

Diagnostik und Therapie

Refluxerkrankung und Barrett-Ösophagus

Prof. Dr. med. Stefan Seewald^a, Dr. med. Fridolin Bannwart^b, Dr. med. Andreas Müller^a,
Prof. Dr. med. Bernhard Sauter^a, Dr. med. Philipp Bertschinger^a

^a GastroZentrum Hirslanden, Klinik Hirslanden Zürich, ^b Institut für Klinische Pathologie medica Zürich

Mittlerweile jeder Fünfte leidet an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), Tendenz steigend. Die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus ist eine mögliche und potentiell maligne Komplikation. Bei welchen GERD-Patienten ist eine endoskopische Diagnostik angezeigt, wann eine empirische Therapie ausreichend?

Einleitung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zeigt eine Prävalenz von ca. 20% mit zunehmender Inzidenz. Eine benigne Komplikation von GERD ist die Refluxösophagitis mit ihren möglichen Folgen wie Ulkus oder peptische Strikturen. Eine potentiell maligne Komplikation von GERD ist die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, der als Präkanzerose für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus (Barrett-Karzinom) anzusehen ist. In der westlichen Welt findet sich einerseits eine siebenfache Zunahme der Inzidenz des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus, andererseits belegen neuere Studien ein relativ geringes individuelles Entartungsrisiko eines Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie von lediglich 0,12–0,33% pro Jahr [1–4].

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach sinnvoller evidenzbasierter Diagnostik und Therapie. Es gilt, Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus aus der Masse der Patienten mit GERD zu erkennen und diese gezielt einer Endoskopie zuzuführen. Nach bioptisch gesicherter Diagnose eines Barrett-Ösophagus erfolgt ein Abschätzen des individuellen Risikos einer malignen Transformation. Dabei kristallisieren sich zunehmend Faktoren für effiziente, endoskopische Überwachungsstrategien heraus. Frühzeitig entdeckt können dysplastische und mukosale Frühkarzinomatöse Veränderungen effektiv und sicher kurativ mittels endoskopischer Resektions- und Ablationsverfahren behandelt werden, die mittlerweile als Therapie der ersten Wahl gelten.

Gastroösophageale Refluxerkrankung

Definition, Diagnostik und empirische Therapie
GERD sollte anhand der Montreal-Klassifikation definiert werden, die den pathophysiologischen Prozess



des gastroösophagealen Refluxes und die klinische Symptomatik unabhängig voneinander berücksichtigt. Die Diagnose von GERD kann somit einerseits allein anhand von Symptomen, Folgen oder Komplikationen von Reflux und andererseits durch apparativ gemessenen Reflux ohne Symptome gestellt werden. Sodbrennen ist neben Aufstossen und Regurgitationen das sensitivste Symptom von GERD [5, 6].

Vor dem Hintergrund explodierender Gesundheitskosten stellt sich die klinische Frage, bei welchen Patienten mit GERD eine endoskopische Diagnostik indiziert ist. Nach den aktuellen Studien können Patienten mit behandlungsbedürftigen, klassischen Refluxbeschwerden ohne Alarmzeichen oder Risikofaktoren



Stefan Seewald

(siehe später) ohne Endoskopie zunächst empirisch mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) in einer Standarddosis* für 4 Wochen behandelt werden (*Esomeprazol 40 mg, (Dex)Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg). Danach gibt es mehrere Optionen: (a) Beendigung der Therapie und Abwarten des Spontanverlaufes, (b) Fortführen der Therapie mit gleicher Dosis oder Rückgang auf eine niedrigeren PPI-Dosis oder (c) Bedarfstherapie, die beide Varianten «keine Therapie bei Symptombefreiheit» und «kontinuierliche Dauertherapie» einschliesst. Die bedarfsadaptierte Therapie schnitt in einer ökonomischen Analyse am besten ab [2, 7]. Eine Endoskopie ist indiziert bei Alarmsymptomen oder Risikofaktoren (Tab. 1), fehlendem oder nicht ausreichendem Ansprechen auf die empirische Behandlung, einem hohen PPI-Bedarf in der Erhaltungstherapie und bei ausdrücklichem Wunsch des Patienten (Abb. 1) [2, 8]. Die Endoskopie konzentriert sich einerseits auf das Vorliegen einer Refluxösophagitis und möglicher Komplika-

tionen wie Ulkus oder peptische Strikturen, andererseits wird nach typischen Veränderungen eines Barrett-Ösophagus geschaut. Dabei steigt mit dem Schweregrad einer Refluxösophagitis auch die Wahrscheinlichkeit eines Barrett-Ösophagus [9].

Zu beachten sind neben ösophagealen auch mögliche extraösophageale Manifestationen von GERD. Dazu gehören chronischer Husten, Asthma, eine Laryngitis und dentale Erosionen. In diesem Falle kann eine empirische achtwöchige PPI-Therapie mit doppelter Standarddosis durchgeführt werden, der gleichzeitig eine diagnostische Bedeutung zukommt. Weitere Abklärungen umfassen hierbei aus gastroenterologischer Sicht die obere Endoskopie und gegebenenfalls die Ösophagusmanometrie beziehungsweise Impedanz-pH-Metrie [2, 6, 10].

Refluxösophagitis

Wird bei der Endoskopie eine Refluxösophagitis diagnostiziert, empfiehlt sich die Einteilung nach der Los-Angeles-Klassifikation bezüglich des Schweregrades (A–D) [11]. Eine leichte Refluxösophagitis (Los-Angeles A/B) sollte über vier Wochen und eine schwere Refluxösophagitis (Los Angeles C/D) über acht Wochen mit einem PPI in Standarddosis behandelt werden (Abb. 2). Danach kann bei leichter Refluxösophagitis bei zufriedenstellender Symptomkontrolle ein Auslassversuch und bei der schweren Refluxösophagitis der Versuch einer Dosisreduktion unternommen werden. Orientiert am klinischen Verlauf kann die Gabe des PPI kontinuierlich, intermittierend oder nach Bedarf erfolgen. Durch schrittweise Dosisreduktion kann die noch ausreichend wirksame PPI-Dosis ermittelt werden. Als Therapieversager versteht man Patienten mit unzurei-

Tabelle 1: Alarmsymptome, die eine obere Endoskopie indizieren.

