

Chirurgische Strategien in der Behandlung von GERD und Barrett

T. Winkler

Praxis am Stubenring
Ordination Haus mit Herz



was uns Sorgen macht ...



- ⌘ GERD verursacht beides: Barrett und ein Ösophaguskarzinom
- ⌘ Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus wächst schneller als jede andere Tumorentität in den westlichen Ländern
- ⌘ Barrett – Karzinomsequenz analog zur Adenom – Karzinomsequenz beim CRC
- ⌘ Barrett in bis zu 30% in makroskopisch normaler Schleimhaut
- ⌘ Columnar lined esophagus (CLE) > 5cm 100% Barrett
- ⌘ Short und long segment Barrett gleiche Karzinominzidenz
- ⌘ 50% der Barrett CA's asymptomatisch

was wir wollen ...



- ⌘ Verhinderung der Präkanzerose Barrett durch adäquate Therapie der Refluxerkrankung. Welche?
- ⌘ Durch geeignete Therapie des Barrett Transformation in ein Karzinom verhindern
- ⌘ Bei Bestehen stabile Erkrankung erzeugen. Im Idealfall komplette Remission
- ⌘ Ein Karzinom langfristig verhindern bzw. das Risiko auf das eines Patienten aus der Normalbevölkerung zu minimieren
- ⌘ Gürtel und Hosenträger: Lokale Eradikation des Barrett und Verhinderung des Rezidivs durch komplette Antirefluxkontrolle – ist das die adäquate Therapie?

Was wir uns überlegen sollten ...



- ⌘ Screening: bei allen Patienten, die gastroskopiert werden PE des gastroösophagealen Übergangs ungeachtet der Makroskopie (bis zu 30% bei makroskop. normaler Mukosa Barrett)
- ⌘ Screening in Analogie zur Vorsorgekolo bei Risikopat. Alter? – 50? (AGA)
- ⌘ Konsequenterer Gastroskopie bei allen GERD's – keine blinde Therapie!
- ⌘ Konsequenter Einsatz von high end Geräten unter Zuhilfenahme von NBI, Chromoendoskopie bzw. Essig, um die Detektionsrate zu erhöhen
- ⌘ Untersuchung in ausreichender Sedierung. Zeit für die genaue Untersuchung bei guter Compliance
- ⌘ Schulung und Fortbildungen. Man erkennt nur das, was man kennt und nicht, was man sieht

... die ewige Diskussion – Lösung?



- ⌘ Das größte Risiko ist der Chirurg ...
- ⌘ Fundoplikatio ist nicht gleich Fundoplikatio. Postoperative Qualitätskontrollen notwendig
- ⌘ Die Kontroverse nur auf Grund der Tatsache, dass verschiedene Dinge miteinander verglichen werden?!
- ⌘ Eine schlechte Fundoplikatio ist einer medikamentösen Therapie in der kompletten Antirefluxkontrolle unterlegen, aber eine gute (Impedanz postoperativ) deutlich überlegen!

... die ewige Diskussion – Lösung?



- ⌘ Viele Studien zeigen, daß eine Fundoplikatio sowohl bei der Behandlung der GERD (Symptome), als auch in der Behandlung des Barrett (Verhinderung des Karzinoms, Reduktion des Dysplasiegrades) einer medikamentösen Therapie überlegen ist
- ⌘ Die Wirkung der PPI auch abhängig von der Qualität des Refluxes (sauer – alkalisch). Im Lotustrial sind alle partial- und nonresponders für die PPI Therapie ausgeschlossen worden. Verzerrung des Ergebnisses? Jama 2011
- ⌘ Es gibt einige Daten, dass die lokalen Therapieverfahren in Kombination mit einer PPI Therapie schlechtere Langzeitergebnisse aufweisen als in Kombination mit einer Fundoplikatio Surg Endos 2011



⌘ **Einleitung**

⌘ Diagnose

⌘ Therapie

⌘ Zusammenfassung und take home message

Epidemiologie von GERD



- ⌘ Häufigste Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts
- ⌘ 40% der Normalbevölkerung einmal im Mo; 14% einmal wöchentlich; 7% tgl. Reflux
- ⌘ Lebensqualität von Refluxpatienten oft signifikant beeinträchtigt
- ⌘ Reflux ist kanzerogen

Barrett



- ⌘ Prävalenz von Barrett 1,6-3% in einer gesunden Population. Diese steigt auf 15-35% bei GERD Patienten
- ⌘ Ausmaß der Symptome korrelieren nicht mit dem Grad der Schleimhautschädigung, wobei das subjektive Empfinden und Symptome mit der Zeit abnehmen

Johnson DA, Fennerty MB. Gastroenterology. 2004

- ⌘ Das Risiko von einem Adenokarzinom in der Speiseröhre war 8-fach erhöht bei Patienten, die regelmäßig einmal pro Woche Sodbrennen hatten. Zusätzlich war die Inzidenz der Karzinomentwicklung um das 3-fache bei jenen Pat. erhöht, die als symptomatische Therapie PPI einnahmen

DeMeester; World J Gastroenterol, 2010

Symptome

⌘ GERD ohne Komplikationen:

- ☒ Regurgitation, (saures) Aufstoßen und unspez. Völlegefühl, Blähungen (pos. predictive value v. > 80% for GERD)
- ☒ Sodbrennen – epigastrische, retrosternale Schmerzen/Brennen (heart burn); kardiale Abklärung!!

