

# PPI vs. Fundoplicatio bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

## Ergebnisse der Cochrane-Metaanalyse und der LOTUS-Studie

### Originalpublikation

- Wileman SM, McCann S, Grant AM et al (2010) Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 17(3):CD003243
- Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S et al (2011) LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 305(19):1969–1977

Die Frage, ob eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) konservativ (mit Protonenpumpeninhibitoren, PPI) oder operativ (mit laparoskopischer Fundoplicatio) behandelt werden sollte, ist sowohl für Chirurgen als auch Gastroenterologen entscheidend: Für den Gastroenterologen im Hinblick auf die Zuweisungspraxis – Welcher Patient sollte dem Chirurgen vorgestellt werden? Welcher Patient kann langfristig mit PPI behandelt werden? – und für den Chirurgen im Hinblick auf das Stellen und Vertreten der Operationsindikation – Wer ist überhaupt ein guter Kandidat für die laparoskopische Fundoplicatio?

Mehrere Studien [2–5] haben mit einem prospektiv randomisierten Studiendesign die konservative Therapie mit der operativen Therapie verglichen. Im vergangenen Jahr ist ein systematisches Cochrane-Review mit Metaanalyse die-

ser Daten publiziert worden [1]. Zusätzlich ist jetzt eine weitere Follow-up-Publikation der europäischen Multicenterstudie (LOTUS) erschienen [6].

Der vorliegende Beitrag referiert die Ergebnisse der Cochrane-Metaanalyse sowie die Langzeitdaten der LOTUS-Studie, welche zusammen einen guten Überblick über die aktuelle Datenlage im Hinblick auf die Frage „PPI vs. Antirefluxchirurgie“ geben.

### Cochrane-Review

Basierend auf einer intensiven Datenbanksuche (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE) identifiziert die Cochrane-Arbeit relevante randomisierte Studien zum Vergleich der medikamentösen vs. operativen Therapie der GERD. Als primäre Ergebnisvariablen wurden die gesundheitsbezogene und die GERD-spezifische Lebensqualität sowie die Symptome Sodbrennen, Regurgitationen und Dysphagie untersucht. Insgesamt wurden 4 Studien [2–5] in die Cochrane-Metaanalyse eingeschlossen. Diese umfassten insgesamt 1232 randomisierte Patienten.

Daten zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* („health-related quality of life“, QOL) waren allen 4 Studien zu entnehmen. Die Metaanalyse zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Fundoplicatio gegenüber der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Ver-

besserung dieser gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 Monaten und einem Jahr (mittlere Differenz im SF36-Gesundheitscore –5,23, 95%-CI: –6,83 bis –3,62; I<sup>2</sup>=0%).

Auch hinsichtlich der *GERD-spezifischen Lebensqualität* zeigen alle 4 Studien eine signifikante Überlegenheit der chirurgischen Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie. Allerdings wurde hier nicht eigens eine Metaanalyse der kombinierten Daten durchgeführt.

Ebenso war die chirurgische Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Verbesserung der Symptome *Sodbrennen, Regurgitationen und Rülpsen* überlegen. Allerdings war ein geringe Rate persistierender postoperativer Dysphagie nach Fundoplicatio zu verzeichnen.

Die *Gesamtraten postoperativer Komplikationen* waren insgesamt niedrig, allerdings ist wie jeder operative Eingriff die Therapie nicht ohne Risiko.

Die *Kosten* der Antirefluxchirurgie sind beträchtlich höher als die Kosten der medikamentösen Therapie, wobei diese Daten lediglich auf dem 1. Jahr der Behandlung basieren. Daher müssen die Kosten und Nebenwirkungen einer langfristigen PPI-Einnahme bei der chronischen GERD in weiterer Folge berücksichtigt werden.

**Schlussfolgerung des Cochrane-Reviews.** Die laparoskopische Fundoplicatio ist der medikamentösen Therapie der GERD – zumindest mittelfristig – überlegen. Weiter schlussfolgern die Autoren, dass die operative Therapie bestimmte Risiken birgt und der langfristige Vorteil der Antirefluxchirurgie bislang unklar bleibt. Aktuell sollten Therapieentscheidungen bei der GERD basierend auf der Präferenz der Patienten und der behandelnden Ärzte getroffen werden.

## LOTUS-Studie

Eine weitere Publikation zur LOTUS-Studie (Long-Term Usage of Esomeprazol vs. Surgery for Treatment of chronic GERD) berichtet nun über einen längeren Behandlungszeitraum und die Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-ups [6]. Im Jahr 2008 waren in mehreren Publikationen über die kurzfristigen Ergebnisse und die Standardisierung der operativen Therapie berichtet worden [7, 8, 9].

An der LOTUS-Studie hatten in Form einer randomisierten, offenen Multicenterstudie Universitätskliniken und andere Kliniken der Maximalversorgung aus insgesamt 11 europäischen Ländern teilgenommen. Die Studie wurde komplett von der Firma AstraZeneca gesponsort.

