekutive PatientInnen mit der Diagnose Autoimmungastritis eingeschlossen, die eine Histologie entsprechend einer Typ A Gastritis oder histologisch eine chronisch atrophe Gastritis mit serologisch nachgewiesenen Parietalzellantikörpern unabhängig vom Titer hatten und im Zeitraum von 1. Jänner 2009 bis 31. Dezember 2021 im Ordensklinikum Linz behandelt wurden.

In die Datenauswertung der ESD wurden insgesamt 81 PatientInnen mit einem Magenkarzinom eingeschlossen, die im Zeitraum von 1. Jänner 2009 bis 31. Dezember 2019 von zwei Endoskopikern im Ordensklinikum Linz mit einer ESD im Magen behandelt wurden.

Die ESD-PatientInnen wurden insgesamt 1110 Monate nachbeobachtet. Die Autoimmungastritis-PatientInnen wurden insgesamt 2940 Monate nachbeobachtet.

In dieser retrospektiven Datenerhebung wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten jeden Alters einbezogen.

Die retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der JKU Linz genehmigt (EK-Nummer: 1021/2022, am 22.3.2022).

Anhand von histologischen Befunden erfolgte die Diagnose der Autoimmungastritis. Weiters konnte aus den Befunden erfasst werden, ob eine *Helicobacter pylori* Infektion vorlag und ob die PatientInnen im Verlauf der Erkrankung ein Karzinom oder einen NET entwickelt hatten. Ob eine perniziöse Anämie, ein Eisenmangel, Intrinsic Faktor Antikörper oder Parietalzellantikörper vorhanden waren, wurde anhand der Laborbefunde erhoben. Die restlichen Parameter konnten aus den Arztbriefen und Ambulanzbefunden entnommen werden.

Die Daten wurden in eine Excel Tabelle mit einem Pseudonymisierungscode eingetragen. Dem Pseudonymisierungscode wurde der zugehörige PatientInnenname in einer zweiten, streng gesicherten Excel Tabelle zugeordnet.

### Datenauswertung

Alle nominalskalierten Daten wurden mit relativen und absoluten Häufigkeiten dargestellt. Quantitative Werte wurden anhand von Minimum, Maximum, Quartile, Mittelwert/Median und Standardabweichung angegeben. Die graphische Darstellung erfolgte mit Boxplots, Balken- und Tortendiagrammen.

Bei der ESD wurden zudem die Erfolgs- und Komplikationsrate im Verlauf der letzten 12 Jahre anhand einer Lernkurve gezeigt und überprüft, wie sich die Ergebnis- und Komplikationsrate veränderten. Dabei wurden die PatientInnen anhand ihres Resektionsdatums in 3 Gruppen geteilt. Der ersten Gruppe wurden alle PatientInnen von 2009 bis 2012, der zweiten Gruppe von 2013 bis 2016 und der dritten Gruppe von 2017 bis 2019 zugeteilt. Die Erfolgs- und die Komplikationsrate wurden zwischen den 3 Gruppen anhand der absoluten und relativen Häufigkeit verglichen.

## Ergebnisse

### ESD

Es wurden die Daten von insgesamt 81 PatientInnen ausgewertet. Im Mittel waren die PatientInnen 76 Jahre alt (37-98 Jahre).

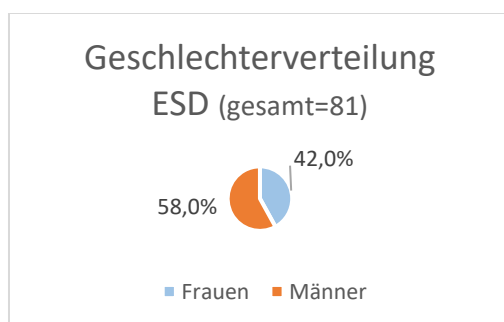


Abbildung 9 Geschlechterverteilung ESD

### Erfolgsrate

91,4% (74 von 81) der PatientInnen wurden en bloc reseziert. Nicht in einem Stück entfernt wurden 2,5% (2 von 81). Bei den restlichen 5 von 81 konnten keine Daten zur en bloc Resektion erhoben werden, da bei diesen PatientInnen der Eingriff entweder aufgrund des Allgemeinzustands abgebrochen wurde (2 von 81) oder perforiert wurde (3 von 81). 69,1% (56 von 81) wurden R0 reseziert. Von den 30,9% (25 von 81) die nicht R0 reseziert wurden, waren 18,5% (15 von 81) R1 Resektate. Bei den restlichen 10 von 81 PatientInnen konnten keine Daten zur R0 Resektion erhoben werden aufgrund von Perforation (3 von 81), Abbruch aufgrund des Allgemeinzustands (2 von 81), tumorfreiem Resektat (4 von 81) und fehlender Beurteilung für das Vorliegen von Residualtumor (RX, 1 von 81). 64,2% (52 von 81) der Tumore wurden kurativ entsprechend den erweiterten Kriterien reseziert. 28,4% (23 von 81) wurden nicht kurativ entfernt. Bei den restlichen 6 von 81 PatientInnen konnten aufgrund von tumorfreiem Resektat (4 von 81) und Abbruch aufgrund des Allgemeinzustands (2 von 81) keine Daten zur kurativen Resektionsrate erfasst werden.