⌘ GERD mit Komplikationen:

- ☒ Halsschmerzen, Heiserkeit, broncho-pulmonale Affektionen bis zur rez. Pneumonien und Asthma durch Mikroaspirationen von Magensäure
- ☒ Chronische Entzündungen im Mund (Zahnerosion, Parodontose) und auch im HNO Bereich (chron. rez. Sinusitiden) ohne anders erklärbare Ursache



⌘ Einleitung

⌘ **Diagnose**

⌘ Therapie

⌘ Zusammenfassung und take home message

Diagnose



⌘ Morphologisch:

- ☒ Gastroskopie: Hiatushernie, GERD, Barrett (multilevel Biopsien, Essig, Lugol, Indogokarmin)

⌘ Quantitativ:

- ☒ Impedanz (sauer, gallig, neutral und gasförmiger Reflux, Symptomenkorrelation). Höchste Sensitivität und Spezifität für Reflux. Medikamente müssen nicht abgesetzt werden

⌘ Funktionell:

- ☒ Videokinetographie (Motilität, HIS Winkel, Entleerungsstörung). Dynamische Testung der Kinetik.
- ☒ Manometrie
- ☒ HR / Impedanzmanometrie

Abklärung und Diagnostik



⌘ Genaue Anamnese

⌘ Abklärung:

morphologisch -
Gastroskopie



quantitativ -
Impedanzmessung



funktionell -
Videokinematographie





⌘ Einleitung

⌘ Diagnose

⌘ **Therapie**

⌘ Zusammenfassung und take home message



Keine blinde PPI Gabe bei suspizierter GERD

**Immer zuerst Abklärung zumindest mit einer
Gastroskopie und Biopsie des distalen
Ösophagus**

Konzept der GERD Therapie

- ⌘ Abklärung, dann maßgeschneiderte, individuell gestaltete Therapie je nach:
 - ☒ Befund (onkologische Risikokonstellation)
 - ☒ Ausprägung der Erkrankung, Begleiterkrankungen
 - ☒ Subjektiven Beschwerden
 - ☒ Patientenwunsch

- ⌘ Treatment options:
 - ☒ Bei unkomplizierter GERD:
 - ☒ Veränderung der Lebensgewohnheiten
 - ☒ Medikamentös mit Einsatz von PPI
 - ☒ Bei komplizierter GERD:
 - ☒ short term PPI und Reevaluation
 - ☒ long term PPI (Nebenwirkungen und z.T. insuff. Symptomenlinderung)
 - ☒ Chirurgisch

Konzept der Barrett Therapie



- ⌘ Barrett als Präkanzerose ist eine schwerwiegende Erkrankung. Outcome von der Behandlung des Barrettkarzinoms ist sehr bescheiden. Deswegen ...
- ⌘ Barrett sollte frühzeitig adäquat und suffizient behandelt werden, sonst Progression zum Karzinom
- ⌘ Erfassung von:
 - ☒ Dysplasie (0, low, high) und oncologic risk (presence of LG, duration >10y, long segment - >3cm)
 - ☒ Hiatushernie
 - ☒ Symptome
- ⌘ Behandlungsempfehlungen nach wie vor kontroversiell:
 - ☒ Long term PPI, +/- NSAID, statins, +/- local therapy (cryo, photodynamic, radioablation, mucosal- or submucosal resection), +/- fundoplication

PPI Dauertherapie bei LA B, C, D



⌘ Ansprechen der PPI's:

- ☒ Gutes initiales Ansprechen der Therapie in bis zu 60%
- ☒ Nach Absetzen Rezidiv in bis zu 90%
- ☒ Bei lebenslangen PPI's, in bis zu 70% auch unter Dosissteigerung keine Symptommfreiheit, Überwiegen von Nebenwirkungen

⌘ Rein symptomatische – keine causale Therapie! Reflux selbst wird nicht eliminiert, sondern wird nur weniger aggressiv, was die Säure betrifft. Die anderen Komponenten bleibt unbehandelt!

