

Barrett-Ösophagus

Folge von Reflux und Wegbereiter für Ösophaguskarzinome

Beim Barrett-Ösophagus wird die normale Schleimhaut der Speiseröhre am gastroösophagealen Übergang durch Zylinderepithel ersetzt. Der Barrett-Ösophagus stellt eine Krebsprädisposition dar. Die zugrunde liegende gastroösophageale Refluxkrankheit muss behandelt werden. Das weitere Vorgehen unterscheidet sich, je nachdem, ob Dysplasien vorliegen oder nicht.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Schätzungen zufolge liegt bei 5,6 Prozent der Erwachsenen in Amerika ein Barrett-Ösophagus vor. Bei dieser Erkrankung wird die Plattenepithelschleimhaut des Ösophagus aufgrund einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) geschädigt und durch eine metaplastische Zylinderepithelschleimhaut ersetzt. GERD und Barrett-Ösophagus sind gravierende Risikofaktoren für Adenokarzinome der Speiseröhre – Tumoren mit schlechter Prognose, deren Häufigkeit während der letzten 40 Jahre in den USA um mehr als den Faktor 7 angestiegen ist.

Die metaplastische Zylinderepithelmukosa verursacht keine Symptome. Die Erkrankung ist nur von klinischer Bedeutung, weil sie die Krebsentstehung begünstigt.

Merksätze

- ❖ Aus dem Barrett-Ösophagus kann sich ein Adenokarzinom der Speiseröhre entwickeln.
- ❖ Die zugrunde liegende GERD sollte konsequent behandelt werden.
- ❖ Für Patienten mit Barrett-Ösophagus und hochgradiger Dysplasie wird eine endoskopische Eradikationstherapie empfohlen.
- ❖ Bei bestätigter niedriggradiger Dysplasie empfehlen Fachgesellschaften entweder eine endoskopische Überwachung oder eine endoskopische Ablation.
- ❖ Bei nicht dysplastischer Barrett-Metaplasie ist eine endoskopische Überwachung erforderlich.

Diagnostik

Die Diagnose «Barrett-Ösophagus» setzt endoskopische Befunde voraus, die zeigen, dass sich das Zylinderepithel über den gastroösophagealen Übergang erstreckt und den distalen Ösophagus auskleidet. Darüber hinaus muss eine Ösophagusbiopsie bestätigen, dass eine Zylinderepithel-metaplasie vorliegt.

Das Ausmass der ösophagealen Zylinderepithel-metaplasie bestimmt, ob ein langsegmentiger oder ein kurzsegmentiger Barrett-Ösophagus diagnostiziert wird (≥ 3 cm oder < 3 cm lange Zylinderepithel-metaplasie), doch sind sich die Experten uneins, welcher histologische Typ der Zylinderepithel-metaplasie die Diagnose eines Barrett-Ösophagus etabliert (intestinale Metaplasie mit Becherzellen oder schleimsezernierende Zylinderzellen ohne Becherzellen).

Epidemiologie

Das Ausmass der Barrett-Metaplasie variiert mit der Ausprägung der zugrunde liegenden GERD. Unbehandelte Patienten mit einem langsegmentigen Barrett-Ösophagus weisen typischerweise eine schwere GERD mit erosiver Ösophagitis auf, während ein kurzsegmentiger Barrett-Ösophagus nicht mit GERD-Symptomen oder endoskopischen Zeichen einer Refluxösophagitis assoziiert ist. Vermutlich entwickelt sich ein kurzsegmentiger Barrett-Ösophagus als Folge eines protrahierten Säurerefluxes, der nur den am weitesten distal gelegenen Anteil des Ösophagus betrifft – ein Phänomen, das bei offensichtlich gesunden Personen nachgewiesen werden kann.