Dysphagie
Gewichtsverlust >5%
Anämie
Positive Familienanamnese für Malignome des oberen Verdauungstraktes
Langjährige Refluxbeschwerden

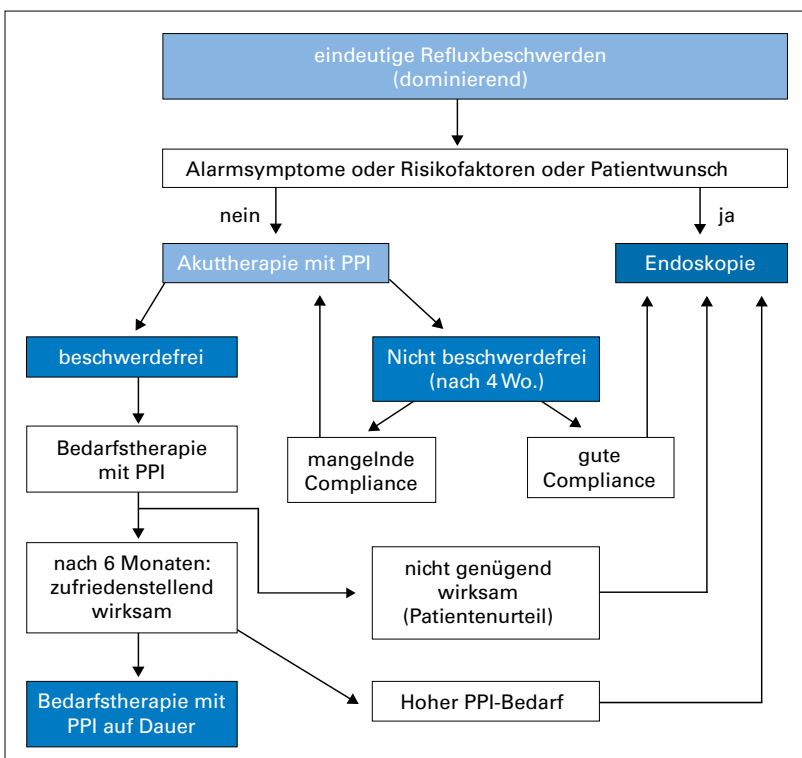


Abbildung 1: Management-Algorithmus zur Abklärung und Therapie typischer Refluxbeschwerden [8]. PPI = Protonenpumpenhemmer.

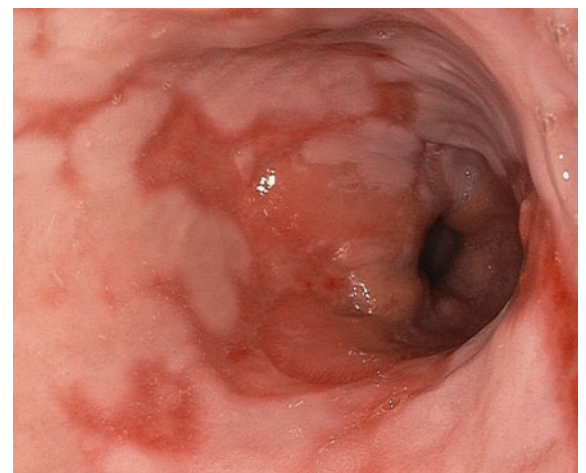


Abbildung 2: Refluxösophagitis Los Angeles C (über mehrere Schleimhautlängsfalten konfluierende Schleimhautläsionen <75% des Gesamtumfangs des Ösophagus).

chender Symptomkontrolle und/oder eine nicht heilende Ösophagitis nach acht Wochen PPI in einfacher Standarddosis und acht Wochen in doppelter Standarddosis. In diesem Falle besteht die Indikation zur weiteren Funktionsdiagnostik [2]. Findet sich eine peptische Stenose, erfolgt eine Bougierungstherapie unter hochdosierter PPI-Therapie (Abb. 3). Im Falle einer schweren erosiven Refluxösophagitis sollte nach achtwöchiger PPI-Therapie eine Kontrollgastroskopie erfolgen, um einen Barrett-Ösophagus beziehungsweise Dysplasien auszuschließen [12].

Aufgrund der weitverbreiteten PPI-Einnahme stellt sich die Frage nach potentiellen Risiken einer Langzeitbehandlung. Generell bleibt festzuhalten, dass potentielle Risiken sehr selten sind [13, 14]. Ein leicht erhöhtes Risiko besteht für bakterielle Infektionen der Atemwege [15] und des Verdauungstraktes [16, 17], eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarmes [18], Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen [19], Vitamin-B₁₂-Resorptionsstörungen [14], Hypomagnesämie [20], Eisenmangel [21] und eine beschleunigte Atrophieentwicklung bei unbehandelter *Helicobacter-pylori*-Gastritis [22]. Insbesondere fanden sich keine überzeugenden Hinweise für ein erhöhtes Osteoporoserisiko unter PPI [2, 19]. Bei Pa-

tienten mit Leberzirrhose sollten PPI wegen eines potentiell erhöhten Infektionsrisikos nur eingesetzt werden, wenn eine klare Indikation besteht [23].

Neben den PPI können Histamin-Typ-2-Rezeptorantagonisten (H₂RA) eine Säuresuppression erreichen. Der Effekt ist jedoch weniger effektiv bezüglich der Abheilung einer erosiven Refluxösophagitis und der Linderung der Refluxsymptome. Trotzdem finden sie Verwendung aufgrund Ihres Einflusses auf den nächtlichen histaminbedingten Anstieg der Magensäuresekretion im Sinne einer «add-on»-Therapie bei Patienten mit nächtlichen Symptomen trotz PPI-Therapie [24].

Antaazida sind Komponenten aus unterschiedlichen Kombinationen von zum Beispiel Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Aluminium und Magnesiumhydroxid. Sie neutralisieren die Magensäure und lindern bei einem Viertel der Patienten Refluxsymptome, haben aber keinen Einfluss auf die Abheilung einer erosiven Refluxösophagitis. Ein neuer alternativer Ansatz ist die physikalische Unterdrückung von Refluxereignissen mittels Alginat-Antaazida. Hierbei bildet sich eine visköse Antaazida-Gelmatrix auf dem Mageninhalt, die als physikalische Schutzschicht gegen Rückfluss fungiert und das Aufsteigen von Magen-