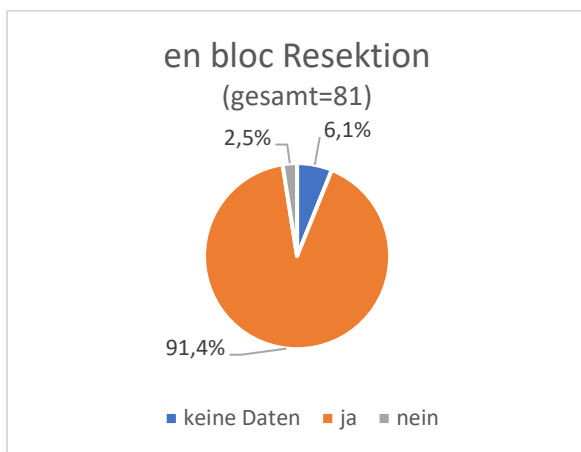


Abbildung 10 en bloc Resektion

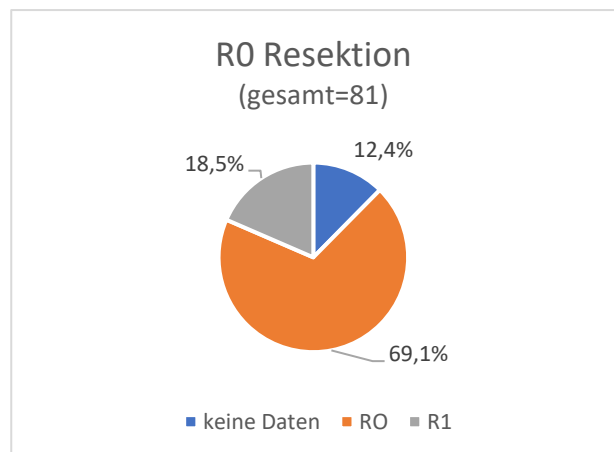


Abbildung 11 R0 Resektion

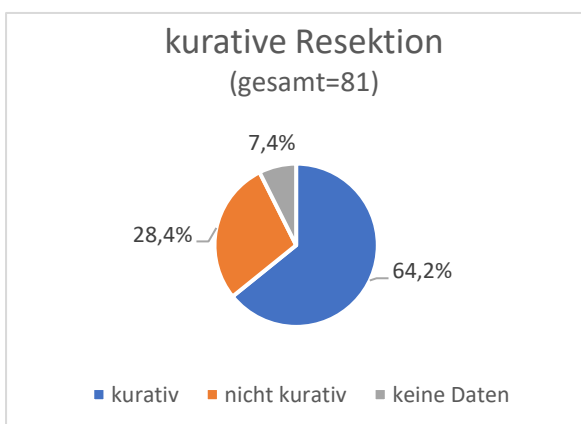


Abbildung 12 kurative Resektion

### *Tumorlokalisierung, -art und -größe*

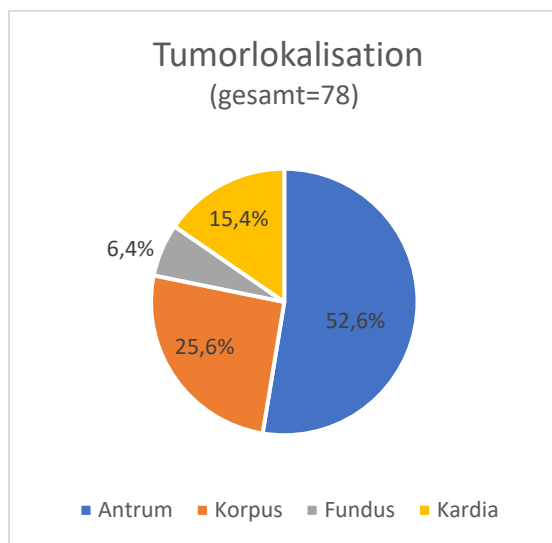


Abbildung 13 Tumorlokalisierung

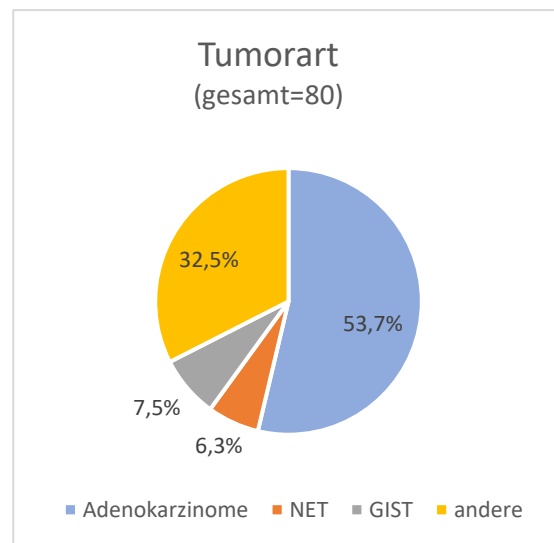


Abbildung 14 Tumorart

Die restlichen 32,5% der Resektate (26 von 80) waren histologisch tumorfrei (4 von 80), intestinale Metaplasien (3 von 80) oder Dysplasien (19 von 80). Zu einem Patienten konnten keine Daten zur Tumorart erhoben werden, da die ESD aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Fibrose abgebrochen wurde. Bei 3 von 81 PatientInnen konnten aufgrund eines Interventionsabbruchs bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes (1 von 81) oder fehlender Dokumentation (2 von 81) keine Daten zur Tumorlokalisierung erhoben werden. Im Mittel waren die Tumore 23 mm (6-60 mm) groß.

### *Komplikationen*

Zu den Frühkomplikationen zählten Blutungen und Perforationen, zu den Spätkomplikationen Stenosen und Rezidive. Schwere Blutungen, bei denen ein Erythrozytenkonzentrat notwendig war, traten bei 2,5% (2 von 81) auf. Schwere Blutungen, die eine endoskopische Therapie benötigten, traten bei einem Patienten auf. Dieser wurde am 1. postoperativen Tag endoskopisch versorgt. Bei 6,2% (5 von 81) trat eine Perforation auf. Alle 5 Perforationen benötigten einen operativen Eingriff. Stenosen traten im Langzeitverlauf nicht auf.

### *Nachbeobachtungszeit*

Die Nachbeobachtungszeit konnte bei 44 PatientInnen erhoben werden. In einer gesamten Nachbeobachtungszeit von 1110 Monaten traten 3 Rezidive auf, darunter eine Epitheldysplasie und zwei Adenokarzinome. Im Mittel wurden die PatientInnen 25 Monate nachbeobachtet (Standardabweichung =21 Monate). Ein Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten von Rezidiven bei einer Lymphinvasion im ESD Präparat konnte bei nur 3 Rezidiven nicht beobachtet werden.



### ESD und Autoimmungastritis

2,5% (2 von 81) der PatientInnen, die mit einer ESD therapiert wurden, hatten eine Autoimmungastritis. Eine Patientin von den zwei hatte ein Adenokarzinom und eine einen GIST.