Ein Barrett-Ösophagus wird typischerweise im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung bei Personen ab 50 Jahren entdeckt, entweder bei einer Screening-Endoskopie wegen GERD-Symptomatik oder zufällig während einer Endoskopie aufgrund GERD-unabhängiger Erkrankungen. Der Barrett-Ösophagus wird bei Männern zwei- bis dreimal häufiger als bei Frauen beobachtet. Weitere wichtige Risikofaktoren sind (bauchbetonte) Adipositas und Zigarettenrauchen. Zudem gibt es eine familiäre Form des Barrett-Ösophagus, die für 7 bis 11 Prozent der Fälle verantwortlich ist. Die meisten Erkrankungen, die mit Barrett-Metaplasie assoziiert sind, stellen ebenfalls Risikofaktoren für das Adenokarzinom der Speiseröhre dar.

Zu den Faktoren, die vor Barrett-Ösophagus schützen können, zählen die Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAR), eine gastrale Infektion mit *Helicobacter pylori* sowie eine obst- und gemüsereiche Kost. Eine *H. pylori*-Infektion verursacht eine Gastritis mit

reduzierter Magensäureproduktion, sodass der Ösophagus bis zu einem gewissen Grad vor GERD geschützt ist.

Neueren Studien zufolge beträgt das Risiko für ösophageale Adenokarzinome in der allgemeinen Population der Patienten mit nicht dysplastischem Barrett-Ösophagus 0,1 bis 0,3 Prozent pro Jahr. Doch beeinflussen verschiedene Faktoren das Krebsrisiko des einzelnen Patienten. Beispielsweise ist das Krebsrisiko bei Männern mit Barrett-Ösophagus etwa zweimal so hoch wie bei Frauen. Das Risiko ist auch höher, wenn ein längeres Segment einer Barrett-Metaplasie besteht, und es ist besonders hoch, wenn bestimmte familiäre Formen des Barrett-Ösophagus vorliegen.

Screening und Monitoring bei Barrett-Ösophagus

Obwohl es keine qualitativ hochwertige Evidenz für dieses Vorgehen gibt, empfehlen medizinische Fachgesellschaften derzeit ein endoskopisches Screening auf Barrett-Ösophagus für Patienten mit chronischer GERD-Symptomatik, die mindestens einen weiteren Risikofaktor für ein Adenokarzinom der Speiseröhre aufweisen (wie z.B. Alter ab 50 Jahren, männliches Geschlecht, Hiatushernie, erhöhter Body-Mass-Index [BMI], bauchbetonte Adipositas, Rauchen). Zeigt sich bei der Screening-Untersuchung kein Barrett-Ösophagus, wird kein weiteres Screening empfohlen.

Für Patienten, bei denen eine nichtdysplastische Barrett-Metaplasie gefunden wurde (im Rahmen des Screenings oder zufällig) empfehlen die Fachgesellschaften eine regelmäßige endoskopische Überwachung im Abstand von 3 bis 5 Jahren. Allerdings ist das Screening nicht unumstritten.

Management des Barrett-Ösophagus

Behandlung der GERD

Bei Patienten mit einer Barrett-Metaplasie kann der Reflux von Magensäure eine chronische Entzündung hervorrufen sowie Doppelstrang-DNA-Brüche und eine vermehrte Zellproliferation. All dies kann zur Karzinogenese beitragen. Dies weist darauf hin, dass eine GERD bei Patienten mit Barrett-Ösophagus aggressiv behandelt werden sollte, und es gibt indirekte Evidenz, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko der Karzinomentwicklung senken. Beispielsweise ergab eine aktuelle Kohortenstudie mit 540 Patienten mit Barrett-Ösophagus, die im Median über 5,2 Jahre nachbeobachtet wurden, dass eine PPI-Therapie mit einer Reduktion einer neoplastischen Progression um 75 Prozent assoziiert war. Gallensäuren können ebenfalls Doppelstrang-DNA-Brüche verursachen und bei Patienten mit Barrett-Ösophagus zur Karzinogenese beitragen. PPI können den Gallereflux nicht verhindern. Eine Antirefluxoperation kann den Reflux des gesamten Mageninhalts (Säure und Galle) unterbinden, aber die besten verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Operation die Karzinomentwicklung nicht effektiver verhindern kann als eine PPI-Therapie. Daher wird eine Antirefluxoperation allein aus Gründen der Krebsprotektion nicht empfohlen.