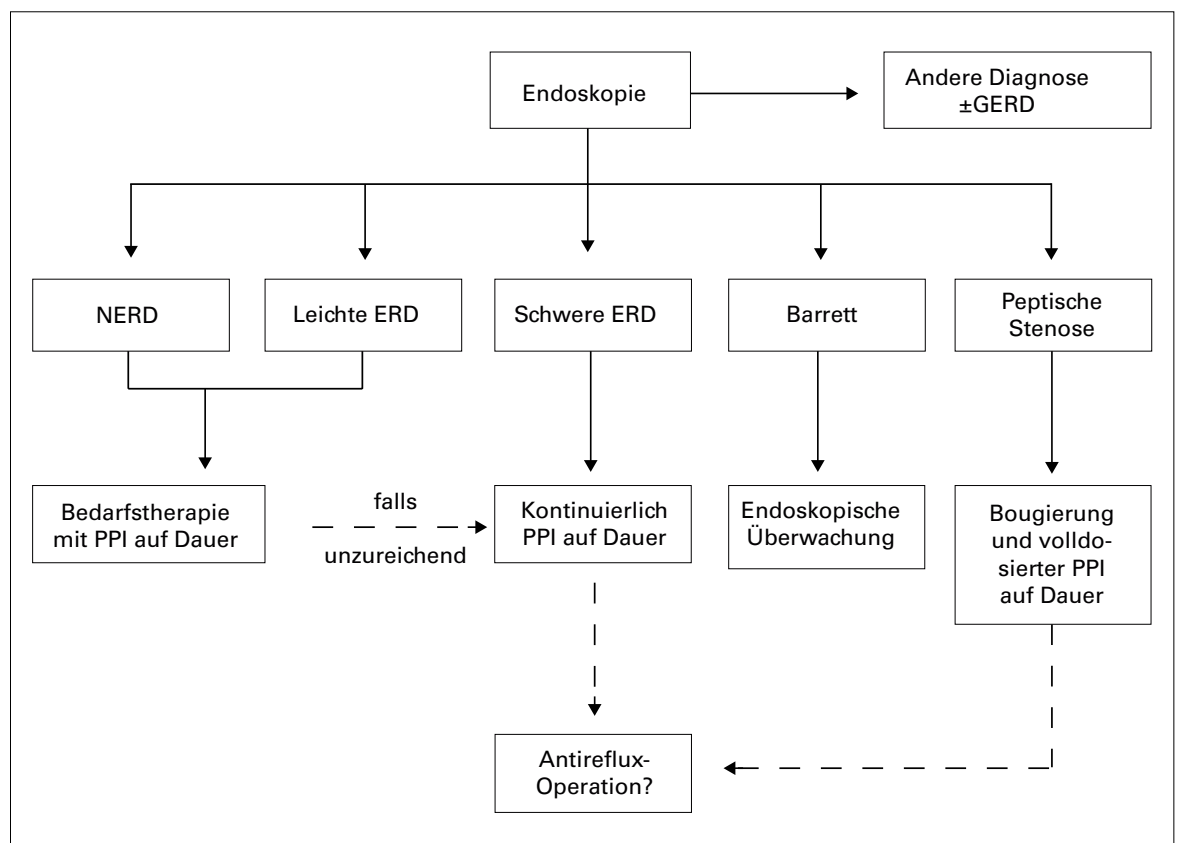


Abbildung 3: Algorithmus zum Langzeitmanagement der GERD in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund [8].

GERD = gastroösophageale Refluxerkrankung, NERD = nicht erosive Refluxerkrankung, ERD = erosive Refluxerkrankung.

säure in den Ösophagus verhindert. Antazida dienen gleichfalls als «add-on»-Therapie bei persistierenden Symptomen unter PPI-Therapie. Es gibt keine ausreichenden Vergleichsstudien, die erlauben, den Gebrauch eines spezifischen Antazidums zu favorisieren [25, 26]. In diesem Zusammenhang sind auch Allgemeinmassnahmen zu nennen, deren Wirksamkeit in Studien belegt wurde. Hierzu zählen Gewichtsabnahme, Erhöhung des Kopfendes des Bettes, Vermeidung von Spätmahlzeiten, Rauchstopp und Alkoholreduktion. Für den Verzicht auf Schokolade, Koffein, scharfe Speisen, Zitrusfrüchte und kohlenensäurehaltige Getränke besteht keine Evidenz [27–30].

Barrett-Ösophagus

Pathogenese, Risikofaktoren, Diagnose

Ein Barrett-Ösophagus wird endoskopisch vermutet, wenn sich über 1 cm grosse zungenförmige, nach proximal reichende, rötliche, der Magenschleimhaut ähnelnde Schleimhautausläufer im distalen Ösophagus finden. Der Barrett-Ösophagus entsteht aus einer Metaplasie, einem Prozess, bei dem vollständig differenzierte Zellen durch einen anderen Zelltyp ersetzt werden. Metaplasie ist im Allgemeinen eine Reaktion auf eine chronische Entzündung und im speziellen Zusammenhang der chronischen Refluxösophagitis. Hier ersetzen Zylinderepithelzellen, die der Magenschleimhaut oder intestinale Epithel gleichen, die durch Reflux geschädigten Plattenepithelzellen des distalen Ösophagus. Die Pathogenese des Barrett-Ösophagus beginnt somit mit gastroösophagealem Reflux von Säure und Galle. Warum jedoch die durch Reflux geschädigten Zellen des Plattenepithels sich nicht regenerieren, sondern Zylinderepithelzellen bilden, ist nicht geklärt. Die Bildung von Zylinderepithelschleimhaut im distalen Ösophagus verursacht per se keine Symptome. Symptome sind meistens durch die lang andauernde Refluxerkrankung bedingt [13]. Interessanterweise schliessen fehlende Refluxsymptome das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus jedoch nicht aus. Ca. 44% der Patienten mit Barrett-Ösophagus geben keine relevanten Symptome an [31]. Einen Barrett-Ösophagus findet man bei 10–15% der Patienten, die wegen Refluxsymptomen, aber auch bei 5,6% der Patienten, die wegen anderer Ursachen endoskopiert werden [32].

Bei welchen Patienten muss frühzeitig an das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus gedacht werden? Patienten mit Refluxsymptomen vor dem 30. Lebensjahr zeigen das höchste Risiko für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus mit linearer Progression mit jüngerem Alter [33]. Weitere Risikofaktoren sind in Tabelle 2 aufgeführt [34–36]. Insbesondere beim Vorliegen meh-

rerer Risikofaktoren und bei Alarmsymptomen sollte eine diagnostische Endoskopie in Betracht gezogen werden. Bei endoskopischem Nachweis entzündlicher Veränderungen sollte vor Biopsie eine vierwöchige PPI-Therapie erfolgen.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus.