### Lernkurve

Um den Verlauf des Erfolges und der Komplikationen über die Jahre besser darzustellen und zu vergleichen, wurden die PatientInnen in 3 Gruppen, nach Eingriffsdatum, aufgeteilt. Die erste Gruppe umfasst die Jahre 2009-2012, die zweite 2013-2016 und die dritte 2017-2019.

### Erfolgsrate

	En bloc Resektion	R0 Resektion	R1 Resektion	Kurative Resektion
1. Gruppe (gesamt=23)	82,6% (19 von 23)	52,2% (12 von 23)	21,7% (5 von 23)	60,9% (14 von 23)
2. Gruppe (gesamt=29)	93,1% (27 von 29)	67% (20 von 29)	20,7% (6 von 29)	62,1% (18 von 29)
3. Gruppe (gesamt=29)	93,1% (27 von 29)	82,8% (24 von 29)	10,3% (3 von 29)	72,4% (21 von 29)

Abbildung 15 Erfolgsrate Lernkurve

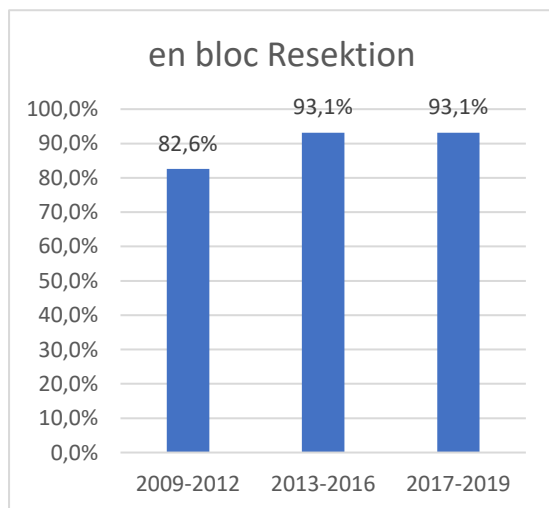


Abbildung 16 en bloc Resektion Lernkurve

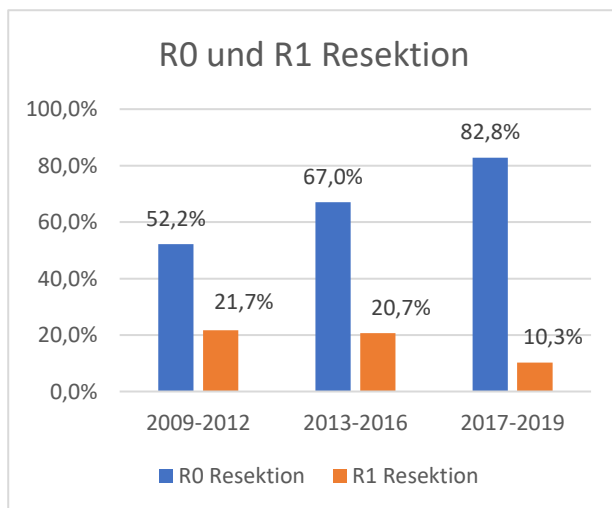


Abbildung 17 R1 und R0 Resektion Lernkurve

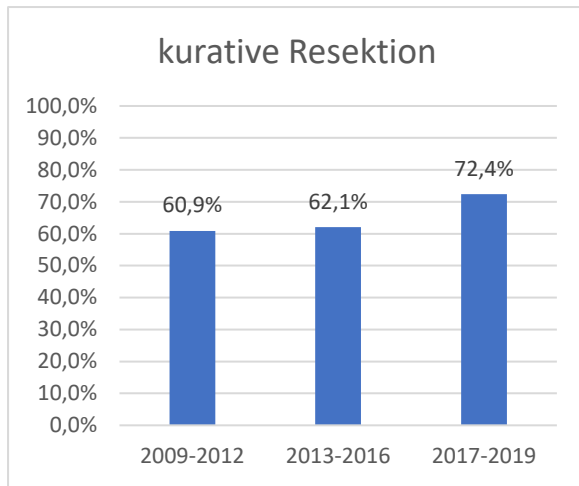


Abbildung 18 kurative Resektion Lernkurve

### Komplikationen

	Schwere Blutung (mit Erythrozytenkonzentrat oder endoskopischer Versorgung)	Perforation (alle wurden operativ versorgt)	Stenosen
1. Gruppe (gesamt=23)	8,7% (2 von 23)	8,7% (2 von 23)	/
2. Gruppe (gesamt= 29)	/	3,5% (1 von 29)	/
3. Gruppe (gesamt=29)	/	6,9% (2 von 29)	/

Abbildung 19 Komplikationen Lernkurve

Aufgrund der geringen Zahlen ist in der Komplikationsrate kein Trend erkennbar.

### Autoimmungastritis

Es wurde die Daten von insgesamt 202 PatientInnen mit der Diagnosecodierung „chronisch atrophe Gastritis“ durchgesehen und ausgewertet. Von den 202 PatientInnen wurden 58 PatientInnen als Autoimmungastritis PatientInnen in die Datenauswertung eingeschlossen. Diese 58 PatientInnen hatten entweder eine histologisch bestätigte Gastritis Typ A oder es wurden Parietalzellantikörper und/oder Intrinsic Faktor Antikörper nachgewiesen. Das Alter bei Diagnosestellung betrug im Mittel 60 Jahre (22–87 Jahre).