⌘ Lebenslange Therapie mit PPI's teuer und von Compliance des Pat. abhängig (bis zu 70% nicht compliant)

Vakil N. Rev Gastroenterol Disord. 2005;5(suppl 2):S12–S17.
Bardhan KD. Am J Gastroenterol. 2003;98(3 suppl):S40–S48.
Hungin AP, et al. Br J Gen Practice. 1999;49:463–464.

⌘ Nebenwirkungen von PPI

PPI



- ⌘ Eine von am weitesten verbreiteten Medikamenten. Extrem potente Blocker der Magensäure und allen anderen Antazida überlegen. Indikationen sind Säure abhängige Magenprobleme wie Gastritis oder Ulzera und GERD.
- ⌘ Exzellent für short term use, **long term use** sollte für die Prävention von potentiell schweren Erkrankungen vorbehalten sein. Im letzteren Fall sollte unbedingt **H.pylori Eradikation vorgenommen werden, um das Krebsrisiko zu senken** DY Graham; Curr Gastroenterol, 2008
- ⌘ Die Dosierung sollte so niedrig wie möglich gehalten werden oder sogar on demand bei Gastritis und einfacher GERD
- ⌘ PPI sind ganz klar unterlegen, wenn es um die Vermeidung von Progression zu Barrett, Dysplasie oder Krebs geht Ann Surg 2006
- ⌘ PPI reduzieren nicht Dysplasie oder das Krebsrisiko bei Patienten mit Barrett

Nebenwirkungen von Langzeit PPI Therapie



- ⌘ PPI sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente, oftmals ohne wirkliche Indikation
- ⌘ Gute Wirkung, aber auch z.T. schwerwiegende Nebenwirkung:
 - ☒ Assoziiert mit Knochenbrüchen (Osteoporose), erhöht Risiko um 30-51%, besonders bei Patienten mit Drogenkonsum, Rauchen, Alkoholismus, schlechter EZ, Steroide, etc.
 - ☒ Erhöht das Risiko einer Clostridium diff. Kolitis auf das Doppelte, bakterielle Überwucherung des Dünndarms um das 3-fache und andere Infekte im Intestinaltrakt und spontane Peritonitiden scheinen erhöht zu sein

Nebenwirkungen von Langzeit PPI Therapie

- ⏏ Wechselwirkungen (Clopidogrel, ...)
- ⏏ Missbildungen
- ⏏ Erhöhte Anfälligkeit für Pneumonien
- ⏏ Vit B12 und Eisenmangel, Hypomagnesämie
- ⏏ **Am allerwichtigsten:** Hypergastrinämie mit rebound Hypersekretion von Säure. Höhere Wahrscheinlichkeit von verschiedenen Karzinomen, wie Magenkarzinom (atrophe Gastritis; insbesondere bei H. pylori), CRC, Karzinoid
- ⏏ Potentielle Verstärkung der GERD durch verzögerte Ösophagusentleerung

DM McCarthy; Curr opinion Gastroenterol 2010
E Sheen; Dig Dis Sci 2011
JM Gill; Ann Fam Med 2011
DY Graham; Curr Gastroenterol Rep 2008
JG Fox; Gut 2011

NSAID und Statine

⌘ Um die Progressionsrate von Barrett zum Karzinom zu verringern:

- ☑️ Prospektiv randomisierte Studie, 570 Patienten
- ☑️ Während medianem follow up von 4.5a 7% entwickelten HIEN od. CA
- ☑️ Nach der Diagnose von Barrett 318 (56%) nahmen NSAID für median 2mo, 161 (28%) Aspirin für median 5a, 209 (37%) Statine für median 5a und 107 (19%) nahmen beides
- ☑️ Beide Gruppen, NSAID und Statin users hatten eine reduziertes Risiko einer neoplastischen Progression ($P=0,3$ und $P=0,46$)
- ☑️ Kombination hatte einen höheren Effekt ($P=0,28$)

JG Fox; GUT 2011

Lokale Therapie



- ⌘ Für Barretts ohne Dysplasie gibt es keine Evidenz für einen Benefit
- ⌘ Low grade Dysplasie profitieren von einer Radiofrequenzablation (zerstört Barrett und die Dysplasie komplett; keine buried glands durch Reepithelialisierung) und / oder Mukosaresektion. Gleichzeitige Behandlung mit Langzeit-PPI besser komplette Antirefluxkontrolle mit einer Fundoplikatio wird als vorteilhaft in der Literatur berichtet, um die Rucurrance rate zu reduzieren
- ⌘ Low grade, high grade Dysplasien und early cancer ist die Domäne für die Lokalbehandlung mit Radiofrequenzablation, Mukosa- / Submukosaresektion. Keine randomisierten Studien oder Langzeitdaten
Rees; Cochrane Coll, 2011
- ⌘ Kryotherapie, Thermoablation, Photodynamik oder jede andere Behandlung, die potentiell das Barrettepithel zerstört, ist bezüglich Erfolgsrate unterlegen und geht mit einer höheren Komplikationsrate wie Stenosen, Perforation, etc. einher