Chronischer Reflux
Axiale Hiatushernie
Männliches Geschlecht
Alter ≥ 50
Erhöhter Body-Mass-Index (BMI)
Nikotinabusus
Vermehrtes intraabdominelles Fett

Wie bereits erwähnt, kann die metaplastische Zylinderepithelschleimhaut im distalen Oesophagus unterschiedlichen Epitheltypen entsprechen: erstens der Schleimhaut vom Cardia-Typ, seltener der Schleimhaut vom Magenkorpus-Typ und drittens der Schleimhaut vom intestinalen Typ. Der letzte Typ entspricht Zylinderepithelschleimhaut mit Becherzellen, die sauren Schleim enthalten, den sogenannten Goblet-Zellen. Ausser in England wird nur der dritte Epitheltyp als Barrett-Mukosa bezeichnet. Endoskopisch können die drei Epitheltypen nicht voneinander differenziert werden. Die Diagnose eines Barrett-Ösophagus kann deshalb nur histologisch gestellt werden [2]. Der Gehalt an Becherzellen kann gering und nur fokal sein, weshalb ein adäquates Sampling für die Diagnose eminent wichtig ist. Relevant ist zudem, dass die Biopsie eindeutig aus dem Ösophagus stammt, da eine intestinale Metaplasie auch in einer originären (Helicobacter-infizierten) Cardia-Schleimhaut auftreten kann, hier aber nicht die gleiche prognostische Bedeutung aufweist. Für die Beschreibung der endoskopischen Ausdehnung eines histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus dienen die «Prag-Kriterien», die neben der Gesamtlänge auch die zirkuläre Ausdehnung eines Barrett-Ösophagus berücksichtigen. Dabei wird jeweils der Abstand der zirkulären Ausdehnung (C) und der maximalen Ausdehnung nach proximal (M) vom gastroösophagealen Übergang angegeben. Des Weiteren wird der Barrett-Ösophagus in «short segment» (<3 cm) und «long segment» (>3 cm) unterteilt (Abb. 4 und 5) [37].

Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie

In den vergangenen Jahren ist das Karzinomrisiko eines Barrett-Ösophagus deutlich überschätzt worden. Das jährliche Risiko liegt in einer aktuellen Metaanalyse bei nur 0,33% pro Jahr [1]. Wird in Long- und Short-Segment-Barrett-Ösophagus unterschieden, finden

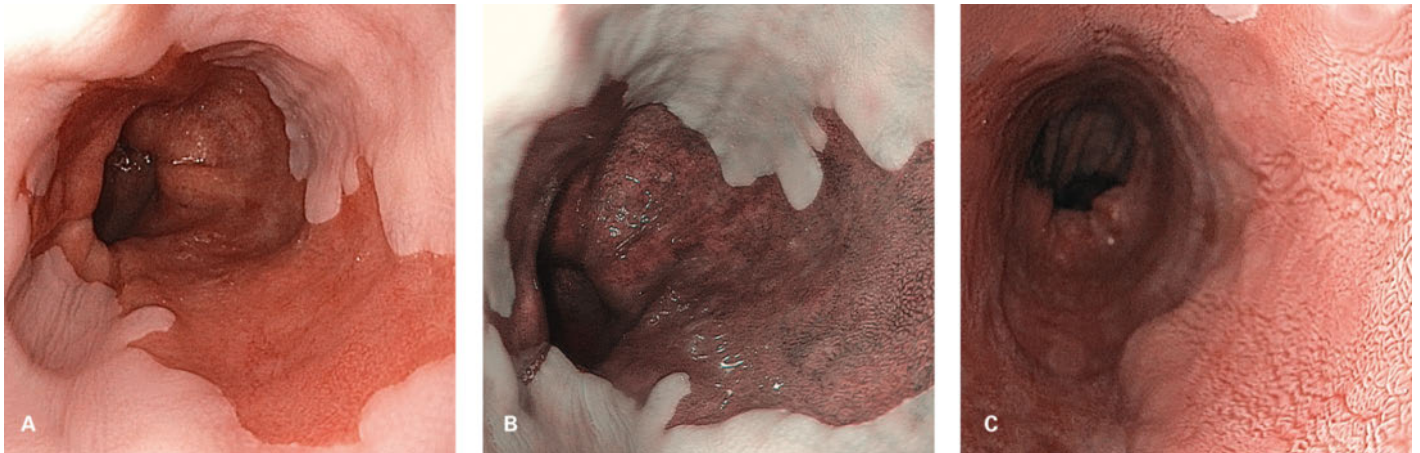


Abbildung 4: (A) Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie: 7 cm grosse rötliche Schleimhautausläufer im distalen Ösophagus C3M7 (zirkuläre Ausdehnung 3 cm, maximale Ausdehnung 7 cm). (B) Darstellung der regulär erscheinenden Kapillaren mit speziellem Lichtfilter und normaler (C) mukosaler Strukturen mit hochauflösender Vergrößerungsendoskopie nach Färbung mit Essigsäure (1,5%).

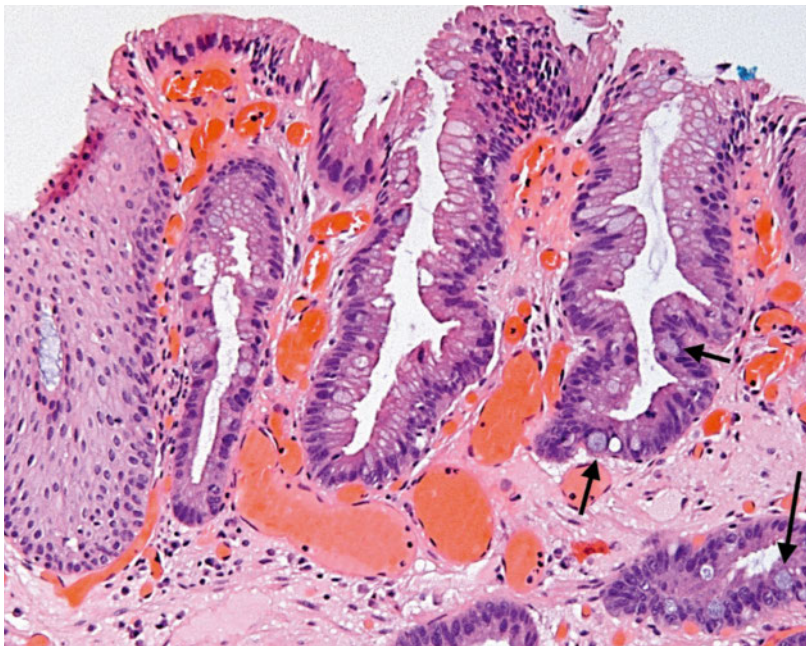


Abbildung 5: Barrett-Schleimhaut mit zahlreichen Goblet-Zellen. H.E.-Färbung.