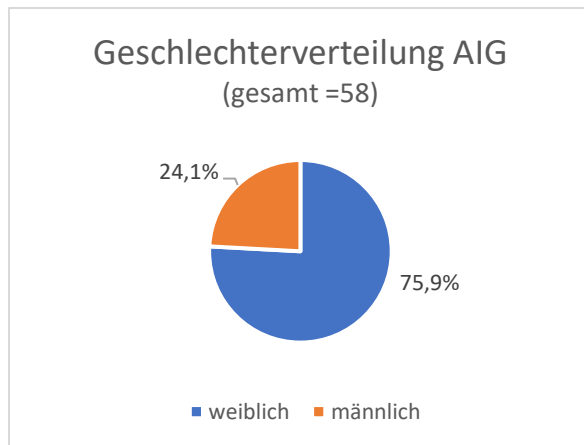


Abbildung 20 Geschlechterverteilung AIG

### Antikörper

Bei 7 von den 58 Autoimmungastritis-PatientInnen konnten Daten zum Vorliegen einer Hypergastrinämie erhoben werden. Von den 7 PatientInnen hatten alle eine Hypergastrinämie. Bei 4 von den 7 PatientInnen, bei denen der Gastrinspiegels laborchemisch bestimmt wurde, lag dieser im Mittel bei 1175 pg/ml, der höchste bei 1886 pg/ml und der niedrigste bei 481 pg/ml (Normwerte 13-115 pg/ml). Der Gastrinspiegel wurde bei 3 von 7 PatientInnen laborchemisch nicht bestimmt und lediglich als „Hypergastrinämie“ in den Befunden dokumentiert. Bei 7 von den 58 PatientInnen mit Autoimmungastritis wurde der Intrinsic Faktor Antikörper laborchemisch bestimmt, bei 3 von den 7 (42,9%) konnten Intrinsic Faktor Antikörper nachgewiesen werden. Antiparietalzellantikörper wurden bei 32 von 58 PatientInnen mit Autoimmungastritis bestimmt. 28 von den 32 (87,5%) hatten Antiparietalzellantikörper.

### Histologie

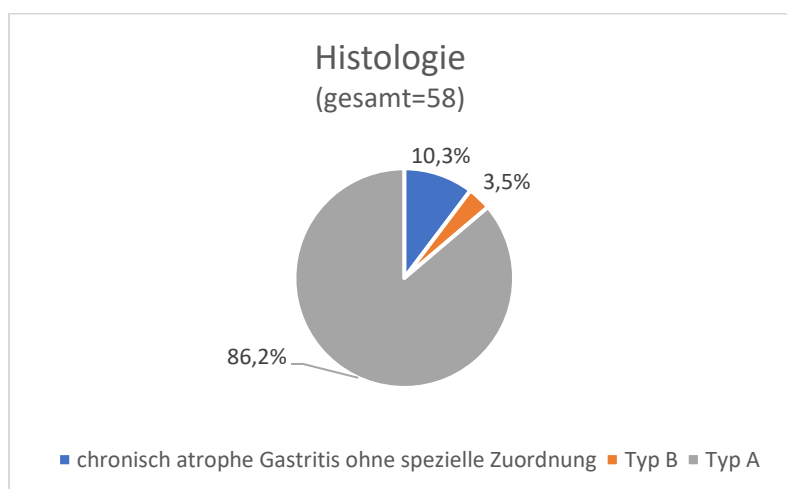


Abbildung 21 Histologie

86,2% (50 von 58) der Autoimmungastritis-PatientInnen hatten histologisch eine Typ A Gastritis. Die restlichen 13,8% (8 von 58) der PatientInnen mit histologischer Typ B Gastritis oder Gastritis ohne Zuordnung eines speziellen Typs wurden dennoch als Autoimmungastritis-PatientInnen klassifiziert, da Parietalzellantikörper nachgewiesen wurden.

#### *Begleiterkrankungen*

29,3% (17 von 58) hatten einen Eisenmangel (es wurde hier als Kriterium das Ferritin herangezogen) und 43,6% (24 von 55) hatten einen Vitamin B12 Mangel. Bei 3 von 58 PatientInnen wurde das Vitamin B12 laborchemisch nicht bestimmt. 15,5% (9 von 58) hatten eine Helicobacter pylori Infektion. Von den 9 PatientInnen, die eine Helicobacter pylori Infektion hatten, konnten bei 7 Personen Daten zur Eradikationstherapie erhoben werden. Bei allen 7 Personen wurde der Helicobacter erfolgreich eradiziert.

#### *Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen*

Daten zu assoziierten Autoimmunerkrankungen konnten bei 56 von 58 PatientInnen erhoben werden. Bei 2 von 58 PatientInnen konnten aufgrund fehlender Diagnostik keine Daten erhoben werden.

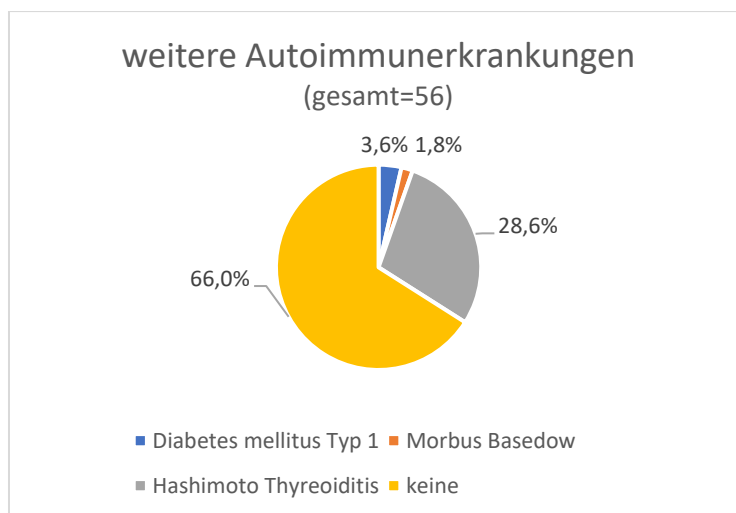


Abbildung 22 weitere Autoimmunerkrankungen

### Symptome

Bei 48 von 58 Autoimmungastritis-PatientInnen konnten aus der Anamnese Daten zur Symptomatik erhoben werden.