Rationale für die Fundoplikatio

- ⌘ Richtige Indikationsstellung ist die Grundvoraussetzung für einen nachhaltigen Behandlungserfolg und zufriedene Patienten
- ⌘ pH-metrisch erfolgreiche Fundoplikatio (=DeMeester/Composite Score unter 14,72 nach Fundoplikatio) führt zu Regression von Dysplasie zu IM (Rossi et al., Ann Surg 2006) und von IM zu CM bzw. OCM führt.
- ⌘ Unter PPI Medikation wurde keine Regression des Barrett beobachtet Cooper et al.
- ⌘ Die Datenlage rechtfertigt eine Fundoplikatio bei Barrett Ösophagus mit entsprechender Nachsorge (Endoskopie, Biopsie, Manometrie, pH Metrie).
Hofstetter et al., Parilla et al., Csendes et al. und Rossi et al.

Fundoplikatio

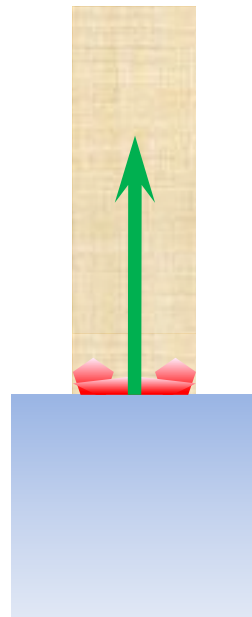
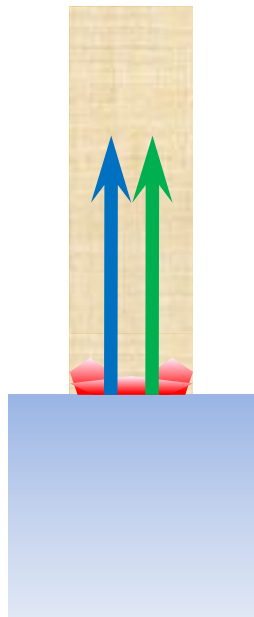


- ⌘ Randomisierte Studien haben die überlegene Antirefluxkontrolle durch die Fundoplikatio bestätigt verglichen mit der medikamentösen Therapie Ann Surg 2003, Ann Surg 2006
- ⌘ Antirefluxchirurgie ist sicher, effektiv und dauerhaft BJS 1996, NJM 1992, Ann Surg 2003
- ⌘ Fundoplikatio ist die Therapie der Wahl für eine adäquate und suffiziente Behandlung des Barrett durch Elimination aller Refluxarten (Gas, Säure, Galle, neutral) entweder alleine oder in Kombination mit einem lokalen Verfahren
- ⌘ Es ist mehrfach berichtet worden, daß, wenn GERD komplett unter Kontrolle nach einer Fundoplikatio ist, gemessen durch Impedanz, kein Patient eine Progression zu einem höheren Dysplasiegrad oder zu einem Karzinom aufwies. Vergleichsweise hohe Regressionsraten zu niedrigeren Dysplasielevel oder zu normaler Mukosa wurden berichtet Ann Surg 1998, Am Coll Surg 2003, Am J Gastroenterol 1999
- ⌘ Der Grund der Kontroverse zwischen Fundoplikation und PPI basiert auf der Tatsache, daß nur wenige Zentren eine Impedanz postoperativ vornehmen, um die Qualität der Fundoplikatio zu dokumentieren (Composite Score < 14,72) MG Patti; World J Gastroenterol 2010

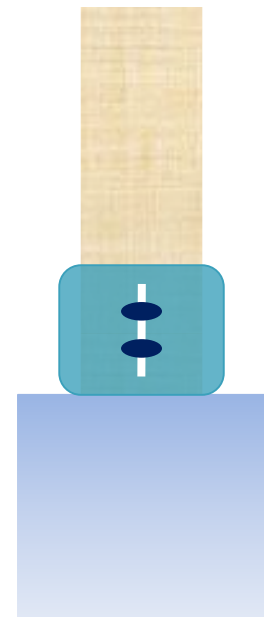
Fundoplikatio

- ⌘ Nur wenige Autoren berücksichtigen dieses sehr wichtige Qualitätsmerkmal. In diesen Studien, in denen eine erfolgreiche Fundoplikatio dokumentiert und bewiesen wurde, dort ist die Fundoplikatio eindeutig allen anderen Therapieoptionen überlegen. Eine erfolgreiche Fundoplikatio verhindert eine Progression in Richtung Barrett bei unkomplizierten GERD's und fördert eine Regression bei Patienten mit Barrett <> PPI Rees; Cochrane Coll, 2011
- ⌘ Antirefluxchirurgie reduziert die Genexpression, die für die Progression von Barrett verantwortlich ist DeMeester, Arch Surg 2007
- ⌘ Lotus trial: keine wesentlicher Unterschied. Sowohl PPI, als auch LARS gute Methoden für die Refluxkontrolle für 5 Jahre, wobei in der PPI Gruppe nur die kompletten Responder eingeschlossen wurden und alle anderen exkludiert wurden Jama 2011
- ⌘ Fundoplikatio in Kombination mit oder nach lokaler Therapie muss weiter untersucht werden. Es gibt aber schon eine Reihe von kleineren Serien, die gute Daten zeigen Surg Endos 2011