Eingeschlossen waren Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, die an einer chronischen symptomatischen GERD litten. Die Diagnose „GERD“ war basierend auf der typischen Symptomatik, dem endoskopischen Befund (mit Evaluation des Ausmaßes einer erosiven GERD mit der Los-Angeles-Klassifikation) und/oder dem funktionellen Beweis eines pathologischen Reflux mit der 24-Stunden-pH-Metrie etabliert worden. Mit erheblichem Aufwand waren in Trainingssitzungen die operative Technik (laparoskopische Fundoplicatio nach Nissen mit Durchtrennung der Vasa gastrica brevia) vorbildlich standardisiert worden [9].

Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in die Studie war das Ansprechen auf 40 mg Esomeprazol pro Tag, welches im Rahmen einer 3-monatigen sog. „Run-in-Phase“ getestet worden war. Patienten mit nur teilweisem Ansprechen ihrer Symptomatik auf PPI waren ebenso ausgeschlossen wie Patienten, bei denen

eine höhergradige Refluxösophagitis (höher als Los-Angeles-Grad B) fortbestanden hatte.

Das so identifizierte Patientenkollektiv war in den konservativen oder operativen Arm der Studie randomisiert worden. Eine klinische Nachbeobachtung wurde alle 6 Monate durchgeführt. Eine endoskopische Beurteilung fand nach 1, 3 und 5 Jahren, eine 24-Stunden-pH-Metrie nach 6 Monaten und 5 Jahren statt. Die Erfassung der Lebensqualität wurde mit dem „Quality of Life in Reflux and Dyspepsia“ (QOLRAD) und dem „Gastrointestinal Rating Scale“ (GIRS) zu Beginn der Studie und im weiteren Verlauf dann jährlich durchgeführt.

Von 628 Patienten waren 72 infolge eines Nichtansprechens auf die PPI-Therapie ausgeschlossen worden, sodass letztlich 554 Patienten randomisiert worden waren. Schließlich wurden 266 Patienten in den medikamentösen Therapiearm (PPI-Gruppe) und 288 in den operativen Therapiearm (Fundoplicatio-Gruppe) randomisiert. Während in der medikamentösen Gruppe keine Ausfälle zu verzeichnen waren, schieden 40 Patienten im Verlauf der Studie aus der operativen Gruppe aus. Hauptursache war in erster Linie eine spätere Ablehnung der Operation. In Bezug auf die demographischen Charakteristika, den Krankheitsverlauf und den objektiven klinischen Befunden unterschieden sich die beiden Gruppen (konservativer und operativer Therapiearm) nicht und zeigten eine homogene Randomisierung.

Die 5-Jahres-Ergebnisse [6] zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied (log rank  $p=0,048$ ) hinsichtlich des Erreichens des Therapieziels: Fundoplicatio-Gruppe: 85% (95%-CI: 81–90%) vs. PPI-Gruppe: 92% (95%-CI: 89–96%).

Ein *Therapieversagen in der Fundoplicatio-Gruppe* ( $n=288$ ) wurde angenommen bei der Erfordernis einer additiven PPI-Therapie, einem peri- und postoperativen Todesfall (<30 Tage), der Erfordernis einer operativen Reintervention bei Persistenz von dysphagischen Beschwerden sowie mehr als eine Dilatationsbehandlung bei Stenosen. Das so definierte Therapieversagen traf auf insgesamt 33 Patienten der Fundoplicatio-Gruppe zu.

Ein *Therapieversagen in der PPI-Gruppe* ( $n=266$ ) war definiert als Verabreichung der Maximaldosis (2-mal 40 mg Esomeprazol) ohne suffizientes Ansprechen persistierender Refluxbeschwerden auf diese Therapie über den Zeitraum von 16 Wochen. Insgesamt 19 Patienten der PPI-Gruppe waren in der Studie als Therapieversager zu klassifizieren.

Seitens der Symptomatik zeigte sich ein signifikanter Vorteil der PPI-Gruppe im Hinblick auf Dysphagie (11% vs. 5%;  $p=0,001$ ), Flatulenz (57% vs. 40%,  $p=0,001$ ) und Meteorismus (40% vs. 28%;  $p=0,001$ ). Die Fundoplicatio-Gruppe war in Bezug auf die Säureexposition und Regurgitationen der PPI-Gruppe überlegen (13% vs. 2%;  $p=0,001$ ). Für Sodbrennen, epigastrische Beschwerden und Diarrhö zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ebenso zeigten sich im objektivierte Follow-up mit 24-Stunden-pH-Metrie und endoskopischer Reevaluation keine signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

Diese eher für den konservativen Therapiearm sprechenden Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Lebensqualitätsuntersuchung, bei denen sich ein (wenn auch nicht statistisch signifikanter) Trend zur Überlegenheit der Fundoplicatio-Gruppe im Vergleich zur PPI-Gruppe zeigt. Dies deckt sich mit anderen Lebensqualitätsuntersuchungen nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie (z. B. [10]).