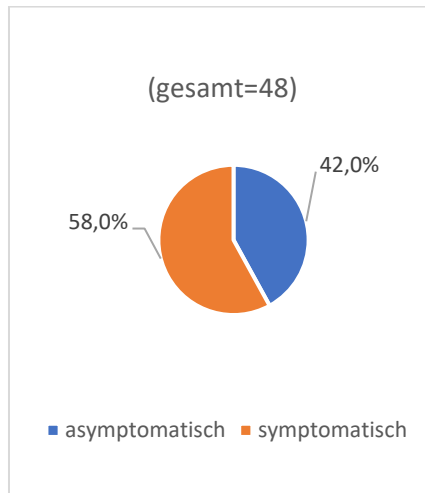


Abbildung 23 Symptome 1

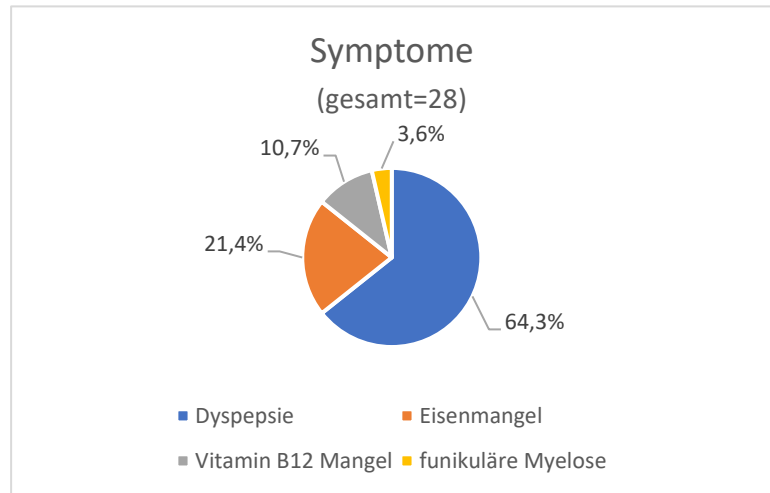


Abbildung 24 Symptome 2

### Tumore und Überwachung

Die PatientInnen wurden im Schnitt alle 1 bis 2 Jahre endoskopisch kontrolliert.

In unserer Studie wurden die PatientInnen insgesamt 2940 Monate nachbeobachtet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit pro PatientIn betrug 51 Monate. In den 2940 Monaten trat bei 20,7% (12 von 58) ein Magentumor auf. In der erwähnten Nachbeobachtungszeit wurde bei 67,2% (39 von 58) eine intestinale Metaplasie und bei keinem Patienten eine Dysplasie im Magen histologisch nachgewiesen.

Daten zur Tumorgroße konnten bei 7 von 12 PatientInnen erhoben werden. Die Tumore waren im Mittel 11,6 mm groß (1,5 mm - 40 mm).

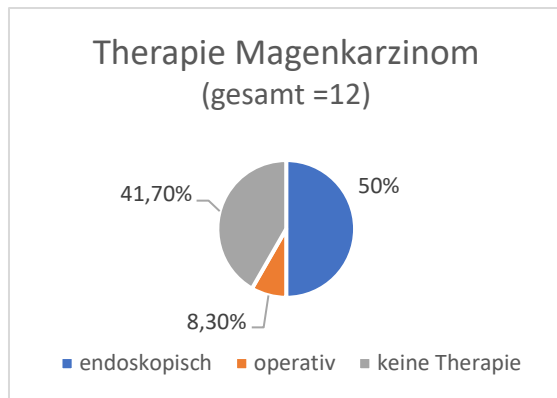


Abbildung 25 Therapie Magenkarzinom

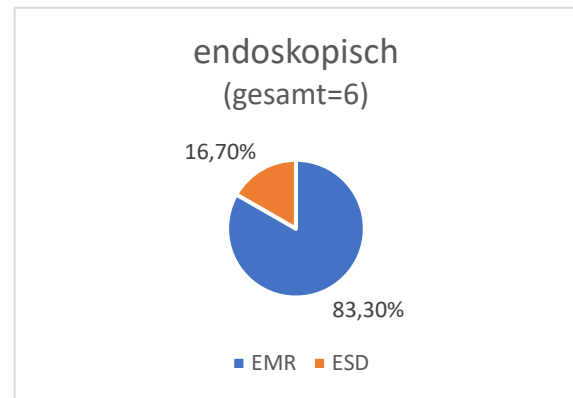


Abbildung 26 endoskopische Therapie

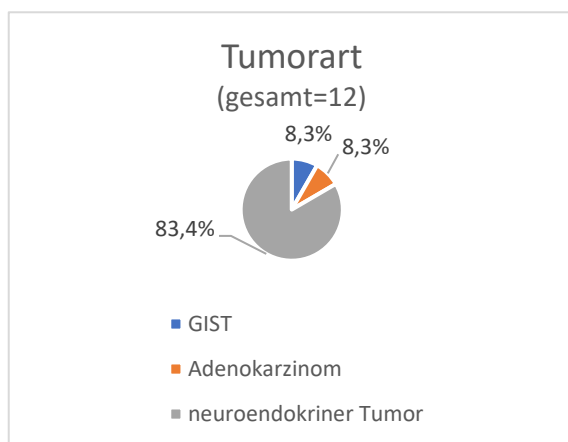


Abbildung 28 Tumorart

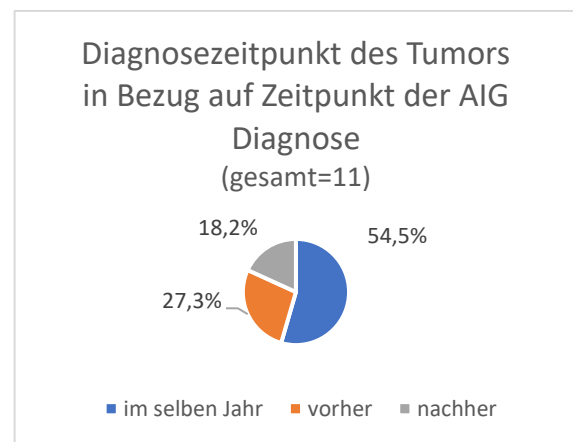


Abbildung 27 Zeitpunkt des Tumors in Bezug auf Zeitpunkt der AIG Diagnose

Bei einem von den 12 TumorpatientInnen konnte aufgrund von fehlenden Daten nicht auf den Diagnosezeitpunkt des Tumors in Bezug auf den Zeitpunkt der Autoimmungastritis Diagnose geschlossen werden.