Fundoplikatio - PPI



+ PPI



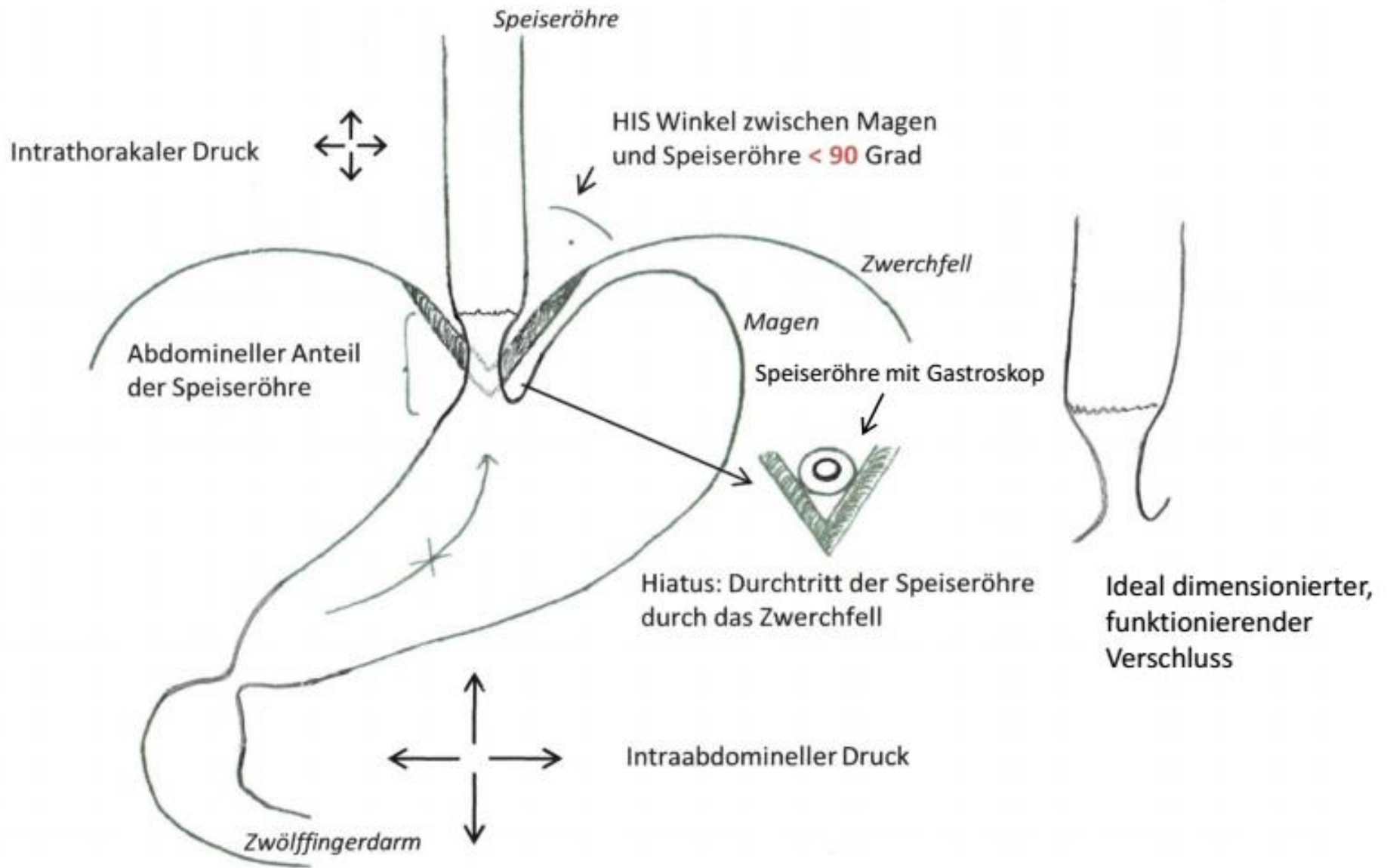
+ Fundo

↑ sauer

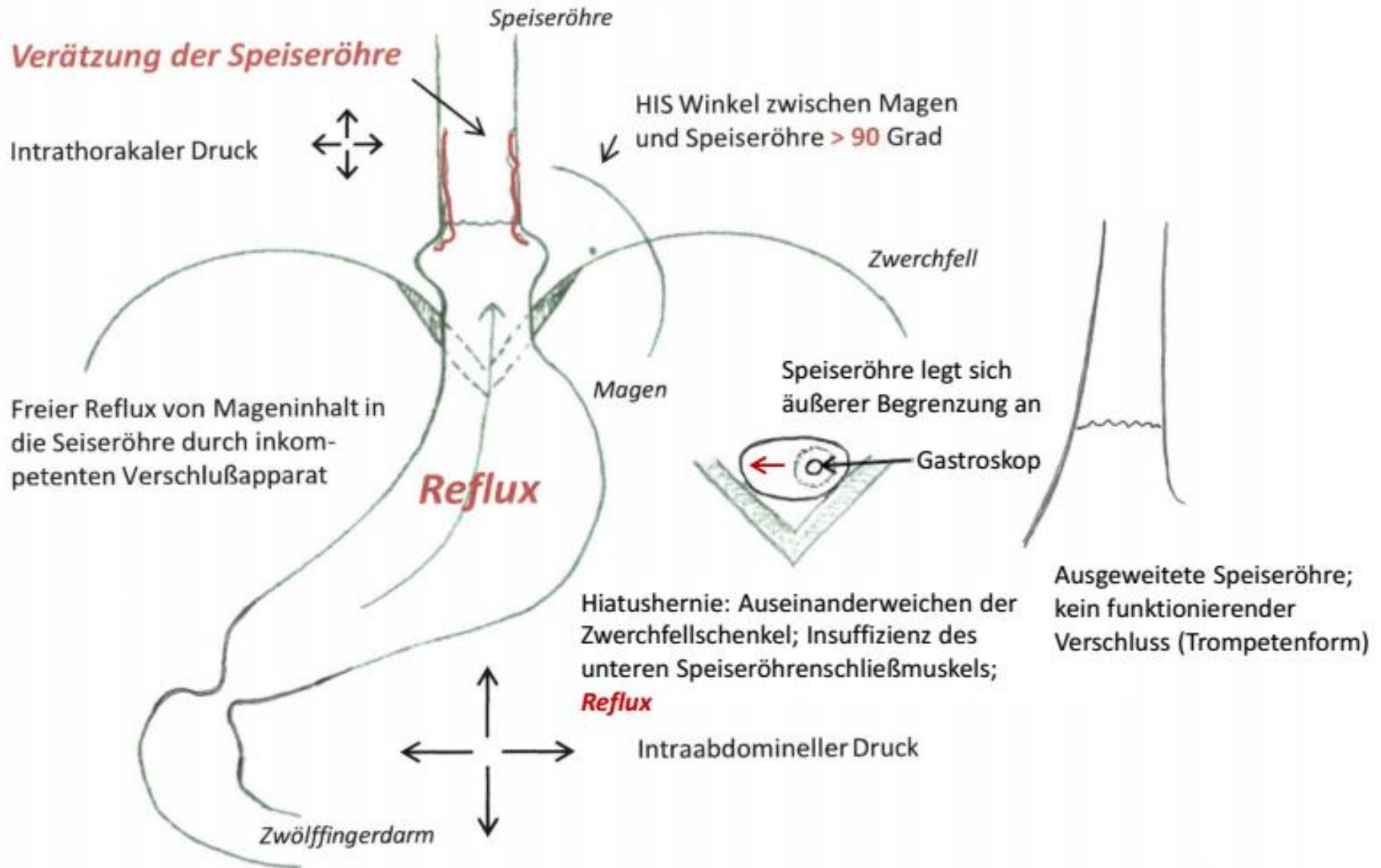
↑ Non-acidic