sich jährliche Risiken von 0,22% und 0,03% [38]. Eine endoskopische Behandlungsindikation für einen nicht dysplastischen Barrett-Ösophagus besteht deshalb nicht. Kontrollendoskopien sind indiziert, denn das Risiko, an einem Barrett-Karzinom zu versterben, wird dadurch signifikant gesenkt [39]. Die endoskopischen Kontrollintervalle können jedoch auf 3–4 Jahre ausgedehnt werden. Dabei sollte die endoskopische Beurteilung mit hochauflösenden Videoendoskopen erfolgen und es sollten Biopsien aller suspekten Areale und anschliessend vier Quadrantenbiopsien alle 1–2 cm nach dem Seattle-Protokoll vorgenommen werden. Um eine möglicherweise in der Indexendoskopie übersehene

Frühneoplasie noch rechtzeitig zu entdecken, wird vor dem Hintergrund des verlängerten Kontrollintervalls ein Jahr nach Diagnosestellung nochmals eine Kontrollendoskopie empfohlen [2, 40].

Patienten mit Barrett-Ösophagus sollten eine Dauertherapie mit einem PPI einmal täglich erhalten [41]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Langzeitbehandlung mit PPI unabhängig vom Vorliegen einer erosiven Refluxösophagitis das Risiko der Progression zu einer Dysplasie beziehungsweise einem Adenokarzinom senkt. [42]

Barrett-Ösophagus mit niedriggradiger Dysplasie / niedriggradiger, intraepithelialer Neoplasie

Der Nachweis einer niedriggradigen, intraepithelialen Neoplasie (LGIN) ist ein wichtiges Zeichen einer beginnenden malignen Transformation des Barrett-Ösophagus. Endoskopisch weisen LGIN trotz hochauflösender Endoskopie wenig typische Veränderungen auf. Histologisch zeigen sowohl eine LGIN als auch eine hochgradige, intraepitheliale Neoplasie (HGIN) eine Stratifizierung der Epithelzellkerne, eine vermehrte proliferative Aktivität und eine gesteigerte Zellpolymorphie. Die Veränderungen sind bei der HGIN deutlich stärker ausgeprägt als bei der LGIN und zusätzlich finden sich hier oft auch Architekturstörungen (Abb. 6). Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen wie Ki-67-Fraktion und p53 können zur Diagnose und Differenzierung beigezogen werden, müssen aber im Kontext der H.E.-Morphologie beurteilt werden. Schwierig ist vor allem, die untere Grenze der LGIN festzulegen. Die Expertise des Pathologen spielt denn bei der Diagnose einer LGIN auch eine ganz entscheidende Rolle. In zwei Studien aus den Niederlanden konnte gezeigt werden, dass nach erneuter Beurteilung von histologisch diagnosti-

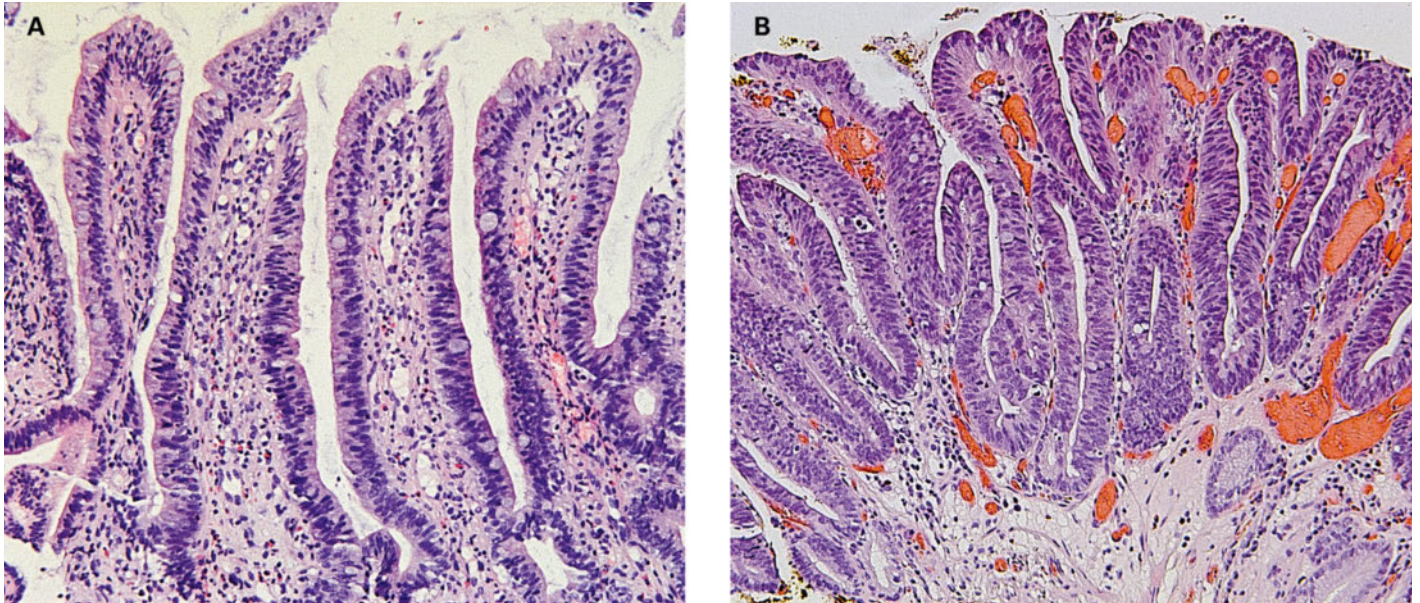


Abbildung 6: (A) Barrett-Schleimhaut mit leichter Epitheldysplasie (LGIN). Erhaltene Lamina propria zwischen den Krypten. Nukleäre Stratifizierung in den untern $\frac{2}{3}$ der Zellhöhe und apikal erhaltenes Zytoplasma. Einzelne Goblet-Zellen. H.E.-Färbung. (B) Barrett-Schleimhaut mit schwerer Epitheldysplasie (HGIN). Dicht stehende Krypten mit Stromaverlust der Lamina propria. Epithelverbreiterung sowie starke Kernvergrößerung und Kernpolymorphie. Polaritätsverlust mit Kernen bis an die Zelloberfläche. Zahlreiche Mitosen. H.E.-Färbung.