Insgesamt wurden 6 von den 12 TumorpatientInnen (50%) endoskopisch behandelt und einer (8,3%) operativ mit einer Magenteilresektion. Die restlichen 5 von 12 Tumore (42,7%) wurden mit einer Biopsiezange abgetragen und verlaufskontrolliert. Diese 5 Tumore waren alle neuroendokrine Tumore und unter 5 mm groß. 5 von den 6 endoskopisch behandelten PatientInnen hatten eine EMR und eine Patientin eine ESD. Einer von 5, welcher mit einer EMR interveniert wurden, konnte kurativ behandelt werden, 3 wurden nicht kurativ behandelt und bei einem Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Die Patientin, die mit der ESD behandelt wurde, wurde kurativ therapiert. Von den 5 PatientInnen mit einer EMR hatten 2 ein Rezidiv, 2 waren im Beobachtungszeitraum rezidivfrei und bei einem Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Die Patientin, die mit der ESD behandelt wurde, blieb rezidivfrei. Alle endoskopischen Eingriffe verliefen komplikationslos und kein Patient brauchte eine Operation. Bei den 5 PatientInnen, die nur verlaufskontrolliert wurden, traten rezidivierend Karzinoide auf, welche bioptisch mit einer Zange abgetragen wurden.

# Diskussion

## ESD

### Gesamterfolge

#### *En bloc Resektion*

In unserer retrospektiven Studie wurde eine en bloc Resektionsrate von 91,4% (74 von 81) erreicht. Diese en bloc Resektionsrate ist geringer als Choi et al. in ihrer Studie erreicht haben, sowohl in der Gruppe der Läsionen, die den klassischen Kriterien entsprachen (97,1%), als auch den erweiterten (96,1%). Vergleichbar gut ist das Ergebnis der en bloc Resektionsrate mit den Ergebnissen der German ESD Register Studie (92,4%). Die en bloc Resektionsrate gilt als Maß für die handwerkliche Güte.

#### *R0 Resektion*

69,1% (56 von 81) wurden bei uns R0 reseziert. Verglichen mit den Ergebnissen der German ESD Register Studie (80,5%) wurde ein geringerer Prozentsatz R0 reseziert. Die R0 Resektionsrate ist ein Maß für die korrekte visuelle Grenzziehung, visuelle Tiefenausdehnungsschätzung und handwerkliche Güte.

#### *Kurative Resektion*

Die kurative Resektionsrate betrug 64,2% (52 von 81). Der prozentuelle Anteil an kurativen Resektionen ist sowohl im Vergleich mit den Ergebnissen von Choi et al (91,5% für Läsionen mit klassischen Kriterien, 82,1% für Läsionen mit erweiterter Indikation), als auch mit den Ergebnissen der German ESD Register Studie (72,0%) geringer. Die Differenz von kurativer und R0 Resektion wird im Wesentlichen von der Tumorbilogie bestimmt und weniger von der endoskopischen Qualität.

#### *Komplikationen*

Schwere Blutungen traten bei 3,7% (3 von 81) der PatientInnen auf. In der German Register Studie zur ESD war bei 2,1% (gesamt=236) der PatientInnen ein Erythrozytenkonzentrat bei einer schweren Blutung notwendig. Das Ergebnis ist vergleichbar mit unserem, hier war bei 2,4% (2 von 81) ein Erythrozytenkonzentrat notwendig.

In der Literatur wird beschrieben, dass größere und proximal gelegene Tumore mit einem höheren Risiko für Blutungen einhergehen (28). Daten zur Tumorgroße konnten bei den drei PatientInnen mit der schweren Blutung nicht erhoben werden und damit kein Zusammenhang zwischen Größe und Schwere der Blutung ermittelt werden. Die Aussagekraft wäre bei der kleinen Anzahl von drei PatientInnen auch nicht gegeben. Die drei Tumore waren im Antrum und Korpus lokalisiert.

Perforationen traten bei 6,2% (5 von 81) der PatientInnen auf. Dieser Prozentsatz liegt jeweils über dem der German Register Studie zur ESD (4,2%), als auch dem, den Zullo et al. (3,4%) in ihrer Studie beschrieben haben.

## Lernkurve

Es ist ein deutlicher Aufwärtstrend des Therapieerfolgs der endoskopischen Submukosa Dissektion im Ordensklinikum über die Zeit erkennbar und die Ergebnisse der dritten Gruppe sind vergleichbar gut wie die Ergebnisse in der German Register Studie zu ESD (36).

Die en bloc Resektionsrate ist von 82,6% (19 von 23) in der ersten Gruppe auf 93,1% (27 von 29) in der zweiten und dritten Gruppe angestiegen. Die en bloc Resektionsrate der zweiten und dritten Gruppe ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen, die in der German Register Studie zur ESD (92,4%) erreicht worden ist. Das bedeutet, dass nach etwa 20 ESDs im Magen die nötige handwerkliche Qualität erreicht ist.

Auch die R0 Resektionsrate hat sich verbessert und ist von 52,2% (12 von 23) in der ersten Gruppe auf 82,8% (24 von 29) in der dritten Gruppe angestiegen. Die R0 Resektionsrate, die in der dritten Gruppe erreicht wurde, ist somit vergleichbar hoch, wie die der German Register Studie zur ESD (80,5%). Das bedeutet, dass nach etwa 50 ESDs im Magen die nötige Qualität der Indikationsstellung erreicht ist.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der kurativen Resektionsrate. Diese betrug in der ersten Gruppe 60,9% (14 von 23) und in der dritten Gruppe 72,4% (21 von 29). Die Ergebnisse sind wiederum vergleichbar gut wie die kurative Resektionsrate in der German Register Studie zur ESD (70,0%). Choi et al. hingegen haben sowohl bei den Läsionen mit klassischer Indikation (91,5%), als auch erweiterter Indikation (82,1%) einen höheren Prozentsatz an kurativen Resektionen beschrieben. Dies ist am ehesten mit den epidemiologischen und biologischen Unterschieden zwischen Asien und Europa zu erklären.

Die Ergebnisse zeigen, dass in der Therapie von Magentumoren (Magenfrühkarzinome und NETs) mit einer endoskopischen Submukosa Dissektion im Ordensklinikum Linz über die Jahre bessere Resultate erzielt wurden und die Ergebnisse in den letzten drei Jahren vergleichbar sind mit den Ergebnissen in der German Register Studie zur ESD. Die endoskopischen Submukosa Dissektionen wurden alle von zwei Endoskopikern gemacht, somit erfasst der Zeitraum ihre gesamte Lernkurve, es wurden keine frühen Fälle eliminiert.

Anzumerken ist die kleinere Ereigniszahl in unserer monozentrischen Studie im Gegensatz zur German Register Studie zur ESD. Limitierend ist bei dieser Studie zudem der retrospektive Charakter der Datenerhebung.