**Schlussfolgerung der LOTUS-Studie.** Sowohl die konservative Therapie der GERD mit PPI als auch die operative Therapie mit Fundoplicatio bietet der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine langfristige Symptomkontrolle.

## Diskussion

Die aktuelle Datenlage – die in der Cochrane-Arbeit metaanalysierten Studien [1] und das 5-Jahres-Follow-up der LOTUS-Studie – ermöglichen jetzt eine gute Bewertung der Therapiealternativen bei der symptomatischen GERD: Sowohl die konservative Therapie mit PPI als auch die operative Therapie mit Fundoplicatio erscheinen sinnvoll und zielführend hinsichtlich einer langfristigen Sym-

ptomkontrolle. Voraussetzung ist allerdings das Ansprechen auf PPI. Der PPI-Test, die initiale probatorische Gabe eines PPI – simuliert in der 3-monatigen „Run-in-Phase“ der LOTUS-Studie – stellt heute ein wichtiges diagnostisches und therapeutisches „Werkzeug“ in der Abklärung der sauren GERD dar. Dieser PPI-Test wird entsprechend auch von der Refluxleitlinie der DGVS [11] empfohlen.

Beim Therapieansprechen auf PPI kann man sich der Schlussfolgerung der Cochrane-Studie anschließen, dass hier letztlich die Präferenz des Patienten und auch des behandelnden Arztes ausschlaggebend sein kann. Wahrscheinlich ist es jedoch sinnvoll – und auch das reflektiert die Datenlage – die Antirefluxchirurgie in Expertenhand durchführen zu lassen, da es sich hierbei um einen anspruchsvollen laparoskopischen Eingriff handelt.

Hinsichtlich der Verfahrenswahl in den referierten Arbeiten – totale 360°-Nissen-Fundoplicatio – darf man sicherlich nach aktueller Datenlage die möglicherweise überlegene partielle 270°-Fundoplicatio nach Toupet diskutieren. [12, 13]. Möglicherweise wäre mit dieser Operation in der LOTUS-Studie eine geringere Dysphagierate und Rate gasassoziierter Nebenwirkungen zu erzielen gewesen.

Abschließend muss noch darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den Patienten, welche heute dem Chirurgen und spezialisierten Laboratorien für gastrointestinale Funktionsdiagnostik zugewiesen werden, zumeist um ein anderes selektiertes Patientenkollektiv handelt, als dem in oben zitierten Studien behandelten Patientenkollektiv: Gemeint ist die Gruppe der Patienten, bei denen nur ein teilweises Ansprechen oder gar kein Ansprechen auf die PPI-Therapie zu erzielen ist, bei denen aber eine funktionell bewiesene GERD (Manometrie/pH-Metrie/Impedanzmessung) vorliegt. Für diese Patienten stellt bei hohem Leidensdruck die laparoskopische Fundoplicatio zumeist die einzige sinnvolle Therapiealternative dar.

### Fazit

**Sowohl die konservative Behandlung mit PPI als auch die operative Alternative der Antirefluxchirurgie können dauerhaft eine Besserung der Beschwerden mit**

**einer gesteigerten Lebensqualität bieten. Bei hohem Leidensdruck und unzureichendem Ansprechen auf PPI bleibt allerdings die Antirefluxchirurgie wohl die alleinige Option, die in erfahrener Hand zu einer langfristig guten Lebensqualität führt.**

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. B.H.A. von Rahden**

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Zentrum für operative Medizin (ZOM), Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacherstr. 6, 97080 Würzburg  
Rahden\_B@klinik.uni-wuerzburg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Wileman SM, McCann S, Grant AM et al (2010) Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003243
2. Anvari M, Allen C, Marshall J et al (2006) A randomised controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease: one year follow-up. *Surg Innov* 13:238–249
3. Mahon D, Rhodes M, Decadt B et al (2005) Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 92:695–699
4. Grant AM, Wileman SM, Ramsay CL et al (2008) Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. *BMJ* 337:a2664. doi:10.1136/bmj.a2664
5. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG et al (2008) Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gastrointest Surg* 12:1646–1655
6. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S et al (2011) Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 305:1969–1977
7. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG et al (2008) Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gastrointest Surg* 12:1646–1654
8. Lundell L, Attwood S, Ell C et al (2008) Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 57:1207–1213
9. Attwood SE, Lundell L, Ell C et al (2008) Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS Trial experience. *World J Surg* 32:995–998
10. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ et al (2010) Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 97:845–852
11. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S et al (2005) Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 43:163–164
12. von Rahden BH, Germer CT (2010) Überlegenheit der Toupet- gegenüber der Nissen-Fundoplicatio: neuer Evidenzlevel durch Metaanalyse. *Chirurg* 81:1031–1032
13. Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed Ali U et al (2010) Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 97:1318–1330