zierten LGIN durch einen erfahrenen Pathologen die Diagnose in 73–85% der Fälle auf Barrett-Schleimhaut ohne Dysplasie zurückgestuft wurde. Diese Daten belegen, dass LGIN häufig überdiagnostiziert wurden und daraus der falsche Schluss bezüglich deren Unbedenklichkeit gezogen wurde. Wird die Diagnose einer LGIN von einem Expertenpathologen bestätigt, dann besteht in der Folge eine deutlich erhöhte HGIN-/Karzinominzidenz von 9,1–13,4% [43, 44]. Neben der bisher empfohlenen sechsmonatigen Kontrollendoskopie scheint somit aufgrund dieser Daten eine klare Indikation zur Ablation der Barrett-Schleimhaut zu bestehen. In einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie konnte klar nachgewiesen werden, dass eine Radiofrequenzablation (RFA) des Barrett-Segmentes bei Patienten mit gesicherten LGIN zu einer 25%igen Reduktion des HGIN-/Karzinomprogressionsrisikos führt [45]. Eine weitere retrospektive Analyse aus den USA bestätigt diese Ergebnisse [46].

Barrett-Ösophagus mit hochgradiger Dysplasie / hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und intramukosalem Karzinom

Die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIN) und das intramukosale Karzinom sind histologisch nicht in jedem Fall voneinander abzugrenzen. Bei Nachweis einer HGIN respektive eines intramukosalen Karzinoms besteht die Indikation zur endoskopischen Resektion. Dieses Vorgehen ist möglich, weil gemäss Da-

ten aus chirurgischen Serien bei Vorliegen eines intramukosalen Karzinoms faktisch kein Lymphknotenmetastasierungsrisiko besteht [47, 48]. Die endoskopische Resektion hat zunächst diagnostischen Charakter und ermöglicht ein exaktes histopathologisches Staging der Veränderungen. Sie kann mit Kappen-, Ligatur- und Schlingentechniken erfolgen. Die Schleimhaut wird dabei angesaugt und mit einer Schlinge herausgeschnitten. Im Falle eines hoch- bis mittelgradig differenzierten mukosalen Tumors ohne Lymph- oder Blutgefässinfiltration bei nach basal vollständiger Abtragung ist die endoskopische Resektion kurativ [2, 40]. Nach Abtragung der frühkarzinomatösen Veränderungen gilt das Hauptaugenmerk der residuellen Barrett-Schleimhaut, die nach Studien in 30% der Fälle metachrone karzinomatöse Veränderungen entwickelt [49]. Der residuelle Barrett wird deshalb abladiert. Als Verfahren der Wahl gilt aktuell die RFA. Nach RFA bildet sich wieder Plattenepithel im vorherigen Barrett-Segment.

Die endoskopische Resektion von mukosalen Barrett-Karzinomen zeigt hervorragende Langzeitergebnisse. In einer retrospektiven Studie mit über 1000 Patienten zeigte sich in 96% der Fälle eine komplette Remission des Karzinoms. Bei 14,5% der Patienten kam es im Langzeitverlauf von 55 Monaten zu einem metachronen Rezidiv, das wiederum endoskopisch behandelt werden konnte. Eine kurative endoskopische Therapie zeigte sich im Langzeitverlauf bei 94% der Patienten.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Stefan Seewald
 GastroZentrum Hirslanden
 Klinik Hirslanden
 Witellikerstrasse 40
 CH-8032 Zürich
 stefan.seewald[at]
 gastrozentrum.ch

Ernsthafte Komplikationen traten in nur 1,5% der Fälle auf [50]. Die aktuelle Standardtherapie bestehend aus endoskopischer Resektion des mukosalen Karzinoms gefolgt von der RFA der residuellen Barrett-Schleimhaut wurde in einer europäischen prospektiven Multizenterstudie an 132 Patienten untersucht. Hier fand sich eine komplette Remission der karzinomatösen Veränderungen in 96%. In nur 4% der Fälle kam es zu einem Rezidiv der Neoplasie, das jedoch wieder endoskopisch erfolgreich behandelt werden konnte. Barrett-Schleimhaut ohne Dysplasie trat bei 8% der Patienten auf [51]. Nach erfolgreicher Eradikation des Barrett-Segmentes bedarf es jährlicher endoskopischer Nachkontrollen (Abb. 7).

Barrett-Ösophagus mit submukosalem Karzinom
 Zeigt sich nach histologischer Aufarbeitung des Abtragungspräparates eine tiefe submukosale Infiltration, besteht eine Operationsindikation, auch wenn der Tumor endoskopisch vollständig reseziert wurde. Mit zunehmender Infiltration der Submukosa steigt das Lymphknotenmetastasierungsrisiko auf bis zu 30%. Eine Subgruppe von Patienten repräsentiert die Gruppe von Patienten mit oberflächlicher submukosaler Infil-

tration. Wenn der Tumor die Submukosa unter 500 µm infiltriert, keine Lymph- oder Blutgefässinfiltration und ein hoher Differenzierungsgrad vorliegen, zeigen Studien ein sehr niedriges Lymphknotenmetastasierungsrisiko von ca. 1,5%. Bei einer endoskopischen RO-Resektion sollten geringes Metastasierungsrisiko und Operationsmorbidity respektive -mortalität gegeneinander abgewogen werden [51, 52]. Weitere prospektive Daten bezüglich des Langzeitverlaufes sind für diese Subgruppe von Patienten erforderlich.