## Autoimmungastritis

Frauen machten 75,9% aus, was die allgemeine Aussage, dass Autoimmunerkrankungen häufiger bei Frauen vorkommen, bekräftigt.

Bei 87,5% der PatientInnen konnten Antiparietalzellantikörper nachgewiesen werden, was sich gut mit dem in der Literatur beschriebenen Prozentanteil von 80%-90% deckt (9). Dies trifft auch auf die Prävalenz von Intrinsic Faktor Antikörper zu, welche mit 42,9% im Bereich der 30% bis 50% des in der Literatur beschriebenen Prozentsatzes liegt (9). Intrinsic Faktor Antikörper wurden aus Kostengründen in unserer PatientInnengruppe nur sehr selten im Rahmen der Diagnostik bestimmt. Parietalzellantikörper wurden nur bei 32 von 58 PatientInnen für die Diagnostik herangezogen, weil die Diagnose oft bereits histologisch (Goldstandard) gesichert war. Wie groß der Anteil an PatientInnen ist, bei denen der Titer an Parietalzellantikörper, Intrinsic Faktor Antikörper und der Gastrinspiegel außerhalb des Ordensklinikums bestimmt wurde, ist unbekannt und wurde hier nicht berücksichtigt. Alle PatientInnen wurden im Rahmen der Diagnostik gastroskopiert und biopsiert. Nur bei 86,2% wurde eine Typ A Gastritis histologisch bestätigt und es gab auch PatientInnen, die histologisch einer Typ B Gastritis zugeordnet wurden, aber Parietalzellantikörper aufwiesen. Ursächlich dafür ist die unterschiedliche Zeitabfolge, denn wenn Antikörper nachgewiesen wurden und in der Pathologie Zuweisung aufscheinen, werden die Pathologen in Richtung Typ A Gastritis gebiast und umgekehrt. Zudem kommt es auch auf den Endoskopiker an, wo genau und wie viele Proben entnommen werden. In einer prospektiven Studie würde man unter anderem mehr Partikel fordern, diese zwei unabhängigen Pathologen vorlegen und mehr klinische Parameter einfordern, um diesen Bias zu reduzieren.

Der Großteil der PatientInnen war symptomatisch und stellte sich vorwiegend mit dyspeptischen Beschwerden vor.

15,5% der Autoimmungastritis-PatientInnen hatten eine *Helicobacter pylori* Infektion. Die Prävalenz entspricht etwa der in der Allgemeinbevölkerung Österreichs. Es wurde zur Definition einer *Helicobacter pylori* Infektion der histologische Nachweis des *Helicobacter* bei Diagnosestellung herangezogen. Zur genaueren Analyse, ob eine vergangene *Helicobacter* Infektion vorgelegen hat, müssten *Helicobacter*-Antikörper bestimmten werden, um einen Zusammenhang zwischen der *Helicobacter pylori* Infektion und der Autoimmungastritis durch molekulares Mimikry zu erkennen. Zudem wäre eine randomisierte Studie mit Langzeitbeobachtung und riesigen Fallzahlen notwendig, um eine kausale Beziehung zu beweisen.

Auch ungeklärt in dieser Studie bleibt die Überlegung, ob eine Eradikation des *Helicobacter* eine Entwicklung einer Autoimmungastritis verhindert und wenn dies der Fall wäre, wann der „point of no return“ ist, ab dem eine Eradikation die Entwicklung einer Autoimmungastritis nicht mehr verhindern kann.

Der Anteil an PatientInnen mit einer Autoimmungastritis und einer Autoimmunthyreoiditis war mit 28,6% geringer als in der Literatur beschrieben, wo der Anteil 40,0% betrug (4). Die Schilddrüsen-Autoantikörper wurden in unserer Studie häufiger bei Frauen nachgewiesen. 31,8% der Frauen und 14,3% der Männer mit Autoimmungastritiden hatten zusätzlich eine Autoimmunthyreoiditis. Außer einer Hashimotothyreoiditis, einem Morbus Basedow und einem Diabetes mellitus Typ 1 kamen keine weiteren Autoimmunerkrankungen bei den PatientInnen vor. Limitierend hier war, dass die Informationen retrospektiv erhoben wurden und nicht systematisch nach Autoimmunerkrankungen bei den PatientInnen gescreent wurde.

Eine zusätzliche *Helicobacter* Infektion zur Autoimmungastritis ist als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Karzinoms in der Literatur beschrieben (2). Kein Patient mit einer zusätzlichen aktiven *Helicobacter pylori* Infektion entwickelte in der Nachbeobachtungszeit ein Karzinom. Somit ist in dieser Studie kein eindeutiger Zusammenhang einer zusätzlichen *Helicobacter pylori* Infektion mit einem vermehrten Vorkommen von Tumoren zu sehen. Ein Problem bei Magenkarzinomen, die bei Autoimmungastritis-PatientInnen vorkommen, ist die Tatsache, dass bei der Magenkarzinomdiagnose die zugrundeliegende Autoimmungastritis oft übersehen/ignoriert wird und nur wenige PatientInnen in einem Überwachungsprogramm einer Autoimmungastritis sind.

### ESD und Autoimmungastritis

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Anteil an PatientInnen mit einer Autoimmungastritis, die einen Tumor in der Nachbeobachtungszeit von 2940 Monaten entwickelt haben, bei 20,7% lag. Von diesen 20,7% wurde die Hälfte der PatientInnen endoskopisch behandelt, wovon die ESD 16,7% und die EMR 83,3% ausmachte.

Umgekehrt waren 2,5% der ESD PatientInnen Autoimmungastritis-PatientInnen.