Wie bei GERD-Patienten ohne Barrett-Metaplasie werden PPI bei Patienten mit Barrett-Ösophagus eingesetzt, um die GERD-Symptomatik zu kontrollieren und die Reflux-ösophagitis zu heilen. Bei Patienten, die keine Symptome oder endoskopischen Zeichen einer GERD aufweisen (was bei kurzsegmentigem Barrett-Ösophagus häufig vorkommt),

ist unklar und umstritten, ob PPI zur Chemoprävention eingesetzt werden sollen. Die Autoren sind der Ansicht, dass die indirekte Evidenz, die eine krebspräventive Rolle von PPI beim Barrett-Ösophagus stützt, stark genug ist, um eine PPI-Behandlung in konventioneller Dosierung bei asymptomatischen Patienten zu rechtfertigen. Zuvor müssen Letztere selbstverständlich über den Nutzen und die potenziellen Risiken aufgeklärt worden sein. Dies ist jedoch eine Vorgehensweise, die von medizinischen Fachgesellschaften nicht ausdrücklich unterstützt wird.

Endoskopische Eradikation einer Dysplasie

Die Häufigkeit, mit der hochgradige Dysplasien bei Patienten mit Barrett-Ösophagus in Karzinome übergehen, rechtfertigt eine Intervention. Laut einer Metaanalyse beträgt diese Rate etwa 6 Prozent pro Jahr, doch in Therapiestudien wurde über deutlich höhere Raten berichtet. Bis vor Kurzem bestand die Standardbehandlung bei hochgradiger Dysplasie aus einer Ösophagektomie, doch sind heute endoskopische Resektions- und Ablationstechniken verfügbar. Das Komplikationsrisiko ist bei diesen neuen Techniken viel geringer als bei einer Ösophagektomie, die Mortalität ist extrem gering (fast 0%).

Bei der endoskopischen Schleimhautresektion wird eine Diathermieschlinge eingesetzt, mit der ein Segment der Ösophagusmukosa und -submukosa reseziert wird. Auf diese Weise wird Gewebe für eine histopathologische Untersuchung gewonnen. Im Gegensatz dazu wird bei endoskopischen Ablationstechniken (die mithilfe thermischer oder photochemischer Energie Gewebe zerstören) kein Material für die histopathologische Untersuchung gewonnen. Nach endoskopischer Mukosaresektion oder -ablation einer Barrett-Metaplasie erhalten die Patienten einen PPI, um einen Säurereflux zu verhindern und dadurch die Reepithelialisierung des eradizierten Areals mit Plattenepithel zu ermöglichen.

Neoplasien, die bereits in regionale Lymphknoten metastasiert haben, können mittels endoskopischer Eradikationstherapie nicht geheilt werden. Solche Metastasen liegen bei weniger als 2 Prozent der Patienten mit Barrett-Ösophagus und Schleimhautneoplasien (hochgradige Dysplasie oder intramukosales Adenokarzinom) vor, jedoch bei mehr als 20 Prozent der Patienten, deren Tumoren tief in die Submukosa reichen. Deswegen wird die endoskopische Therapie im Allgemeinen nur eingesetzt, um Schleimhautneoplasien zu behandeln.

Randomisierte, kontrollierte Studien haben ergeben, dass die endoskopische Eradikation von Dysplasien mithilfe der photodynamischen Therapie oder der Radiofrequenzablation die Progressionsrate zu Karzinomen signifikant senkt. Zwar wurden diese Techniken noch nicht in einer prospektiven Studie direkt miteinander verglichen, doch scheint die Radiofrequenzablation zu ähnlichen oder sogar besseren Raten der Dysplasieeradikation und der Krebsprävention zu führen. Darüber hinaus ist diese Methode einfacher durchzuführen und mit weniger Nebenwirkungen verknüpft als die photodynamische Therapie. Daher ist die Radiofrequenzablation für Patienten mit Barrett-Ösophagus und Dysplasie die ablativ Methode der Wahl. Bei der Radiofrequenzablation sind meist mehrere endoskopische Sitzungen notwendig, um eine komplette Eradikation der Metaplasie zu erzielen.