Bereits bei der endoskopischen Beurteilung kann eine submukosale Infiltration vermutet werden. In einem solchen Fall ist es wichtig, dass die Veränderung ausreichend tief und in einem Stück abgetragen wird, damit der Pathologe auch die tieferen Schichten der Submukosa beurteilen kann. Als Abtragungstechnik ist bei diesen Patienten die aufwendige Technik der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD) zu bevorzugen, die in Intubationsnarkose durchgeführt wird [53]. Diese Technik wurde in Japan entwickelt und ermöglicht es, den Tumor in einem Stück en-bloc zu reseziieren. Dabei wird von der gesunden Schleimhaut aus seitlich in die tiefe Submukosa unterhalb des Tumors mit speziellen Messern vorgedrungen und die Submu-

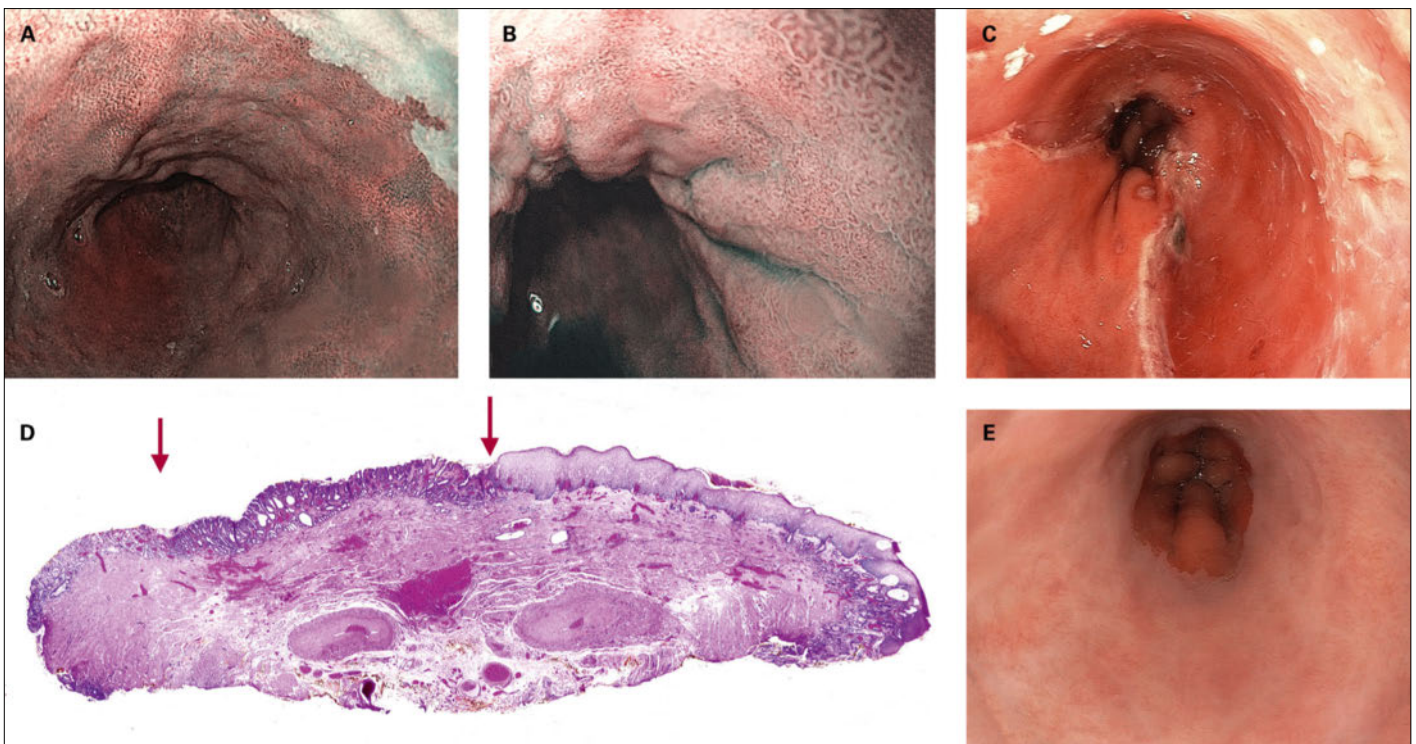


Abbildung 7: Barrett-Schleimhaut mit HGIN und intramukosalem Karzinom. (A) Von 12.00–3.00 Uhr leicht unregelmässige und «körnige» Schleimhaut. (B) Unter Vergrößerungsendoskopie kleinere und beginnend unregelmässige Drüsenstrukturen mit leicht verstärkter Kapillarintensität. (C) Breitflächige endoskopische Resektion der suspekten Veränderungen, ca. 70% der Zirkumferenz umfassend. (D) Histologie: Barrett-Mukosa mit schwerer Epitheldysplasie und intramukosalem Adenokarzinom zwischen den Pfeilen, pT1a m2 L0 V0 G2 R0, kurative endoskopische Resektion. (E) Neues Plattenepithel nach endoskopischer Resektion und Radiofrequenzablation der verbliebenen Barrett-Schleimhaut.

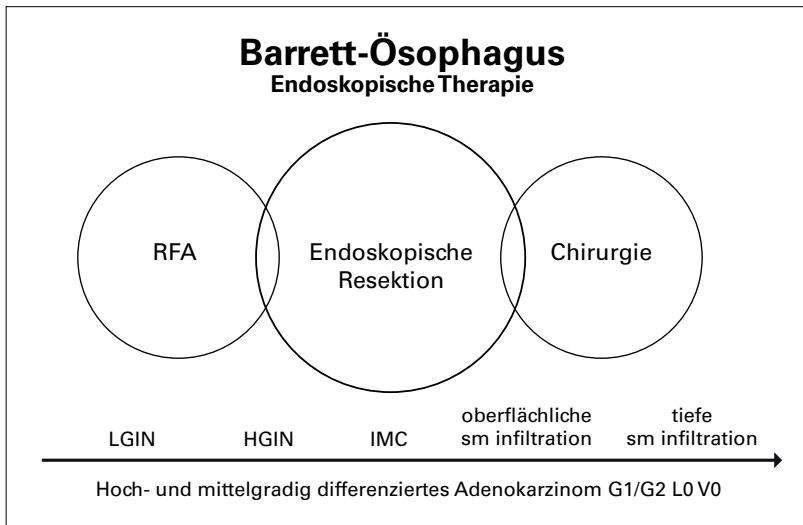


Abbildung 8: Flowchart zur Behandlung des Barrett-Frühkarzinoms.