## Literaturverzeichnis

1. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(11):1327–31.
2. Raza M, Bhatt H. Atrophic Gastritis, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563275/>
3. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42):12179–89.
4. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed* 2018; 89(8-S):100–3.
5. Carabotti M, Annibale B, Lahner E. Common Pitfalls in the Management of Patients with Micronutrient Deficiency: Keep in Mind the Stomach. *Nutrients* 2021; 13(1): 208.
6. Amboss. chronische Gastritis; 2020. Available from: URL: [https://www.amboss.com/de/wissen/Chronische\\_Gastritis/](https://www.amboss.com/de/wissen/Chronische_Gastritis/).
7. floride Phase. Available from: URL: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/floride-phase/4216>.
8. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Bordin DS. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(11):2113.
9. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):377.
10. Azer SA, Akhondi H. Gastritis, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
11. P. Kump, C. Steininger, M. Gschwantler, C. Langner, C. Högenauer. *Helicobacter pylori*; 2018. Available from: URL: [file:///C:/Users/video/Downloads/helicobacter\\_slides\\_oeggh\\_stand\\_mai\\_2018\\_rev\\_ch.pdf](file:///C:/Users/video/Downloads/helicobacter_slides_oeggh_stand_mai_2018_rev_ch.pdf).
12. Kong Y-J, Yi H-G, Dai J-C, Wei M-X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(19):5903–11.
13. Chen H-N, Wang Z, Li X, Zhou Z-G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19(1):166–75.
14. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017; 30(4):414–23.
15. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14:17562848211038771.
16. Qudsiya Z, Jesus O de. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559316/>
17. Rodriguez NM, Shackelford K. Pernicious Anemia, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>
18. Kishikawa H, Ojiro K, Nakamura K, Katayama T, Arahata K, Takarabe S et al. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication. *Helicobacter* 2020; 25(1):e12669.

19. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HK. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(1):83–8.
20. Roland Gärtner. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen – Ätiologie, Epidemiologie und klinische Relevanz in der Frauenheilkunde; 2015. Available from: URL: [https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam\\_5.pdf](https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_5.pdf).
21. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:92.
22. Chan JCW, Liu HSY, Kho BCS, Lau TKH, Li VL, Chan FHY et al. Pattern of thyroid autoimmunity in chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci* 2009; 337(6):432–7.
23. Block CE de, Leeuw IH de, van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):4062–7.
24. Böcker, Denk, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch. *Pathologie*. 5th ed. München: ELSEVIER; 2012.
25. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12(10):e00402.
26. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13(1):2–9.
27. Nishizawa T, Yahagi N. Long-Term Outcomes of Using Endoscopic Submucosal Dissection to Treat Early Gastric Cancer. *Gut Liver* 2018; 12(2):119–24.
28. Kim GH, Jung H-Y. Endoscopic Resection of Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021; 31(3):563–79.
29. S3 Leitlinie Magenkarzinom "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs; 2019. Available from: URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009OLI-KF\\_Magenkarzinom\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009OLI-KF_Magenkarzinom_2019-01.pdf).
30. Endoskopische Resektionsverfahren EMR und ESD-Schritt für Schritt; 2018. Available from: URL: <https://www.thieme.de/de/innere-medizin/endoskopische-resektionsverfahren-emr-esd-141411.htm>.
31. Luca L de, Di Berardino M, Mangiavillano B, Repici A. Gastric endoscopic submucosal dissection in Western countries: Indications, applications, efficacy and training perspective. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13(10):1180–9.
32. Choi MK, Kim GH, Park DY, Song G am, Kim DU, Ryu DY et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience. *Surg Endosc* 2013; 27(11):4250–8.
33. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009; 58(3):331–6.
34. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion* 2009; 80(3):173–81.
35. Hitomi G, Watanabe H, Tominaga K, Yoshitake N, Suzuki M, Maeda M et al. Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(89):254–60.

36. Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier H-P et al. Endoscopic Submucosal Dissection in Europe: Results of 1000 Neoplastic Lesions From the German Endoscopic Submucosal Dissection Registry. *Gastroenterology* 2021; 161(4):1168–78.
37. Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020; 73:28–41.
38. Rong L, Cai Y, Nian W, Wang X, Liang J, He Y et al. Efficacy comparison between surgical resection and endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer in a domestic single center. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21(2):190–5.
39. Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H et al. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut* 2021; 70(3):476–84.
40. Liu L, Liu H, Feng Z. A narrative review of postoperative bleeding in patients with gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13(1):413–25.
41. Zullo A, Manta R, Francesco V de, Manfredi G, Buscarini E, Fiorini G et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions in Western countries: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33(11):e1–e6.
42. Kim GH, Jee SR, Jang JY, Shin SK, Choi KD, Lee JH et al. Stricture occurring after endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric tumors. *Clin Endosc* 2014; 47(6):516–22.
43. Coda S, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Kikuchi T, Ono H. Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment. *Endoscopy* 2009; 41(5):421–6.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 lymphoplasmatische Entzündung vorwiegend basal (1) .....	12
Abbildung 2 mukosale Metaplasie (1) .....	12
Abbildung 3 intestinale Metaplasie (1) .....	12
Abbildung 4 ECL Zell Hyperplasie (1) .....	12
Abbildung 5 Fundus: chronisch atrophe Typ A Gastritis (6) .....	13
Abbildung 6 Correa Cascade (26) .....	19
Abbildung 7 Vergleich Outcome erweiterte Kriterien und klassische Kriterien ESD (32) .....	25
Abbildung 8 Vergleich ESD und Operation (32) .....	26
Abbildung 9 Geschlechterverteilung ESD .....	30
Abbildung 10 en bloc Resektion .....	31
Abbildung 11 R0 Resektion .....	31
Abbildung 12 kurative Resektion .....	31
Abbildung 13 Tumorlokalisation .....	32
Abbildung 14 Tumorart .....	32
Abbildung 15 Erfolgsrate Lernkurve .....	33
Abbildung 16 en bloc Resektion Lernkurve .....	33
Abbildung 17 R1 und R0 Resektion Lernkurve .....	33
Abbildung 18 kurative Resektion Lernkurve .....	34
Abbildung 19 Komplikationen Lernkurve .....	34

Abbildung 20 Geschlechterverteilung AIG .....	35
Abbildung 21 Histologie .....	35
Abbildung 22 weitere Autoimmunerkrankungen .....	36
Abbildung 23 Symptome 1 .....	37
Abbildung 24 Symptome 2 .....	37
Abbildung 25 Therapie Magenkarzinom .....	38
Abbildung 26 endoskopische Therapie .....	38
Abbildung 27 Tumorart .....	38
Abbildung 28 Zeitpunkt des Tumors in Bezug auf Zeitpunkt der AIG Diagnose .....	38