Die häufigste schwere Nebenwirkung ist die Ösophagusstriktur, die bei etwa 5 Prozent der Patienten auftritt.

Management der niedriggradigen Dysplasie

Für Patienten mit bestätigter niedriggradiger Dysplasie empfehlen gastroenterologische Fachgesellschaften derzeit entweder eine endoskopische Überwachung im Abstand von 6 bis 12 Monaten oder eine endoskopische Ablationstherapie.

Vorgehen bei nicht dysplastischer Barrett-Metaplasie

Die Wirksamkeit der Radiofrequenzablation zur Krebsprävention bei Patienten mit nicht dysplastischem Barrett-Ösophagus ist nicht klar. Deshalb sollten sich betroffene Patienten weiterhin einer endoskopischen Überwachung

unterziehen, auch nach einer offensichtlich erfolgreichen Eradikation einer Metaplasie mittels Radiofrequenzablation. Eine Studie ergab, dass die Radiofrequenzablation bei 50-jährigen Männern mit Barrett-Ösophagus nur kosteneffektiv ist, wenn eine Dysplasie vorliegt – nicht jedoch bei Patienten mit nicht dysplastischer Metaplasie. Derzeit empfehlen die Autoren für die allgemeine Population der Patienten mit nicht dysplastischem Barrett-Ösophagus keine Radiofrequenzablation. ❖

Andrea Wülker

Spechler SJ, Souza RF: Barrett's esophagus. N Engl J Med 2014; 371: 836.

Interessenlage: Beide Autoren geben an, Beraterhonorare von verschiedenen Firmen erhalten zu haben.

ECHO

LUTS?

Da wir nach Artikel 40 des Schweizerischen Medizinalberufegesetzes zur ständigen Fortbildung verpflichtet sind, lese ich immer die wichtigsten Fachzeitschriften und halte mich auf dem Laufenden. So weiss ich, dass es sich nicht um einen Druckfehler von Lust handelt, sondern um eine Diagnose-Umschreibung aus der Urologie. Wie WC, FMH oder MRI ist LUTS ein Akronym, das man sich als Arzt merken muss, wozu Englischkenntnisse von Vorteil sind. LUTS setzt sich aus den Anfangsbuchstaben von Lower Urinary Tract Symptoms zusammen. Wenn von LUTS die Rede ist, weiss ich also, dass es um Probleme beim Wasserlösen oder um solche von Blase, Urethra und Prostata geht. Als Leser medizinischer Artikel ist man heute ohne Kenntnis solcher Buchstabengruppen hilflos, da die Verfasser auf erklärende Fussnoten verzichten. Medizinische Banausen wissen eh nicht, was sie bedeuten. Hingegen werden sie von Gesundheitskommissionsmitgliedern genüsslich in Fragen, Postulate und Interpellationen eingebunden. Der einfache, domestizierte Arzt CMO (common medical officer) muss

aber immer wieder einen Kollegen oder das Internet befragen, um zu wissen, worum es sich handelt. Mit LGBTI, von dem ich in ARS MEDICI gelesen habe, ging es mir auch so. Wenn nämlich eine gesundheitspolitische Nationalrätin und der Bundesrat AB diesen Begriff ganz cool und selbstverständlich benützen, schämt man sich eben schon ein wenig der eigenen Ignoranz. Solches Nichtwissen wird vom Volk sicher als ärztlicher Qualitätsmangel gewertet und sollte korrigiert werden, weshalb sich vorbeugende Massnahmen aufdrängen. Unter der Bezeichnung ENIGMA, Swiss Doc's Mystery Finder, könnte doch SAQM, die Schweizerische Akademie für Qualität in der Medizin, ein erklärendes Taschenbüchlein für praktizierende Ärzte herausgeben. Einmal mehr würde das zur Verbesserung der Gesundheitsversorgungsqualität beitragen und uns mit berechtigtem Stolz erfüllen. Ruft jetzt noch ein Notfall wegen Brennens im LUT an, ist der Fall klar. ❖

Max Konzelmann