LGIN = niedriggradige, intraepitheliale Neoplasie, HGIN = hochgradige, intraepitheliale Neoplasie, IMC = intramukosales Karzinom, sm = submukosal.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) hat eine hohe Prävalenz von ca. 20%. Klassische Refluxbeschwerden ohne Alarm- oder Risikofaktoren können empirisch mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt werden.
- Komplikationen von GERD sind Refluxösophagitis und Barrett-Ösophagus.
- Risikofaktoren für einen Barrett-Ösophagus sind langjähriger chronischer Reflux, männliches Geschlecht, Alter ≥ 50 , stammbetonte Adipositas und Nikotinabusus.
- Die jährliche Inzidenz einer karzinomatösen Entartung eines Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie wurde in der Vergangenheit überschätzt und liegt bei 0,33%.
- Das endoskopische Kontrollintervall eines Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie kann auf 3-4 Jahre ausgedehnt werden.
- Niedriggradige Dysplasien bzw. niedriggradige intraepitheliale Neoplasien (LGIN) im Barrett-Ösophagus müssen durch einen Expertenpathologen bestätigt werden, zeigen ein hohes Progressionsrisiko und sollten alle 6 Monate kontrolliert bzw. mittels Radiofrequenzablation behandelt werden.
- Therapie der Wahl für frühkarzinomatöse Veränderungen bis zu einer Grenze von T1b sm1 (500 μ m) L0 V0 G1-2 ist die endoskopische Resektion mit Radiofrequenzablation der residuellen Barrettschleimhaut.

kosa schrittweise von der tiefer liegenden Muscularis propria gelöst. Mittlerweile ist auch in Europa diese Technik an Zentren für interventionelle Endoskopie in guter Qualität vertreten (Abb. 8) [54–57].

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit GERD sollte eine endoskopische Diagnostik nur gezielt und bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden. Eine Beurteilung der Patienten bezüglich eines Barrett-Ösophagus bietet sich zum Zeitpunkt der hausärztlichen Empfehlung für eine Vorsorgekoloskopie. Hier sollte bei Risikofaktoren über die Indikation zur oberen Endoskopie nachgedacht werden. Bei Diagnose eines Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie bleibt festzuhalten, dass eine karzinomatöse Entartung selten ist. Endoskopische Kontrollintervalle können prinzipiell auf 3–4 Jahre verlängert werden. Wenn dysplastische oder mukosale frühkarzinomatöse Veränderungen gefunden werden, ist die endoskopische Behandlung Therapie der ersten Wahl. Nach zunächst diagnostischer endoskopischer Resektion mit histopathologischem Staging wird entschieden, ob die endoskopische Therapie kurativen Anspruch hat. Mögliche Operationsindikationen können somit präziser gestellt werden. Die Behandlung der frühkarzinomatösen Veränderungen sollte an dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Eine enge Zusammenarbeit von interventionell tätigen Gastroenterologen, Pathologen und Viszeralchirurgen ist hier unbedingte Voraussetzung.

Bildnachweis

Schmuckbild S. 135: © Nerthuz | Dreamstime.com

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- 1 Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(6):1468–70.
- 2 Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. *Z Gastroenterol.* 2014;52:1299–346.
- 3 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1375–83.
- 4 Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut.* 2012;61(7):970–6.
- 5 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Globale Konsensusgruppe. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *Z Gastroenterol.* 2007;45(11):1125–40.
- 6 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20.
- 7 Hansen AN, Wahlqvist P, Jørgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms – a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment – strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2005 Jun;59(6):655–64.
- 8 Morgner-Miehke A, Koop H, Blum AL, Hermans ML, Miehke S, Labenz J. Abklärung und Therapie von Refluxbeschwerden. *Z Gastroenterol.* 2006;44(5):399–410.
- 9 Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut.* 2005 Jun;54(6):746–51.
- 10 Wilder-Smith CH, Wilder-Smith P, Kawakami-Wong H, Voronets J, Osann K, Lussi A. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2788–95.
- 11 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–80.
- 12 Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305–10.
- 13 Pech O. Refluxerkrankung und Barrett-Ösophagus. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(20):1533–6.
- 14 Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA.* 2013;310(6):627–36.
- 15 de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, van Oijen MG, van Gageldonk-Lafeber AB, Siersema PD, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae pneumoniae*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(10):941–9.
- 16 Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11–12):1269–81.
- 17 Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1001–10.
- 18 Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;11(5):483–90.
- 19 Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1161–8.
- 20 Quasdorff M, Mertens J, Dinter J, Steffen HM. Recurrent hypomagnesemia with proton-pump inhibitor rechallenge. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):405–7.
- 21 Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2349–53.
- 22 Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* gastritis: friends or foes? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;99(3):187–94.
- 23 Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(2):235–42.
- 24 Wang YK, Hsu WH, Wang S, Lu CY, Kuo FC, Su YC. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2013.
- 25 Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujimara Y. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *Journal of Gastroenterology.* 2016; 51(8):751–67.
- 26 Reimer C, Lødrup A, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomized clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. Placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2016;43:899–909.
- 26 Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, Wong T, Dettmar P, Fried M. Post prandial reflux suppression by raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomized, controlled, double-blind study in reflux patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2013;37:1093–102.
- 27 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):965–71.
- 28 Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):376–82.
- 29 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28.
- 30 Johnson T, Gerson L, Hershovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(6):607–14.
- 31 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275–85.
- 32 Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2548–56.
- 33 Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):915–22.

- 34 Rubenstein JH. Risk factors for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(4):408–14
- 35 Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(6):340–7.
- 36 Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, Giffen C, Chow WH, Vaughan TL, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology.* 2012;142(4):744–53.
- 37 Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392–9.
- 38 Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2015 Jun 25. [Epub ahead of print]
- 39 El-Serag HB, Naik AD, Duan Z, Shakhathreh M, Helm A, Pathak A, et al. Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of oesophageal adenocarcinoma detected in patients with Barrett's oesophagus. *Gut.* 2015 Aug 26. [Epub ahead of print]
- 40 Sharma P, Katzka DA, Gupta N, Ajani J, Buttar N, Chak A, et al. Quality Indicators for the Management of Barrett's Esophagus, Dysplasia, and Esophageal Adenocarcinoma: International Consensus Recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1599–606.
- 41 Shaheen NJ, Falk G, Iyer PG, Gerson L. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50.
- 42 Singh S, Garg S, Singh P, Iyer P, El-Serag H. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(8):1229–37.
- 43 Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1523–30.
- 44 Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut.* 2015;64(5):700–6.
- 45 Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnunath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(12):1209–17.
- 46 Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A, Abrams JA, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology.* 2015;149(3):567–76
- 48 Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):733–42.
- 48 Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Virchows Arch.* 2005;446(5):497–504.
- 49 May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Günter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(10):1085–91.
- 50 Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2014;146(3):652–60.
- 51 Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, Pech O, Ragnunath K, Weusten BL, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *GUT* 2015. Mar 2 [Epub ahead of print].
- 52 Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy.* 2010;42(12):1030–6.
- 53 Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pauthner M, Lorenz D, et al. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc.* 2015;29(7):1888–96.
- 54 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(9):829–54.
- 55 Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2012;44(12):1105–13.
- 56 Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy.* 2015;47(2):103–12.
- 57 Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early -esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2015;47(2):113–21.