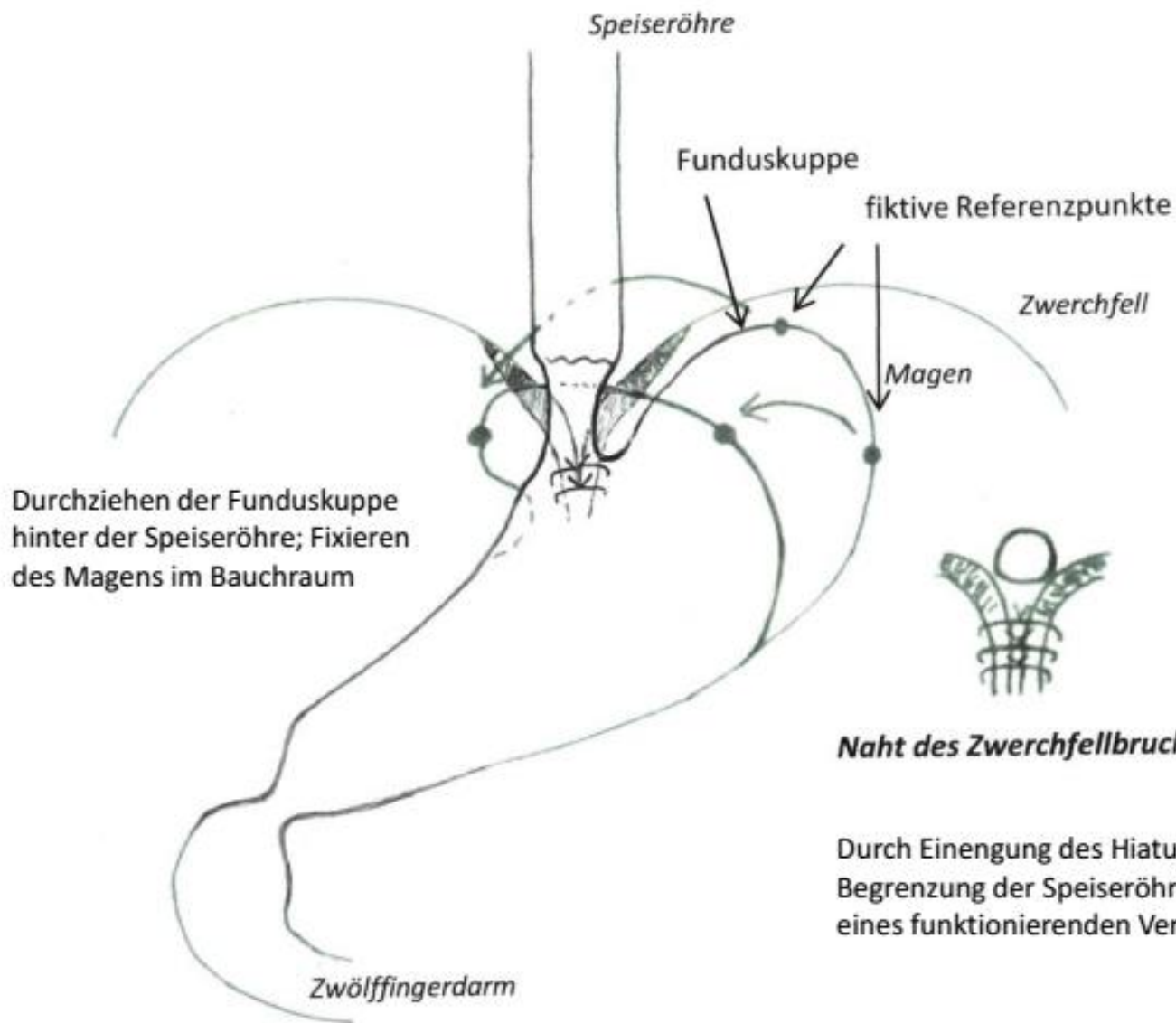


CLE



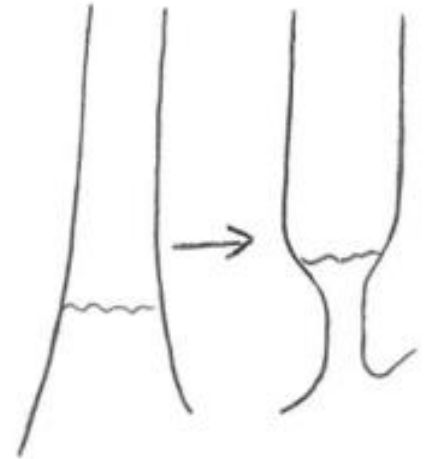
Verätzung der Speiseröhre





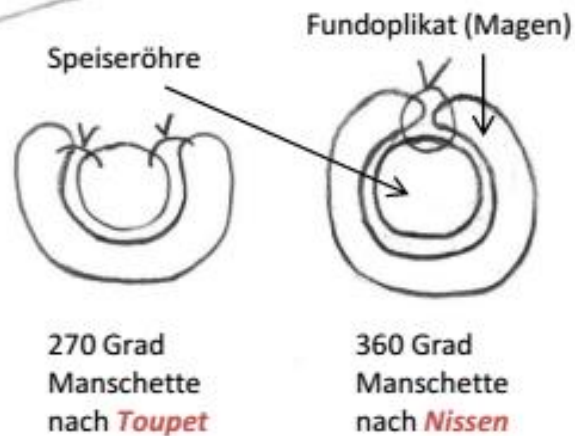
Naht des Zwerchfellbruchs

Durch Einengung des Hiatus (der äußeren Begrenzung der Speiseröhre) Wiederherstellen eines funktionierenden Verschlusses



... **Formen einer Manschette** und
Wiederherstellung des HIS
Winkels auf **< 90 Grad**

... damit Wiederherstellung des
Schließmuskels und der Barriere zwischen
Magen und Speiseröhre; saurer, galliger
und gasförmiger **Reflux** werden somit
causal und **effizient behandelt**



Follow up - kontroversiell



- ⌘ 1-3 Monate nach Gabe von Med. Anamnese, Gastroskopie, keine genauen Angaben
- ⌘ 3 Monate nach OP (Gastroskopie), Manometrie und pH-Metrie zur Qualitätskontrolle (Regression von Barrett?)
- ⌘ Barrett ohne Dysplasie Gastroskopie 2-3 Jahre, LIEN 3-6 Monate, high grade Dysplasie Mukosaresektion mit oder ohne Fundoplikatio oder operative Sanierung

CLE - Management

Mucosatyp in biopsy	Surveillance Endoscopy/ therapy
Oxyntocardiac Mucosa	none
Cardiac Mucosa (CM)	3-5 y, Fundoplication
Intestinal metaplasia	3 y, ablation, Fundoplication
Low Grade Dysplasia	3 mos, mucosal resection, Fundoplication
Indefinite for Dysplasia	2-3 weeks PPI therapy and re-biopsy
High grade Dysplasia	Mucosal resection / ablation and operation
Adenocarcinoma T1a	Mucosal resection / ablation and operation
Adenocarcinoma T1b and higher	Operation (esophageal resection)

Zacherl, Prager, Riegler, ACO 2008
Lenglinger, Eur Surg 2006



⌘ Einleitung

⌘ Diagnose

⌘ Therapie

⌘ **Zusammenfassung und take home message**

Take home message I



- ⌘ GERD ist die häufigste Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts (bis 40% der Normalbevölkerung) GERD verursacht sowohl Barrett, als auch Karzinome
- ⌘ In vielen Fällen ist der Reflux nicht ausreichend bzw. nicht adäquat therapiert
- ⌘ Barrett in bis zu 35% bei GERD Patienten
- ⌘ Barrett ist stärkste bekannte Risikofaktor für ein Adenokarzinom des Ösophagus
- ⌘ Viele junge Leute leiden an GERD oder sogar an Barrett. Eine geeignete und adäquate Therapie ist von größter Wichtigkeit, um eine Progression zu höheren Dysplasiestadien und um ein Ösophaguskarzinom zu verhindern
- ⌘ Sollte eine Gastroskopie Teil einer Vorsorgeuntersuchung werden? Bei Risikogruppen?

Take home message II

- ⌘ Kein blindes Verschreiben von PPI, insbesondere nicht bei Pat. mit GERD
- ⌘ Bei Gastroskopien immer Biopsie des dist. Ösophagus, auch wenn makroskopisch unauffällig, da in bis zu 17-30% ein Barrett vorliegen kann – Konsequenz?
- ⌘ Bei Barrett NBI, Chromoendoskopie, Essig, pit pattern, ... und Multilevelbiopsien
- ⌘ PPI Medikation nur als symptomatische Behandlung - evtl auch diagnostisch? Keine kausale Therapie. Potentiell Progression in Richtung Barrett und ECA
- ⌘ Bestimmung der Risikokonstellation für ECA (>3cm Barrett, Dauer, Vorhandensein low grade Dysplasie)
- ⌘ Kurzzeit PPI Behandlung ideal. Langzeittherapie nur für Komplett-Responders (GERD, Barrett)? Potentiell schwere Nebenwirkungen. Deutlich der medikamentösen Therapie bei der kompletten Antirefluxkontrolle unterlegen (und Prevention des Karzinoms?)

Take home message III



- ⌘ Einzig effektive Therapie gegen GERD und Barrett ist die komplette und dauerhafte Antirefluxkontrolle – Fundoplikatio? PPI? (AGA und Lotus PPI und Fundo equivalent). Zahlreiche randomisierte Studien zeigen nach Fundoplikatio weder Progression der Dysplasie, noch Barrettkarzinom während eines follow up von mehr als 5 Jahren. In vielen Fällen kam es zu einer Regression der Dysplasie bzw zu kompletter Rückbildung des Barrett zu normaler Schleimhaut
- ⌘ Die Fundoplikatio ist dauerhaft, sicher, effektiv (Chirurg), gute Kontrolle der refluxspez. Symptome und reduziert die Behandlungskosten enorm
- ⌘ Die Kombination mit einem lokalen Verfahren bei der low und high grade Dysplasie muss in prospektiv randomisierten Studien noch weiter untersucht werden, zeigt aber gute Daten

Fundoplikatio



SILS Fundoplikatio

⌘ Resultat nach einer Woche



Keine Narrenfreiheit für Narbenfreiheit



Herzlichen Dank